

Aus der Medizinischen Poliklinik
Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München
Kommissarischer Direktor: Professor Dr. med. Martin Reincke

Vergleich zwischen AIDS-Patienten mit zerebraler Toxoplasmose
bzw. Pneumocystis-Pneumonie hinsichtlich des virologischen und
immunologischen Ansprechens auf hochaktive antiretrovirale
Therapie

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

vorgelegt von
Ulrich Joseph Helmut Kastenbauer

aus
München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Bogner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Franz-Josef Falkner von Sonnenburg
Prof. Dr. Josef Eberle

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen
Prüfung: 05.02.2009

Abkürzungen

AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ART	antiretrovirale Therapie
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
ClinSurv HIV	Projekt „Klinische Überwachung der HIV-Krankheit“
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPL	Herkunft aus Hochprävalenzland
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IDU	<i>intravenous drug users</i>
IQR	<i>interquartile range</i>
IRIS	<i>immune reconstitution inflammation syndrome</i>
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MSM	<i>men who have sex with men</i>
MW	Mittelwert
NNRTI	non-nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OI	opportunistische Infektion
p.o.	<i>per os</i>
PaO ₂	arterieller Sauerstoffdruck
PCP	Pneumocystis-Pneumonie
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PI	Proteaseinhibitor
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
SD	<i>standard deviation</i>
SW	Spannweite
Toxo	Toxoplasmose
Trans	Transfusionsempfänger

Inhalt

Abkürzungen	3
1. Einleitung	5
2. Methodik.....	9
a. Design.....	9
1. ClinSurv HIV.....	9
2. Einschlusskriterien	10
b. Statistische Methoden	13
3. Ergebnisse	14
a. Untersuchte Population	14
1. Demographisches.....	14
2. Infektionsmodus	14
3. Zeitpunkt des Therapiebeginns.....	16
4. Firstline-HAART-Regime.....	16
5. Zeitabstand zwischen OI-Diagnose und HAART-Beginn	18
6. Baseline-Laborparameter	19
b. Parameterverlauf.....	21
1. HI-Viruslast.....	21
2. CD4 ⁺ -Lymphozyten.....	23
3. CD8 ⁺ Lymphozyten	31
4. Prozentualer Anteil der CD4-Zellen	32
5. Prozentualer Anteil der CD8-Zellen	35
6. Gesamt-Lymphozyten	37
c. Faktorenanalyse.....	38
4. Diskussion	42
a. Therapieansprechen unter HAART	42
b. Zeitabstand zwischen OI-Diagnose und HAART-Beginn	46
c. Einschränkungen.....	46
1. Vergleichbarkeit der Stichproben	47
2. Datenqualität	54
3. Patientenselektion	56
5. Zusammenfassung	57
6. Danksagung.....	59
7. Literatur	59

1. Einleitung

Als zu Beginn der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts die ersten Fälle einer bis dato bei nicht offensichtlich immunsupprimierten Patienten (wie nach Organtransplantation oder bei malignen klonalen Erkrankungen) noch nie beobachteten Enzephalitis, verursacht durch den Erreger *Toxoplasma gondii*, bekannt wurden, stand die Menschheit noch ganz am Anfang einer Epidemie, die heute weltweit zu den größten medizinischen Herausforderungen der Neuzeit gehört: AIDS (4;23;37;38). Das durch Infektion mit dem sogenannten *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) hervorgerufene *Acquired Immune Deficiency Syndrome* zeichnet sich durch eine progrediente Abwehrschwäche aus, die sich vor allem in einem Defekt der T-Zell-vermittelten Immunität begründet.

Beim HI-Virus handelt es sich um ein Retrovirus aus der Familie der Lentiviren. Es befällt ausschließlich CD4⁺ Zellen, wie T-Helferzellen, Monozyten und Makrophagen, dendritische Zellen oder Mikrogliazellen des Gehirns. Nach der reversen Transkription der Virus-RNA in pro-virale HIV-DNA erfolgt in aktivierten T-Zellen die Integration in das Genom der Zielzelle. Regulatorische Proteine und Bauteile für neue Virionen werden produziert. Nach Zusammensetzen und „Reifung“ wird die neue Virusgeneration aus der Zelle freigesetzt. Makrophagen und latent infizierte, ruhende T-Zellen stellen hingegen ein Virusreservoir dar. Dieses gewährleistet die chronische Persistenz des Erregers auch bei nicht messbarer Virämie. Schon in der frühen Phase der Infektion kommt es unter anderem durch Apoptoseinduktion, durch das HI-Virus selbst hervorgerufen oder vermittelt durch die Aktivierung der körpereigenen Immunantwort, zu einer Depletion des Pools an CD4⁺ T-Zellen (v.a. T-Memory-Zellen). Im Lauf der Jahre führt dieser Prozess, durch die chronische Persistenz des Virus und die damit verbundene Immunaktivierung geschürt, zu einer zunehmenden Einschränkung der T-Zell-vermittelten Immunabwehr (24).

Dies kann schließlich dazu führen, dass für den Immunkompetenten sonst unproblematische Erreger klinisch apparent werden. Es treten sog. opportunistische Infektionen (OI) auf. Auch latent vorhandene Infektionen, zu denen die mit dem obligat intrazellulären Protozoon *T. gondii* gehört, können dann eine Reaktivierung erfahren.

Eigentlicher Hauptwirt von *T. gondii* sind Katzen. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt über den Verzehr rohen Fleisches, das den Erreger in Form von sog. Gewebe-

Zysten enthält. Auch die Aufnahme von Wasser oder Nahrung, die mit Oozysten (mit den Fäzes infizierter Tiere ausgeschieden) kontaminiert wurden, gilt als möglicher Übertragungsweg. In ca. 90% der Fälle verläuft diese Primärinfektion inapparent. Nur bei 10% treten Symptome in Form einer Lymphadenitis, Chorioretinitis oder selten Myokarditis oder Myositis auf. Danach persistiert *T. gondii* in Zystenform. Bei Immunsuppression kann es zur Reaktivierung kommen. Diese manifestiert sich meist in Form einer nekrotisierenden Enzephalitis. Klinische Zeichen reichen von Bewusstseins Einschränkungen, epileptischen Anfällen, fokalneurologischen Ausfällen, Hirnnervenstörungen oder Kleinhirnzeichen bis hin zu neuropsychiatrischen Auffälligkeiten. Am häufigsten finden sich jedoch Kopfschmerzen, Hemiparese und Sprachstörungen, fakultativ auch von Allgemeinsymptomen wie Fieber oder Krankheitsgefühl begleitet (46).

Die Seroprävalenz der Toxoplasmose variiert stark zwischen verschiedenen Regionen und Bevölkerungsgruppen (z. B. ca. 15% in den USA vs. 50-75% in bestimmten europäischen Ländern) (5;28;42;46). Wohl v. a. aus diesem Grund divergiert auch die Inzidenz der zerebralen Toxoplasmose als opportunistischer Infektion bei AIDS zwischen verschiedenen Ländern erheblich. Daten aus Zeiten vor Einführung der *highly active antiretroviral therapy* (HAART) z.B. zeigten, dass in europäischen Ländern (Belgien und Frankreich) der Anteil an AIDS-Patienten, die sich mit einer Toxoplasma-Enzephalitis präsentierten, bei 12 bis 16% lag, im Vergleich zu 2,5% in den Vereinigten Staaten (10;61). Natürlich sind die Zahlen mit Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten im HIV-Bereich allgemein gesunken (1;59). Dennoch mag in dieser Divergenz und der geringeren Bedeutung dieser Erkrankung in Nordamerika ein Grund dafür liegen, dass die Leitlinien zur Toxoplasmose-Therapie noch Lücken aufweisen, insbesondere was die Frage der Erhaltungstherapie angeht.

So sprechen sich die Experten der US-amerikanischen *Centers for Disease Control*, der *National Institutes of Health* und der *Infectious Diseases Society of America* wiederholt in ihren gemeinsamen Guidelines zur Behandlung opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Erwachsenen für eine Therapiedauer von mindestens sechs Wochen aus (Evidenzgrad BII) (5;50). Eine Fortführung der Therapie über diesen Zeitraum hinaus sollte diesen Leitlinien nach in Erwägung gezogen werden bei ausgedehnter Erkrankung oder unvollständigem Ansprechen auf die Therapie. Aber auch bei vollständigem klinischen

und radiologischen Ansprechen auf die Toxoplasmose-Therapie kann es einen Grund dafür geben, mit einer Erhaltungstherapie zur Vermeidung eines Rezidivs fortzufahren: Erst nach erfolgter Immunrestitution unter HAART (definiert durch ein Ansteigen der absoluten Zahl der CD4⁺ Lymphozyten im peripheren Blut über die Grenze von 200 Zellen/ μ l für mindestens 3 bis 6 Monate) ist ein Absetzen derselben nach Leitlinien indiziert (5;31;39;43). Grund dafür ist der Anstieg des Risikos, ein Rezidiv zu erleiden, wenn die Zahl der CD4-Zellen unter diesem Wert liegt. Dies gilt nicht nur für die zerebrale Toxoplasmose, sondern auch für andere opportunistische Infektionen, wie die Pneumocystis-Pneumonie (30;44;68). Für Letztere liegen allerdings Daten vor, die eine sichere Beendigung zumindest der Primärprophylaxe bei stabiler Virussuppression unter HAART vor dem Erreichen o. g. CD4-Schwelle möglich erscheinen lassen (11).

In der Infektionsambulanz der Ludwig-Maximilians-Universität, München, machten wir wiederholt bei AIDS-Patienten, die sich mit zerebraler Toxoplasmose vorgestellt hatten folgende Beobachtung: Unter leitliniengerechter Toxoplasmose- (s. u.) und antiretroviraler Therapie (meist zeitlich versetzt begonnen) zeigten sie einen stark verzögerten Anstieg in diesem Parameter (CD4⁺ T-Lymphozyten im peripheren Blut). Zwei Beispiele mit HI-Viruslast und CD4-Zellverlauf seien hier gezeigt:

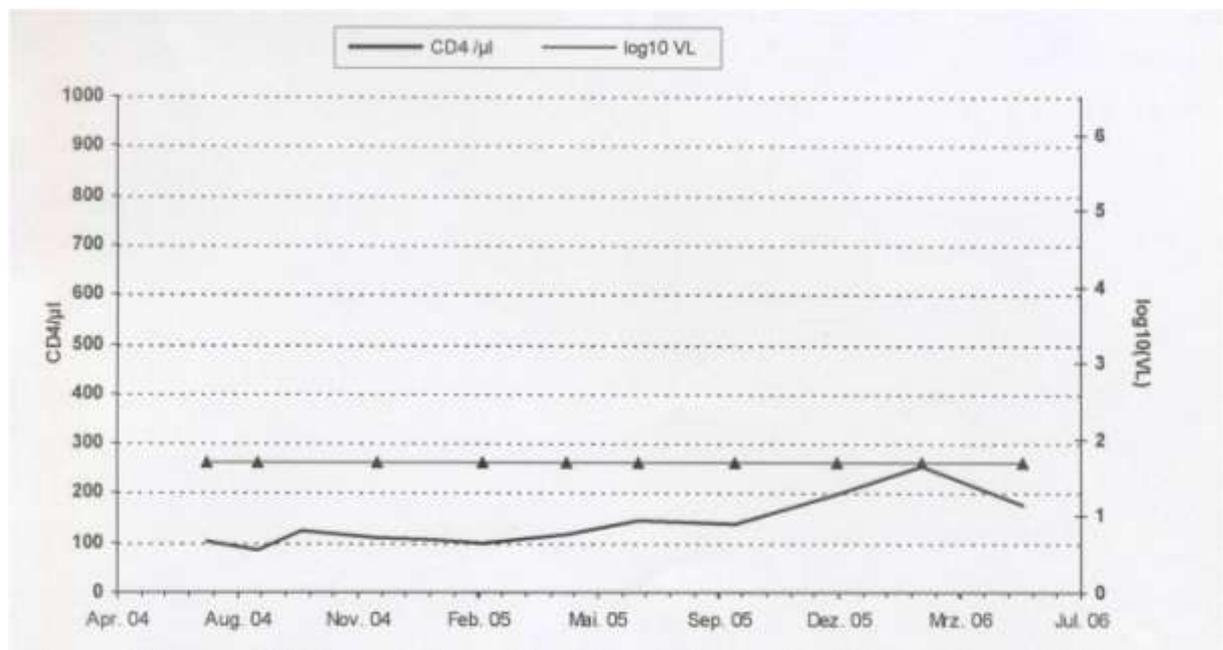


Abb. 1: HI-VL und CD4-Verlauf unter HAART: Langsamer Anstieg bei Toxoplasmose, 1. Beispiel

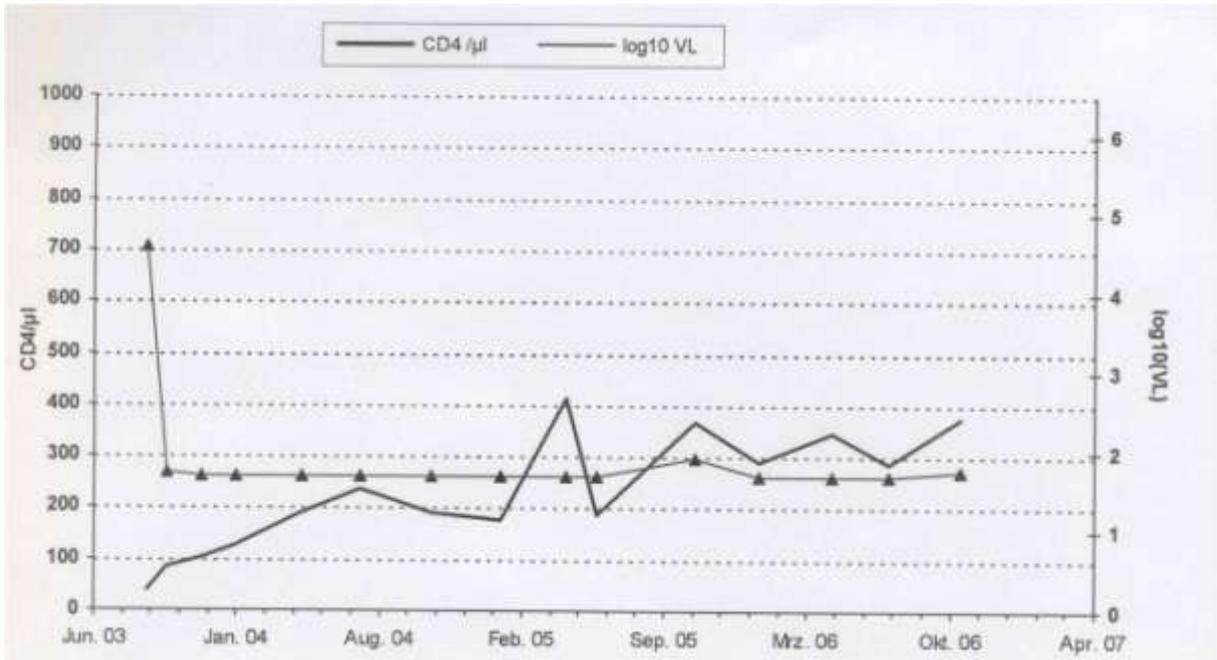


Abb. 2: HI-VL und CD4-Verlauf unter HAART: Langsamer Anstieg bei Toxoplasmose, 2. Beispiel

Im ersten Fall wird die magische Grenze erst nach 16 Monaten erreicht. Im zweiten zunächst schon nach 6 Monaten. Allerdings wird das in den Leitlinien geforderte Kriterium „anhaltende Immunrekonstitution“ (CD4⁺ Zellen >200/µl über 6 Monate) erst deutlich später erfüllt. Im Vergleich dazu ein eher typischer Verlauf unter HAART:

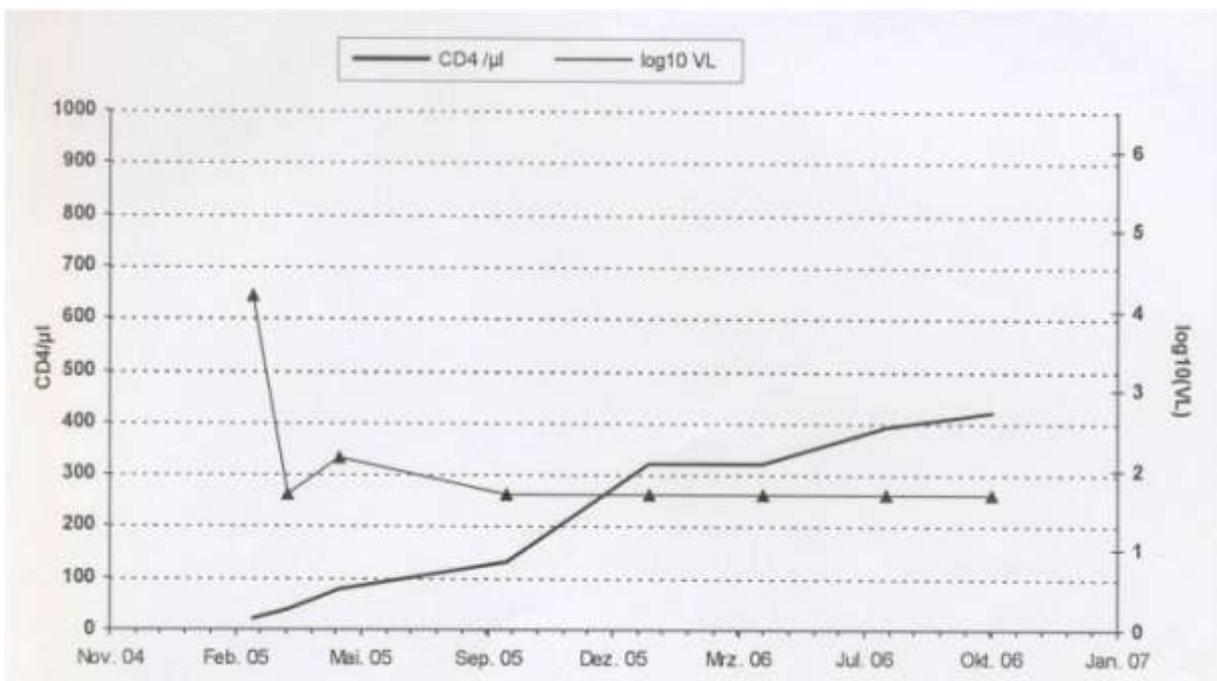


Abb. 3: HI-VL und CD4-Verlauf unter HAART: Beispiel für „erwünschten“ Verlauf

Nach ca. 6 Monaten wird die Schwelle der 200 CD4⁺ Lymphozyten/ μ l erreicht und ab da nicht mehr unterschritten.

Es stellte sich uns nun also die Frage: Lässt sich diese Beobachtung an Daten aus einem größeren Kollektiv verfestigen? Zeigt sich ein Zusammenhang zwischen zerebraler Toxoplasmose (bzw. Toxoplasmose-Therapie) und verzögerter Immunrekonstitution unter HAART? Während ein derartiger Effekt für andere opportunistische Infektionen wie z. B. die atypische Mykobakteriose gezeigt wurde (33), gibt es für diese Vermutung hinsichtlich der Toxoplasmose noch keine Daten. Würde sich dieser Verdacht bestätigen, auch in ggf. noch durchzuführenden prospektiven Untersuchungen, müsste, nach genauer Ursachenanalyse, über eine Änderung der Empfehlungen zur Toxoplasmose-Erhaltungstherapie nachgedacht werden. Denn hemmt diese eine „anhaltende Immunrekonstitution“, müsste über ein früheres Absetzen oder andere Strategien nachgedacht werden - gerade bei Patienten, die besonders langsam mit ihren CD4⁺ Lymphozyten ansteigen.

2. Methodik

a. Design

1. ClinSurv HIV

Für die Untersuchung der Fragestellung wurde auf Daten aus der ClinSurv-Kohorte zurückgegriffen (56). Durch die fortschreitenden Erfolge bei der Entwicklung antiretroviraler Medikamente hat sich das Bild der HIV-Infektion gewandelt: Bei immer mehr Patienten kann ein Ausbrechen der AIDS-Erkrankung immer weiter hinausgezögert werden (24;55;57). Diese erfreuliche Entwicklung hatte Ende der 90er-Jahre dazu geführt, dass mehr und mehr HIV-infizierte Patienten dem bereits etablierten „AIDS-Fallregister“ entgingen, nämlich die in klinischen Stadien vor der definitiven AIDS-Erkrankung (CDC A und B) (8;56). Um diesem Trend gerecht zu werden und weiterhin valide Daten über die Entwicklung der HIV-Infektion in Deutschland zu erheben, wurde im Jahr 1999 durch das Robert-Koch-Institut in Berlin das Projekt „Klinische Überwachung der HIV-Krankheit (ClinSurv HIV)“ initiiert. Im Rahmen dieser prospektiven Erhebung werden von derzeit 17 deutschen Behandlungszentren in halbjährlichen Abständen Daten in anonymisierter

Form an das Robert-Koch-Institut übermittelt, wo Sie gesammelt und aufbereitet werden. Dazu gehören Angaben zur Demographie ihrer Patienten, zum Infektionsweg, zum Zeitpunkt des Nachweises der HIV-Infektion, zum klinischen Stadium, zu AIDS-assoziierten oder AIDS-definierenden Erkrankungen, zum Verlauf von ausgewählten Laborparametern, zur antiretroviralen Therapie sowie zum Todeszeitpunkt (8;56).

2. Einschlusskriterien

Für die Untersuchung der Fragestellung wurden retrospektiv Patienten nach folgenden Einschlusskriterien ausgewählt:

- i. Diagnose Zerebrale Toxoplasmose bzw. Pneumocystis-Pneumonie (als Kontrollgruppe) zwischen Januar 1999 und Dezember 2005, Patienten mit beiden Diagnosen (ob zum Zeitpunkt des HAART-Beginns oder früher) ausgeschlossen,
- ii. bisher keine antiretrovirale Therapie (ART) vor dem Diagnosezeitpunkt der betreffenden opportunistischen Infektion (OI),
- iii. Beginn einer HAART spätestens zwei Monate nach dem Diagnosezeitpunkt der OI,
- iv. ausreichende Dokumentation der Parameter antiretrovirales Therapieregime, CD4-Zellzahl und HI-Viruslast über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten nach Therapiebeginn,
- v. weniger als 200 CD4⁺-Lymphozyten/ μ l zur Baseline.

Zu i.

Die Wahl der Kontrollgruppe, Patienten mit Erstdiagnose Pneumocystis-Pneumonie (PCP), begründet sich wie folgt: Die Infektion mit dem Pilz *Pneumocystis jiroveci* gehört zu den häufigsten opportunistischen Infektionen, so dass eine ausreichende Größe der Kontrollgruppe gewährleistet ist. Sie ist wie die zerebrale Toxoplasmose eine AIDS-definierende Krankheit. Beide führen in Zeiten der HAART meist bei Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt und zuvor unbekanntem HIV-Serostatus zur Diagnose AIDS (8;19;49). Die Inzidenz der manifesten Pneumocystose bei HIV-infizierten Personen steigt exponentiell mit dem Absinken der absoluten CD4-Zellzahl im peripheren Blut an (19). In der Literatur wird als Grenzwert, ab dem zur Senkung des Risikos eine Chemoprophylaxe empfohlen wird, überwiegend ein Wert von 200 CD4⁺ Zellen/ μ l angegeben

(19;65). Auch hierin besteht eine Überschneidung mit der Toxoplasmose (13;19;46). Es war also zu erwarten, dass beide Gruppen einen vergleichbar geringen Baseline-CD4-Wert als Zeichen der fortgeschrittenen Immunsuppression aufweisen würden. Für beide OI wird eine Primärprophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol empfohlen. Allerdings ist eher davon auszugehen, dass die untersuchten Patienten überwiegend keine derartige Prophylaxe erhielten, da diese die Inzidenz der betreffenden OI deutlich senkt (49). Therapieschemata erster Wahl der jeweiligen manifesten OI sind in Tabelle 1 zusammengefasst (5;19;46;65). Da genaue Angaben hinsichtlich der antiinfektiven Therapie vom ClinSurv-Register nicht erfasst werden, ist davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patienten in Übereinstimmung mit diesen Richtlinien behandelt worden sind. Eine Übereinstimmung besteht hier nicht, was Raum für die Diskussion einer Medikamenteninteraktion oder -toxizität als Ursache eines eventuell zu zeigenden Unterschieds im Ansprechen auf die antiretrovirale Therapie lässt.

Zerebrale Toxoplasmose	Pneumocystis-Pneumonie
Pyrimethamin p.o. 200 mg <i>loading dose</i> , danach 50-75 mg/d	Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) p.o. oder i.v. 15-20 mg/kg/d (TMP) bzw. 75-100 mg/kg/d (SMX)
+ Sulfadiazin p.o. 1-1,5 g/6h ODER Clindamycin p.o. oder i.v. 600 mg/6h	+ Prednisolon bei Hypoxämie (PaO ₂ <70mmHg oder arterio-alveolärer O ₂ - Gradient >35mmHg)
+ Folsäure p.o., i.v. oder i.m. 10-20 mg/d	
Behandlungsdauer mind. 4-6 Wochen nach Ende der Symptome (mind. 6 Wochen)	Behandlungsdauer 21 Tage

Tabelle 1: Therapieschemata erster Wahl für zerebrale Toxoplasmose und Pneumocystis-Pneumonie

Zu ii.

Dass Therapienaivität ein positiver Prädiktor für das Ansprechen auf die antiretrovirale Therapie ist, hat sich in mehreren Studien gezeigt (33;36). Um einen Bias durch den Einfluss dieses Faktors zu vermeiden, wurden bereits vorbehandelte Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen. Allerdings ist anzumerken, dass von den 257 eingeschlossenen Patienten bei 40 nicht endgültig geklärt werden konnte, ob mit absoluter Sicherheit keine antiretrovirale Therapie in der Vorgeschichte durchgeführt worden war.

Zu iii.

Um sicherzugehen, dass ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Diagnosestellung der OI und Beginn einer HAART bestand, wurde eine maximale zeitliche Differenz von zwei Monaten als Einschlusskriterium festgesetzt.

Zu iv.

Die Datenerhebung im Rahmen der ClinSurv-Kohorte folgt keinen starr vorgegebenen Intervallen für Bestimmung der Laborparameter. Die Zentren leiten die individuell erhobenen Daten gesammelt an das Robert-Koch-Institut weiter. Deshalb variiert die „Dichte“ der pro Patient vorhandenen Surrogatmarker relativ stark. Um Patienten mit einer zu geringen Anzahl verwertbarer Daten von vornherein aus unserer Untersuchung auszuschließen, mussten zu mindestens drei Zeitpunkten innerhalb der 12 Monate nach Therapiebeginn HI-Viruslast und CD4-Zellzahl vorliegen. Ferner musste die eingesetzte HAART ausreichend dokumentiert sein.

Zu v.

Zwölf der Patienten, neun (4,4%) mit PCP, drei (4,7%) mit Toxoplasmose, die die Kriterien i.-iv. erfüllen, wiesen schon im Baseline-Zeitfenster, also noch vor Einleitung der antiretroviralen Therapie (oder maximal kurze Zeit danach, s. u.) eine absolute Helferzellzahl von über 200/ μ l auf (Min. 207/ μ l, Max. 553/ μ l, Median 253/ μ l). Bei fünf dieser Fälle ließe sich dies evtl. dadurch erklären, dass der betreffende Baseline-Wert aus dem gleichen Monatsfenster wie der HAART-Beginn stammt, also max. zwei Wochen unter Therapie gemessen worden sein könnte. Die anderen sieben Patienten gehören entweder zu den seltenen Fällen, in denen eine der betreffenden OIs auch bei CD4-Werten über 200/ μ l auftreten, oder es handelt sich um Fehler in der Datenerhebung. Um einen Bias durch diese Fälle zu vermeiden, wird als letztes Einschlusskriterium ein maximaler CD4-Baseline-Wert von 199/ μ l festgelegt.

b. Statistische Methoden

Zum Vergleich der untersuchten Gruppe (Toxo) mit der Kontrollgruppe (PCP) hinsichtlich soziodemographischer Faktoren sowie der Baseline-Werte der untersuchten Surrogatmarker wurden der t-Test für unverbundene Stichproben (Mittelwert-Vergleich), der Mann-Whitney-U-Test (Median-Vergleich) bzw. bei kategorialen Zielgrößen (Geschlecht, Herkunft, Infektionsmodus und Firstline-HAART-Regime) die Vier-Felder-Tafel/Kreuztabelle und der Chi-Quadrat-Test verwendet (66).

Die vorliegenden Werte der drei Zielparameter HI-Viruslast, CD4⁺ und CD8⁺ Lymphozyten werden ausgehend vom Zeitpunkt des jeweiligen HAART-Beginns in Monatsabständen von M0 bis M12 eingeteilt. Liegt in einem Monat mehr als ein VL-, CD4- bzw. CD8-Wert vor, wird das arithmetische Mittel berechnet. Findet sich innerhalb eines Monats VL-Werte über und unter der Nachweisgrenze, werden nur Erstere verwendet. Da bei dieser Einteilung zu den einzelnen Zeitpunkten immer noch relativ viele fehlende Werte vorliegen (zwischen 34,6% und 69,1% ausgeschlossene Fälle), werden die Abschnitte in einem zweiten Schritt auf vier Dreimonatsperioden (Quartale Q1, Q2, Q3 und Q4) ausgedehnt. Es gelten die gleichen Berechnungsvorschriften wie oben. Als Baseline-Wert wird der Wert definiert, der im Monatsfenster M0 minus 1 (also ein Monat vor HAART-Beginn) liegt. Falls zu diesem Zeitpunkt kein Wert vorhanden ist, wird der im Fenster M0 minus 2 vorliegende Wert gewählt, und zuletzt der im M0-Fenster gemessene. Andernfalls gilt Baseline als fehlender Wert.

Zum Vergleich der mittleren Parameterverläufe, absolut oder als Differenz zum entsprechenden Baseline-Wert, findet wiederum der t-Test für unverbundene Stichproben Verwendung. Ferner wurden uni- und multivariate lineare Regressionsanalysen möglicher Einflussfaktoren durchgeführt. Kaplan-Meier- bzw. Cox-Regression-Überlebenszeitanalysen mit Logrank-Test sollten einen möglichen Bias durch zu viel fehlende Werte zusätzlich verringern (66).

Zur Berechnung wurde die Statistik-Software SPSS® 14.0 und 15.0 für Windows sowie Microsoft Excel® verwendet.

3. Ergebnisse

a. Untersuchte Population

1. Demographisches

Oben genannte Einschlusskriterien erfüllen 257 der 17.521 Patienten der ClinSurv-Kohorte, 61 davon in der Toxoplasmose-Enzephalitis-Gruppe (Toxo-Gruppe), 196 in der Pneumocystis-Pneumonie-Gruppe (PCP-Gruppe). Das Alter der Patienten liegt im Mittel bei 40,8 (Spannweite SW 24-63, Standardabweichung SD 8,4) bzw. 41,0 (SW 19-73, SD 10,5) Jahren ($p=0,876$), der Anteil weiblicher Patienten liegt mit 26,2% ($n=16$) in der Toxo-Gruppe signifikant über dem in der PCP-Gruppe (14,3%, $n=28$, $p=0,031$). Nicht aus Deutschland stammen 21,3% ($n=13$) bzw. 20,9% ($n=41$, $p=0,948$).

2. Infektionsmodus

Die Angaben zum Modus der HIV-Infektion verteilen sich wie folgt (MSM = *men who have sex with men*, IDU = *intravenous drug users*, Trans = Transfusion, HPL = Hochprävalenzland):

		Toxo	PCP	Gesamt
MSM	n	25	114	139
	%	41,0%	58,2%	54,1%
IDU	n	3	6	9
	%	4,9%	3,1%	3,5%
Trans	n	0	1	1
	%	0,0%	0,5%	0,4%
Beruf	n	1	1	2
	%	1,6%	0,5%	0,8%
Hetero	n	4	10	14
	%	6,6%	5,1%	5,4%
HPL	n	11	14	25
	%	18,0%	7,1%	9,7%
unbekannt	n	17	50	67
	%	27,9%	25,5%	26,1%
Gesamt	n	61	196	257
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 2: Infektionsmodus (alle Kategorien)

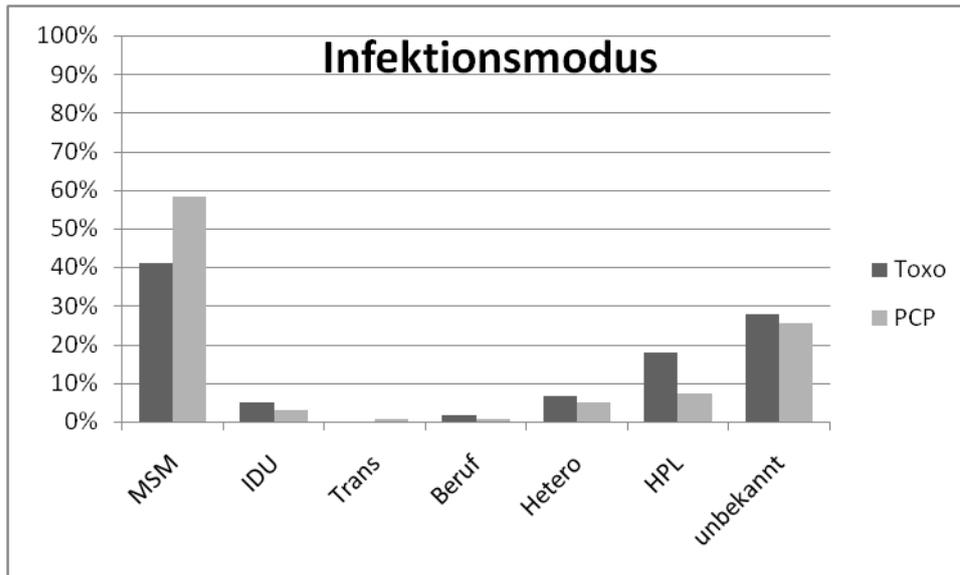


Abb. 4: Infektionsmodus: MSM in beiden Gruppen am häufigsten, auffällig hoher HPL-Anteil (18%) in der Toxo-Gruppe

Bei erster Betrachtung fallen vor allem der geringere Anteil von Männern, die Sex mit Männern haben, sowie der höhere Anteil der Erkrankten aus Hochprävalenzländern in der Toxoplasmose-Gruppe auf. Um abschätzen zu können, ob diese Unterschiede in der Verteilung signifikant sind, ist eine Reduktion der Kategorienganzahl sinnvoll: MSM und HPL im Vergleich mit den restlichen Kategorien, die entweder nur vergleichsweise wenige Fälle enthalten oder, im Fall der Patienten mit unbekanntem Übertragungsweg, relativ ähnlich verteilt erscheinen. Die Verteilung dieser drei Kategorien vergleichen wir mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

		Toxo	PCP	Gesamt
MSM	n	25	114	139
	%	41,0%	58,2%	54,1%
HPL	n	11	14	25
	%	18,0%	7,1%	9,7%
Rest	n	25	68	93
	%	41,0%	34,7%	36,2%
Gesamt	n	61	196	257
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3: Infektionsmodus (reduzierte Kategorienganzahl): Signifikant unterschiedliche Verteilung, insbesondere bezüglich der Gruppe HPL

Der Verdacht eines signifikanten Unterschieds in der Verteilung der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe bestätigt sich ($p=0,013$).

3. Zeitpunkt des Therapiebeginns

Da, wie oben beschrieben, das ClinSurv-Projekt erst im Jahr 1999 initiiert wurde, gibt es in unserer Datenauswertung keine Fälle vor diesem Zeitpunkt. Der große Durchbruch mit Einführung der Proteaseinhibitoren (PI), der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Geburt der HAART 1995/1996 lag zu diesem Zeitpunkt bereits einige Jahre zurück. Die Erfolge in der Therapie der HIV-Infektion wirkten sich bei adäquat behandelten Patienten in einer sinkenden Inzidenz AIDS-definierender Erkrankungen und einer Steigerung der Lebensqualität aus (7;24). Doch auch wenn es seit damals keine vergleichbare Revolution der antiretroviralen Therapie gegeben hat, entwickelt sich diese kontinuierlich weiter. Aus diesem Grund ist es nötig, die beiden untersuchten Gruppen auch hinsichtlich des Zeitpunkts, zu dem die HAART begonnen wurde, zu vergleichen. Der Median liegt bei April 2002 in der Toxoplasmose-Gruppe und bei September 2001 in der PCP-Gruppe (Inter-Quartile-Range IQR 34 bzw. 35 Monate, $p=0,631$). Frühester Therapiebeginn ist Februar bzw. Januar 1999, spätester August bzw. November 2004. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Faktors „Zeitpunkt des Therapiebeginns“.

4. Firstline-HAART-Regime

Zur Behandlung der HIV-Infektion oder der manifesten AIDS-Erkrankung steht dem behandelnden Arzt in Industrieländern wie der Bundesrepublik eine Vielzahl von Behandlungsoptionen zur Verfügung. Aufgrund intensiver Forschungsbemühungen werden es weiterhin mehr. Zu den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs, Nukleosidanaloga), deren erster Vertreter AZT, ein Thymidin-Analogon, 1985 zugelassen worden war, gesellten sich 1995/1996 die Protease- und die nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI). Zuletzt (im Beobachtungszeitraum) folgte 2002/2003 der erste Entry-Inhibitor T-20. Die Monotherapie wurde in der zweiten Hälfte der 90er-Jahre durch die Kombinationstherapie in Form der sogenannten *highly active antiretroviral therapy (HAART)* abgelöst (6;15;24).

In der von uns untersuchten Kohorte spiegelt sich die Vielfalt der möglichen Therapieregimes wieder. Je nach Resistenzprofil des HI-Virus, Nebenwirkungsprofil, Einnahmeschema, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, der individuellen Einschätzung des Behandlers, gerade aktuellen Richtlinien, Wünschen des Patienten etc. wird eine

Kombination zusammengestellt. Um diese Vielfalt auf ein der statistischen Beobachtung und Untersuchung zugängliches Maß bringen zu können, ist die Reduktion auf vier verschiedene Therapieregime-Gruppen nötig:

1. „PI“, die Kombination eines oder mehrerer (meistens zweier) NRTIs mit einem geboosterten (oder -seltener- nicht geboosterten) Proteaseinhibitor (zu dieser Gruppe zählen wir auch die selteneren reinen PI-Regime),
2. „NNRTI“ für NRTI/NNRTI-Kombinationen,
3. „NRTI“ für reine „Nuke-Regime“,
4. „NNRTI/PI“ für alle Kombinationen, die sowohl NNRTIs als auch PIs einschließen (mit oder ohne NRTI).

Beispiele können der folgenden Tabelle entnommen werden:

Gruppe	Beispiele
PI	2 NRTI + 1 PI, 3 NRTI + 1 PI, 2 NRTI + 2 PI, 2 PI
NNRTI	2 NRTI + 1 NNRTI, 3 NRTI + 1 NNRTI
NRTI	3 NRTI, 4 NRTI
NNRTI/PI	2 NRTI + 1 NNRTI + 1 PI, 3 NRTI + 1 NNRTI + 1 PI

Tabelle 4: Therapieregime-Gruppen (Beispiele)

Die Therapieregime zu Beginn der HAART verteilen sich wie folgt auf die untersuchten Gruppen:

		Toxo	PCP	Gesamt
NNRTI	N	11	34	45
	%	18,0%	17,3%	17,5%
NNRTI/PI	N	3	37	40
	%	4,9%	18,9%	15,6%
NRTI	N	2	6	8
	%	3,3%	3,1%	3,1%
PI	N	45	119	164
	%	73,8%	60,7%	63,8%
Gesamt	N	61	196	257
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 5: Firstline-Regime

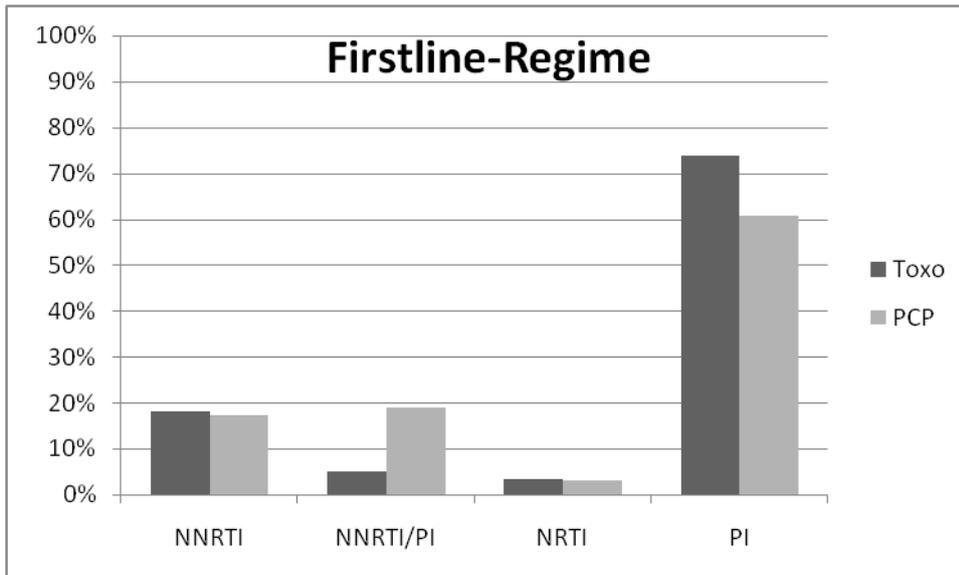


Abb. 5: Firstline-Regime: Vorwiegend PI-basierte Regime, hoher Anteil von NNRTI/PI-Regimen in der PCP-Gruppe

Eine Ungleichverteilung in den Kategorien NNRTI/PI und PI fällt auf. Um mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine Aussage über die Signifikanz dieser Verteilungsunterschiede treffen zu können, wird wiederum die Kategorienzahl reduziert. Die beiden „klassischen“ Regime (NRTIs plus PI bzw. NNRTI) bleiben getrennt, die eher ungewöhnliche und seltenere Variante mit NNRTI plus PI bzw. die reinen Nuke-Therapieregime werden zu einer Kategorie (NRTI oder NNRTI/PI) zusammengefasst. Somit ergibt sich folgendes Bild:

		Toxo	PCP	Gesamt
NNRTI	n	11	34	45
	%	18,0%	17,3%	17,5%
PI	n	45	119	164
	%	73,8%	60,7%	63,8%
NRTI oder NNRTI/PI	n	5	43	48
	%	8,2%	21,9%	18,7%
Gesamt	n	61	196	257
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 6: Firstline-Regime (reduzierte Kategorienzahl): Signifikanter Unterschied, insbesondere bezüglich der „ungewöhnlichen“ HAART-Regime (NRTI oder NNRTI/PI)

Der Unterschied ist knapp nicht signifikant im Chi-Quadrat-Test ($p=0,051$).

5. Zeitabstand zwischen OI-Diagnose und HAART-Beginn

Was den zeitlichen Abstand zwischen Diagnose der betreffenden opportunistischen Infektion und dem Beginn der antiretroviralen Therapie angeht, können die untersuchten

Patienten in drei Kategorien eingeteilt werden: HAART-Beginn im gleichen Monat wie, einen Monat nach oder zwei Monate nach Diagnosestellung. Patienten, bei denen der Abstand mehr als zwei Monate beträgt, wurden nicht eingeschlossen (s.o.). Nach OI aufgeschlüsselt stellt sich die Verteilung wie folgt dar:

		Gruppe		Gesamt
		Toxo	PCP	
0 Monate	N	29	49	78
	%	47,5%	25,0%	30,4%
1 Monat	N	23	119	142
	%	37,7%	60,7%	55,3%
2 Monate	N	9	28	37
	%	14,8%	14,3%	14,4%
Gesamt	N	61	196	257
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 7: Zeit zwischen Diagnose und HAART-Beginn: Früherer HAART-Beginn in der Toxo-Gruppe

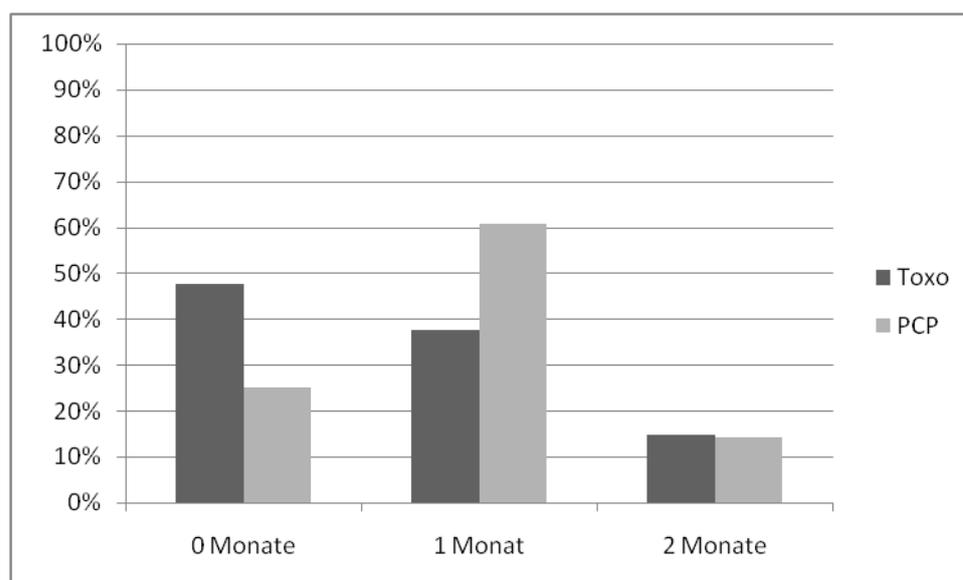


Abb. 6: Zeit zwischen Diagnose und HAART-Beginn: Früherer HAART-Beginn in der Toxo-Gruppe

Während bei den Toxo-Patienten knapp die Hälfte bereits im Monat der OI-Diagnosestellung antiretroviral behandelt wird, sind es in der PCP-Gruppe nur 25%. Der Gesamtunterschied für diese Kreuztabelle ist signifikant ($p=0,002$ im Chi-Quadrat-Test).

6. Baseline-Laborparameter

Als Surrogatmarker für immunologisches und virologisches Ansprechen der Patienten auf die HAART liegen vor: Die HI-Viruslast sowie die absolute und relative (%CD4 bzw. %CD8) Zahl von CD4⁺ und CD8⁺ Lymphozyten. Zur Definition des Baseline-Wertes siehe

oben (Kapitel „Statistische Methoden“). Die CD4-Zellzahl liegt zur Baseline im Mittel bei 60,9/μl (Spannweite SW 5-180, Standardabweichung SD 44,2) in der Toxoplasmose-Gruppe und bei 44,7/μl (SW 1-191, SD 42,1, p=0,022) in der Pneumocystose-Gruppe, entsprechend die CD8-Zellzahl bei 637,2/μl (SW 272-1660, SD 301,2) und 726,4/μl (SW 52-3940, SD 492,3, p=0,222), %CD4 bei 6,8% (SW 1-16, SD 4,28) und 4,8% (SW 1-21, SD 3,93, p=0,013), %CD8 bei 67,0% (SW 40-84, SD 13,3) und 65,2% (SW 20-91, SD 15,9, p=0,565) sowie die HI-Viruslast bei 174.853 Kopien/ml (SW 88-1.350.000, SD 261.357) und 344.186 Kopien/ml (52-6.510.000, p=0,073). Aus Baseline-CD4 und -%CD4 errechnet sich eine absolute Lymphozytenzahl von im Mittel 981,8/μl (SW 400-2.571,4, SD 544,1) bzw. 1.056,0/μl (SW 100-7.150, SD 887,4, p=0,635).

	Toxoplasmose (n=61)		PCP (n=196)		p
	n / MW	% / SD	n / MW	% / SD	
Alter	40,8	8,4	41,0	10,5	0,876
Weiblich	16	26,2%	28	14,3%	0,031
Ausland	13	21,3%	41	20,9%	0,948
Risikogruppe					
MSM	25	41,0%	114	58,2%	0,013
HPL	11	18,0%	14	7,1%	
Rest	25	41,0%	68	34,7%	
Therapiebeginn	Apr 02 (Median)	34 Monate (IQR)	Sep 01 (Median)	35 Monate (IQR)	0,631
Firstline-HAART					
NNRTI	11	18,0%	34	17,3%	0,051
PI	45	73,8%	119	60,7%	
NRTI oder NNRTI/PI	5	8,2%	43	21,9%	
Baseline-Werte					
CD4-Zellen/μl	60,9	44,2	44,7	42,1	0,022
CD8-Zellen/μl	637,2	301,2	726,4	492,3	0,222
%CD4	6,8	4,3	4,8	3,9	0,013
%CD8	67,0	13,3	65,2	15,9	0,565
VL (Kopien/ml)	174.853	261.357	344.186	608.002	0,073
VL (log ₁₀ Kop/ml)	4,46	1,20	5,00	1,02	0,008
Lymphozyten/μl	981,8	544,1	1.056,0	887,39	0,635

Tabelle 8: Population: Übersicht

b. Parameterverlauf

1. HI-Viruslast

Wie man der Tabelle 7 entnehmen kann, wird der auffällige Unterschied in der mittleren HI-Viruslast bei Therapiebeginn nach logarithmischer Umformung deutlich signifikant ($p=0,008$). Es stellt sich also die Frage, ob die im Mittel erhöhte Kopienzahl im Serum der PCP-Patienten einen Einfluss auf das „virologische Ansprechen“ unter antiretroviraler Therapie haben könnte. Unter virologischem Ansprechen versteht man das Absinken der per *polymerase-chain-reaction* (PCR) gemessenen Zahl von DNA-Kopien des HIV-Genoms pro Milliliter Serum unter eine durch die Präzision der verwendeten Technik bestimmte Grenze (hier 50 Kopien/ml) bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen. (12;24;54) Betrachtet man nun den Verlauf der mittleren HI-Viruslast in unseren beiden Gruppen während des Beobachtungszeitraums, ergibt sich zunächst folgendes Bild:

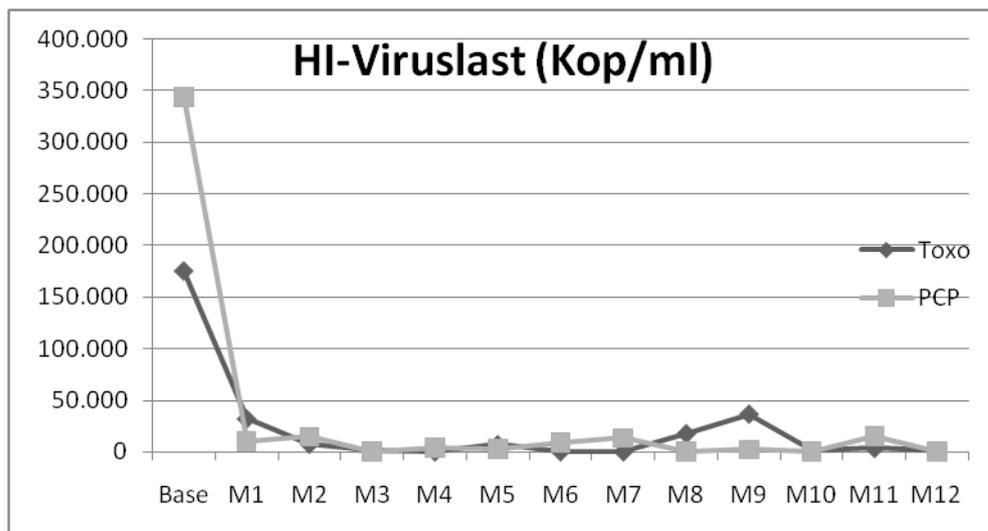


Abb. 7: Verlauf der HI-Viruslast: Vergleichbarer mittlerer VL-Abfall unter HAART

Auf den ersten Blick scheint kein Unterschied zu bestehen. Wandelt man die Abszisse logarithmisch um, erhält man allerdings folgenden Verlauf:

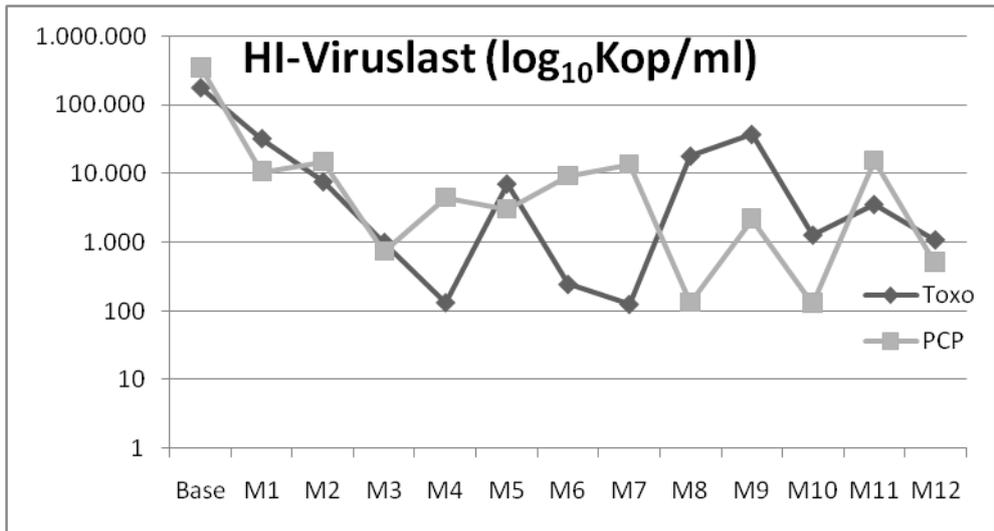


Abb. 8: Verlauf der HI-Viruslast, log₁₀: Vergleichbarer mittlerer VL-Abfall unter HAART

Eine Aussage über den Grad des virologischen Ansprechens zu treffen scheint schwierig, wenn man von dieser Darstellung ausgeht. Dieses Problem wird gelöst durch die Berechnung des entsprechenden Anteils der Viruslastmessungen unter der Nachweisgrenze zu jedem Beobachtungszeitpunkt. Im Verlauf sieht das folgendermaßen aus:

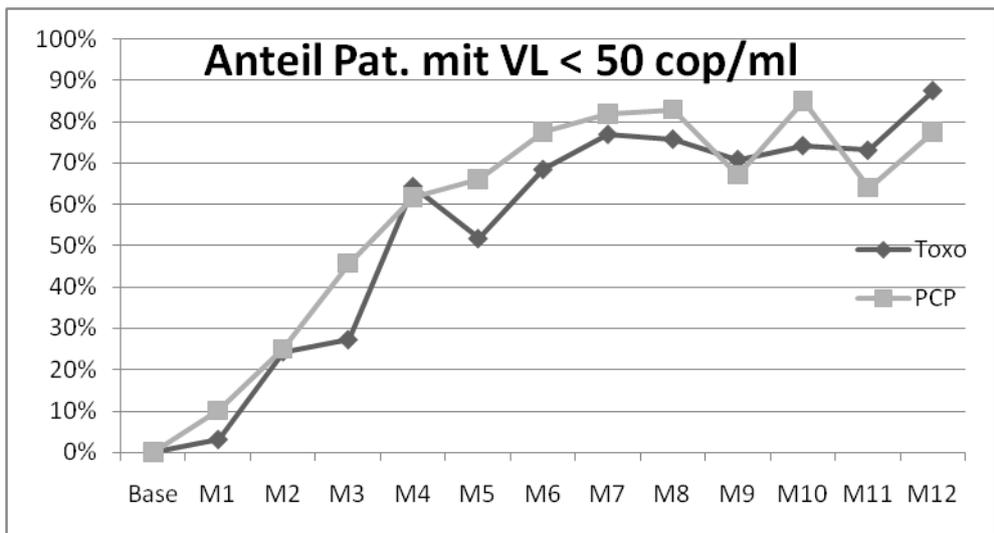


Abb. 9: Anteil der Patienten mit HI-VL < 50cop/ml: Ähnlicher Verlauf in beiden Gruppen

Ein Unterschied scheint nicht zu bestehen. Um dies statistisch zu prüfen, wird eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durchgeführt. Als Ereignis „virologisches Ansprechen“ gilt eine HI-Viruslast ≤50 Kopien/ml bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen.

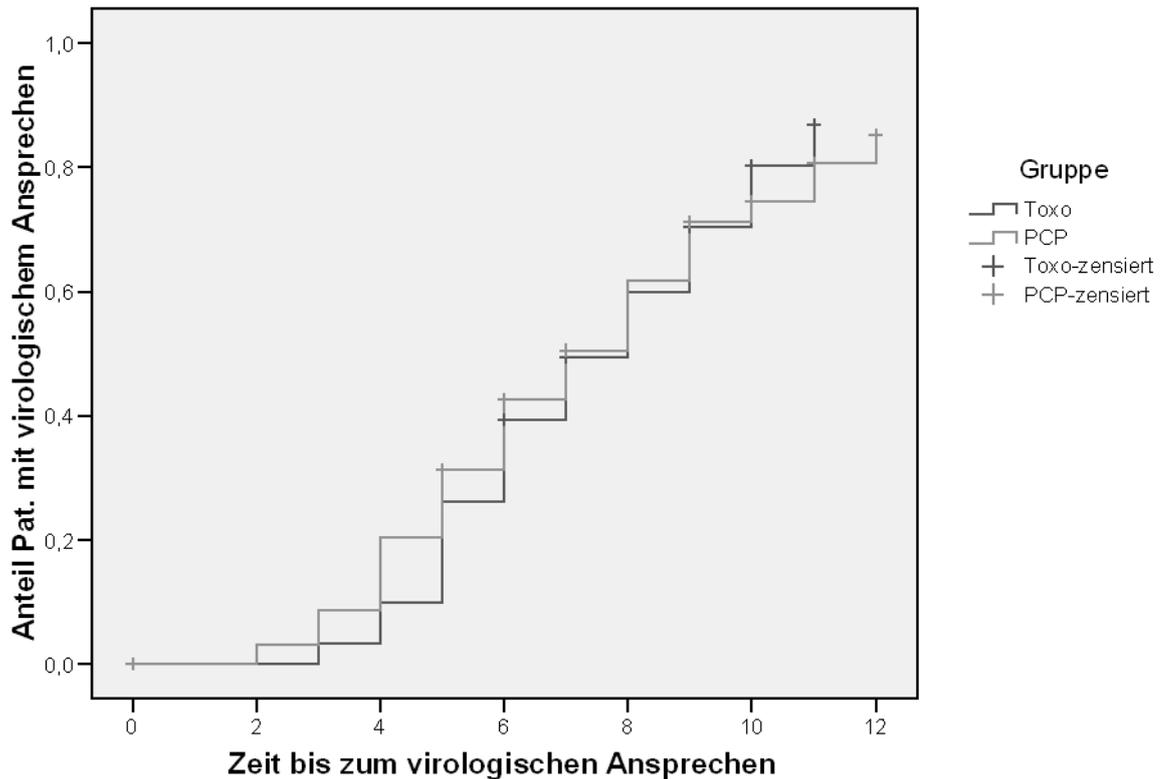


Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse für „virologisches Ansprechen“: Trotz unterschiedlicher Baseline-VL kein Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen

In beiden Gruppen hat die Hälfte der Patienten nach acht Monaten den definierten Endpunkt erreicht. Im Logrank-Test bestätigt sich der Eindruck, dass kein signifikanter Unterschied im virologischen Ansprechen besteht ($p=0,919$).

2. CD4⁺-Lymphozyten

Als einer der wichtigsten Surrogatmarker für ein Ansprechen des Immunsystems auf die antiretrovirale Therapie gilt die absolute Zahl von CD4-positiven Lymphozyten pro mm^3 Serum, ferner auch ihr prozentualer Anteil an der gesamten Lymphozytenzahl (12;24;54).

Absolute CD4-Werte

Zunächst zum Verlauf der absoluten CD4-Zell-Werte im Mittel. Dieser stellt sich grafisch wie folgt dar:

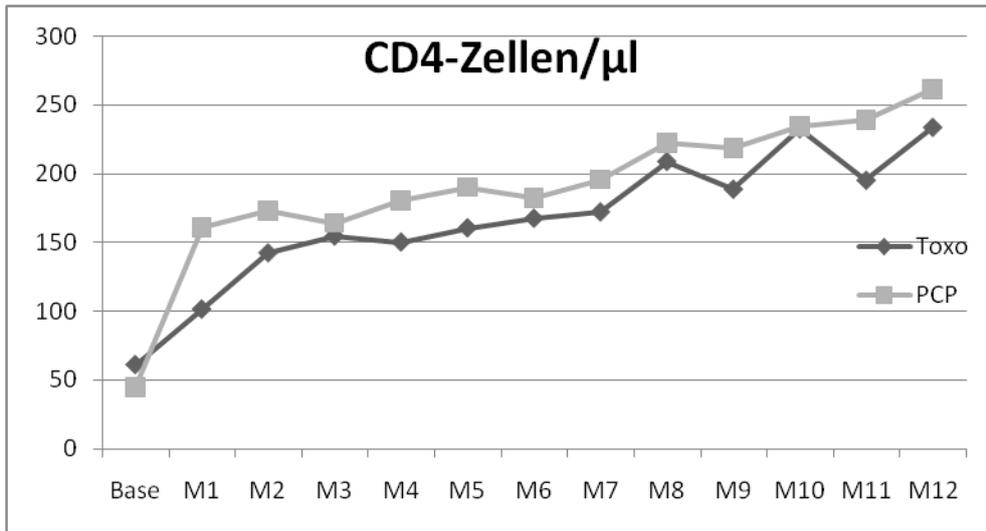


Abb. 11: CD4-Zellen/ μ l, Mittelwerte: Tendenziell besserer Anstieg in der PCP-Gruppe

In beiden Gruppen zeigt sich ein deutlicher Anstieg, die PCP-Gruppe scheint jedoch in Hinsicht auf das immunologische Ansprechen gegenüber der Toxo-Gruppe leicht im Vorteil zu sein. Vor allem der Anstieg vom Baseline-Wert zum Zeitpunkt M1 ist deutlich steiler. Ab dann verlaufen die Kurven relativ parallel, der „Vorsprung“ (mittlere Differenz) der Pneumocystose-Patienten schwankt zwischen 59,9 (M1) und 2,1 Zellen/ mm^3 (M10) und wird auch nach 12 Monaten nicht vollständig eingeholt (28,3 Zellen/ mm^3). Statistisch signifikant (bestimmt mittels T-Test) ist der Mittelwertunterschied zwischen den beiden Gruppen außer zur Baseline ($p=0,022$) allerdings allein zum Zeitpunkt M1 ($p=0,011$) und M11 ($p=0,048$).

	Gruppe	n	%	MW	SD	p
Base	Toxo	48	78,7%	60,9	44,2	0,022
	PCP	163	83,2%	44,7	42,1	
M1	Toxo	36	59,0%	101,3	116,2	0,011
	PCP	132	67,3%	161,2	125,6	
M2	Toxo	39	63,9%	142,2	100,9	0,159
	PCP	108	55,1%	173,2	122,4	
M3	Toxo	36	59,0%	154,5	91,5	0,646
	PCP	116	59,2%	164,3	117,8	
M4	Toxo	44	72,1%	150,1	97,3	0,160
	PCP	95	48,5%	180,4	125,9	
M5	Toxo	33	54,1%	160,5	90,8	0,199
	PCP	90	45,9%	190,4	120,8	
M6	Toxo	37	60,7%	167,4	92,5	0,473
	PCP	90	45,9%	182,4	112,2	
M7	Toxo	30	49,2%	172,0	102,4	0,311
	PCP	69	35,2%	196,0	109,7	
M8	Toxo	35	57,4%	208,7	131,5	0,616
	PCP	78	39,8%	222,5	136,1	
M9	Toxo	24	39,3%	188,6	95,1	0,288
	PCP	86	43,9%	218,9	129,5	
M10	Toxo	29	47,5%	232,6	111,3	0,937
	PCP	78	39,8%	234,6	124,9	
M11	Toxo	29	47,5%	195,0	79,8	0,048
	PCP	87	44,4%	239,1	152,1	
M12	Toxo	20	32,8%	233,6	106,4	0,380
	PCP	86	43,9%	261,8	133,8	

Tabelle 9: CD4-Zellen/ μ l, Mittelwerte: Anteil gültiger Werte schwankt zwischen 83% und 33% (!)

Leider schwankt die Zahl der vorhandenen Messwerte zu den einzelnen Zeitpunkten erheblich. So reicht der Anteil der gültigen Werte in der Toxo-Gruppe von 72,1% (n=44) zum Zeitpunkt M4 bis hinunter zu 32,8% (n=20) zum Zeitpunkt M12, in der PCP-Gruppe von 67,3% (n=132) zum Zeitpunkt M1 bis zu 35,2% (n=69) zum Zeitpunkt M7.

Um diese teilweise enorm hohe Zahl von fehlenden Werten zu reduzieren, werden in einem zweiten Schritt die zunächst verwendeten Monatsfenster auf vier Drei-Monats-Fenster, Quartale Q1, Q2, Q3 und Q4, berechnet nach oben beschriebenen Regeln, erweitert. So lässt sich ein Maximum der gültigen Werte von 96,7% (n=59) in der Toxo-Gruppe (im Fenster Q2) und 93,9% (n=184) in der PCP-Gruppe (im Fenster Q1) erreichen, die Untergrenze steigt auf 86,9% (n=53, Q4) respektive 84,7% (n=166, Q3). Die Mittelwerte in diesen vier Fenstern sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	Gruppe	n	%	MW	SD	p
Base	Toxo	48	78,7%	60,9	44,2	0,022
	PCP	163	83,2%	44,7	42,1	
Q1	Toxo	57	93,4%	129,1	101,9	0,043
	PCP	184	93,9%	163,6	115,3	
Q2	Toxo	59	96,7%	153,1	91,6	0,091
	PCP	182	92,9%	181,1	115,0	
Q3	Toxo	55	90,2%	190,5	114,2	0,258
	PCP	166	84,7%	212,3	126,1	
Q4	Toxo	53	86,9%	216,4	105,0	0,112
	PCP	178	90,8%	248,8	136,6	

Tabelle 10: CD4-Zellen/ μ l (Quartalsfenster): Anteil gültiger Werte auf 79% bis 97% erhöht

Grafisch stellt sich dies nun folgendermaßen dar:

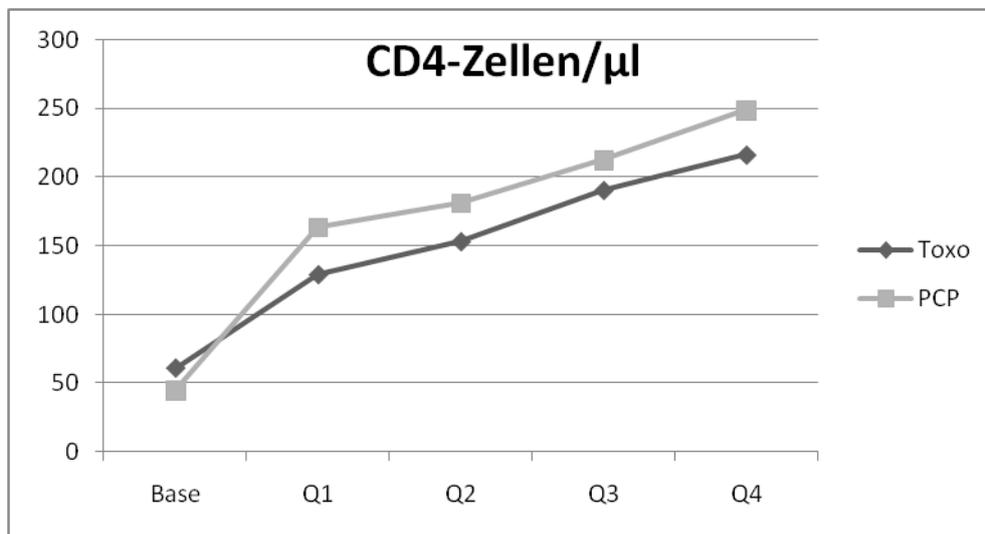


Abb. 12: CD4-Zellen/ μ l, Mittelwerte (Quartalsfenster): Auch hier tendenziell besserer Anstieg in der PCP-Gruppe (signifikanter Unterschied nur im 1. Quartal)

Führt man nun für die Werte in diesen Drei-Monats-Fenstern einen Mittelwertvergleich mithilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben durch, erhält man ein signifikantes Ergebnis für das Fenster Q1 ($p=0,043$) bei einer durchschnittlichen Differenz von 34,6 CD4-Zellen/ μ l zugunsten der PCP-Gruppe.

Delta-CD4

Bisher wurden ausschließlich die absoluten CD4-Werte, die unter Therapie gemessen wurden, betrachtet. Dass die „immunologische Ausgangslage“, also der CD4-Wert vor oder bei Beginn der antiretroviralen Therapie, Einfluss auf den Grad der Immunrekonstitution haben dürfte, liegt nahe (36). (In der weiter unten beschriebenen Faktorenanalyse wird dieser Einfluss auch noch statistisch belegt werden, siehe dort.) Aus diesem Grund wird im Folgenden analog zu den absoluten CD4-Werten die jeweilige Differenz

zur CD4-Baseline (Delta-CD4) betrachtet, also der Anstieg nach n Monaten, sowohl in Monats- als auch Quartals-Fenstern.

	Gruppe	n	%	Mittelwert	SD	p
M1	Toxo	28	45,9%	51,4	109,31	0,006
	PCP	117	59,7%	117,4	114,41	
M2	Toxo	33	54,1%	79,6	95,56	0,027
	PCP	94	48,0%	126,0	104,61	
M3	Toxo	33	54,1%	82,3	75,03	0,044
	PCP	99	50,5%	124,2	110,07	
M4	Toxo	35	57,4%	90,2	84,09	0,046
	PCP	81	41,3%	131,7	108,58	
M5	Toxo	27	44,3%	93,7	59,80	0,002
	PCP	80	40,8%	148,8	119,40	
M6	Toxo	31	50,8%	114,8	77,79	0,355
	PCP	74	37,8%	134,8	108,92	
M7	Toxo	25	41,0%	125,8	84,80	0,210
	PCP	55	28,1%	155,6	103,10	
M8	Toxo	28	45,9%	148,3	120,70	0,217
	PCP	67	34,2%	184,0	130,10	
M9	Toxo	20	32,8%	151,0	88,08	0,435
	PCP	73	37,2%	175,1	129,37	
M10	Toxo	23	37,7%	175,1	107,59	0,687
	PCP	63	32,1%	186,8	122,06	
M11	Toxo	24	39,3%	145,2	88,35	0,052
	PCP	75	38,3%	205,7	141,71	
M12	Toxo	15	24,6%	174,9	97,11	0,209
	PCP	71	36,2%	221,3	134,17	

Tabelle 11: Mittelwertvergleich Delta-CD4

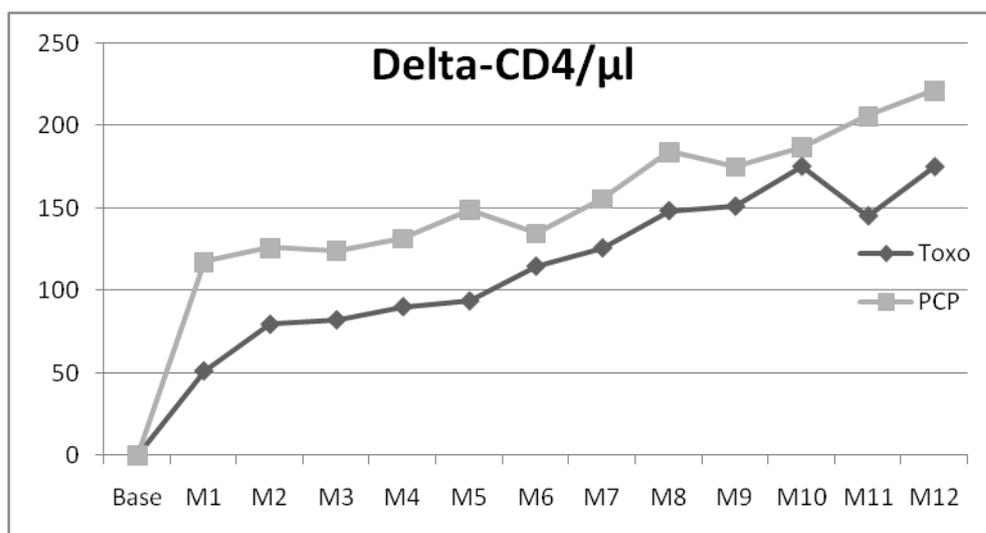


Abb. 13: Delta-CD4/µl, Mittelwerte: PCP-Gruppe mit im Mittel stärkerem CD4-Zell-Anstieg (signifikant in M1 bis M5)

	Gruppe	n	%	MW	SD	p
Q1	Toxo	46	75,4%	74,4	87,4	0,006
	PCP	157	80,1%	120,3	100,7	
Q2	Toxo	47	77,0%	96,9	74,5	0,021
	PCP	153	78,1%	136,2	107,8	
Q3	Toxo	43	70,5%	141,2	98,0	0,095
	PCP	139	70,9%	174,9	119,9	
Q4	Toxo	41	67,2%	156,5	97,4	0,013
	PCP	146	74,5%	211,5	130,8	

Tabelle 12: Mittelwertvergleich CD4-Anstieg (Quartalsfenster)

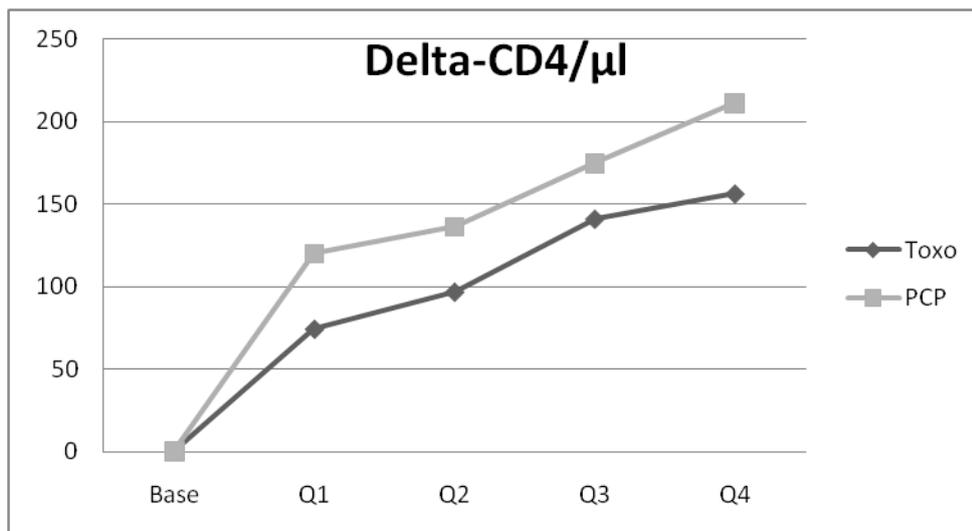


Abb. 14: Delta-CD4/µl, Mittelwerte (Quartalsfenster): In Q1, Q2 und Q4 signifikant höherer CD4-Anstieg in der PCP-Gruppe

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im „Zugewinn“ an CD4-Zellen unter HAART ausgehend jeweils vom Baseline-Wert, bei Betrachtung der Monatsfenster M1 bis M5, sowie im ersten, zweiten und vierten Quartal.

Immunologisches Ansprechen

Die klinische Relevanz der bisher beschriebenen Ergebnisse, Mittelwertdifferenzen in absoluten CD4-Werten oder im CD4-Zell-Anstieg von rund 40 bis 50 Zellen/µl ist kritisch zu betrachten, selbst wenn sie statistisch signifikant sind. In der Praxis steht die Frage im Vordergrund, welche Patienten ein erhöhtes Risiko haben, an einer opportunistischen Infektion zu erkranken, nach Absetzen der (Erhaltungs-)Therapie ein Rezidiv zu erleiden oder gar zu versterben. Da bis auf die Zahl der Todesfälle (Null in beiden Gruppen im Beobachtungszeitraum) keine Daten zu klinischen Ereignissen zur Analyse vorliegen, muss auf einen angemessenen Surrogatparameter zurückgegriffen werden. In der Einleitung wurde bereits darauf eingegangen, dass Leitlinien als wichtigstes Kriterium für die

Entscheidung, ob eine Erhaltungstherapie zur Sekundärprophylaxe nötig ist, das Erreichen (und Halten) eines CD4-Schwellenwertes von 200/ μ l vorsehen (siehe oben). Auch hat sich gezeigt, dass der Faktor „Immunrekonstitution“ (meist ebenfalls definiert als CD4-Zellzahl über 200/ μ l) von positiver prognostischer Aussage für das Auftreten klinischer, AIDS-definierender oder -assoziierter Ereignisse, Hospitalisierung oder Tod ist (3;9).

Betrachtet man den Anteil der Patienten, die in den vier beobachteten Quartalen jeweils einen CD4-Zell-Mittelwert von größer oder gleich 200/ μ l erreichen, in der Toxo- und PCP-Gruppe, ergibt sich folgendes Bild:

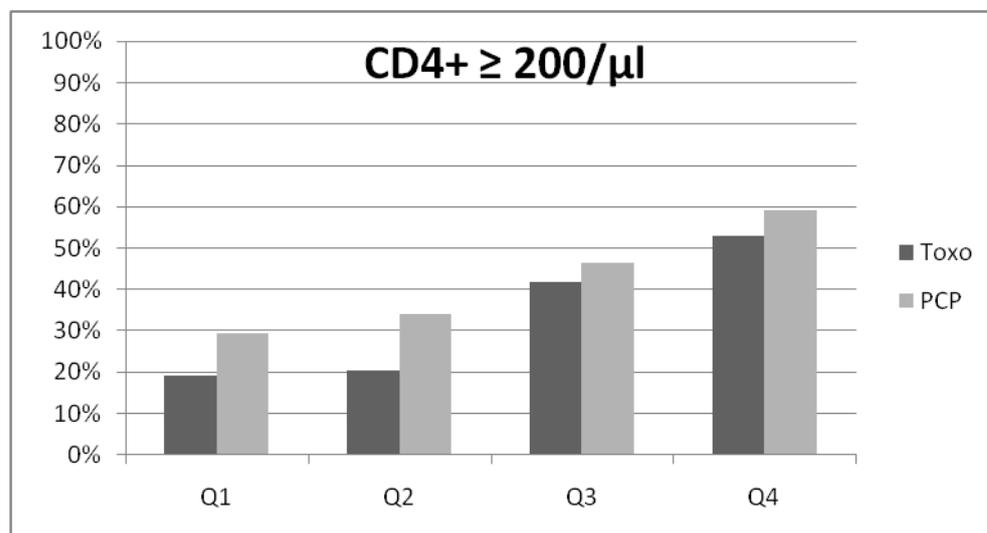


Abb. 15: Anteil Pat. mit $CD4^+ \geq 200/\mu$ l: Im 1. und 2. Quartal deutlich verzögertes immunologisches Ansprechen in der Toxo-Gruppe (signifikant nur in Q2)

In den ersten beiden Quartalen nach HAART-Beginn ist der Anteil an Patienten, die dieses „Ziel“ ($CD4^+ \geq 200/\mu$ l) erreichen, mit 29,3% vs. 19,3% bzw. 34,1% vs. 20,3% in der PCP-Gruppe deutlich erhöht. Statistisch signifikant ist dieser Unterschied allerdings nur in Q2 ($p=0,047$, Chi-Quadrat-Test). Im zweiten Halbjahr relativiert sich dieser Unterschied.

Eine weitere Möglichkeit, das unterschiedliche immunologische Ansprechen in den beiden Gruppen zu analysieren, ist der Berechnung einer Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Als Ereignis „immunologisches Ansprechen“ wird der erste Anstieg der CD4-Zellen auf 200/ μ l oder mehr definiert. Bei Fällen, in denen diese Grenze nie im Beobachtungszeitraum erreicht wird, erfolgt die Zensierung mit dem Zeitpunkt des letzten vor-

handenen Wertes. Die zugehörige Eins-minus-Überlebensfunktion sieht folgendermaßen aus:

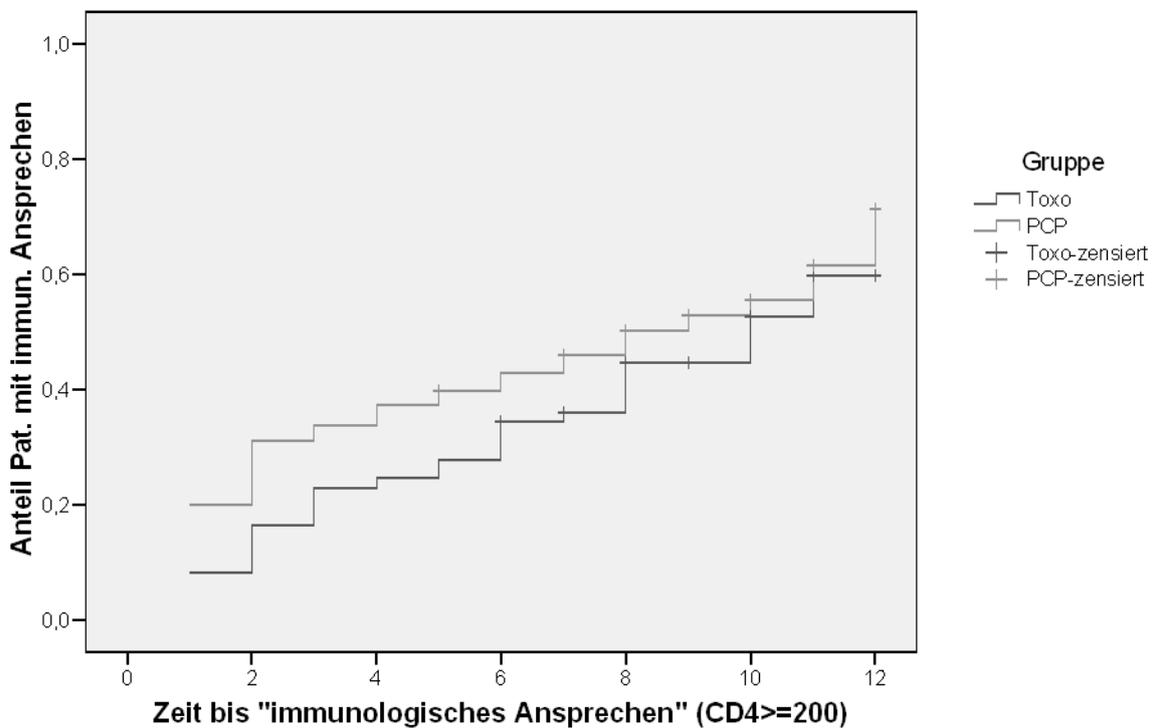


Abb. 16: Kaplan-Meier-Analyse, Ereignis CD4-Zellen $\geq 200/\mu\text{l}$: Zu Beginn verzögertes immunologisches Ansprechen in der Toxo-Gruppe, gegen Ende des Beobachtungszeitraumes relativiert sich der Unterschied

Wiederum scheint die PCP-Gruppe den Toxoplasmose-Patienten im ersten Halbjahr überlegen zu sein, dies zeigt sich auch daran, dass der Median der Zeit bis zum definierten Ereignis in der Gruppe der PCP-Patienten bei 8 Monaten liegt, während er in der Toxo-Gruppe 10 Monate beträgt. Allerdings nähern sich die beiden Kurven in den letzten sechs Monaten wieder deutlich an. Im Logrank-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der „Überlebenswahrscheinlichkeit“ (also der Wahrscheinlichkeit, die 200-CD4-Zell-Grenze zu erreichen, $p=0,269$).

3. CD8⁺ Lymphozyten

Der Verlauf der CD8⁺ Lymphozyten stellt sich im Mittel wie folgt dar:

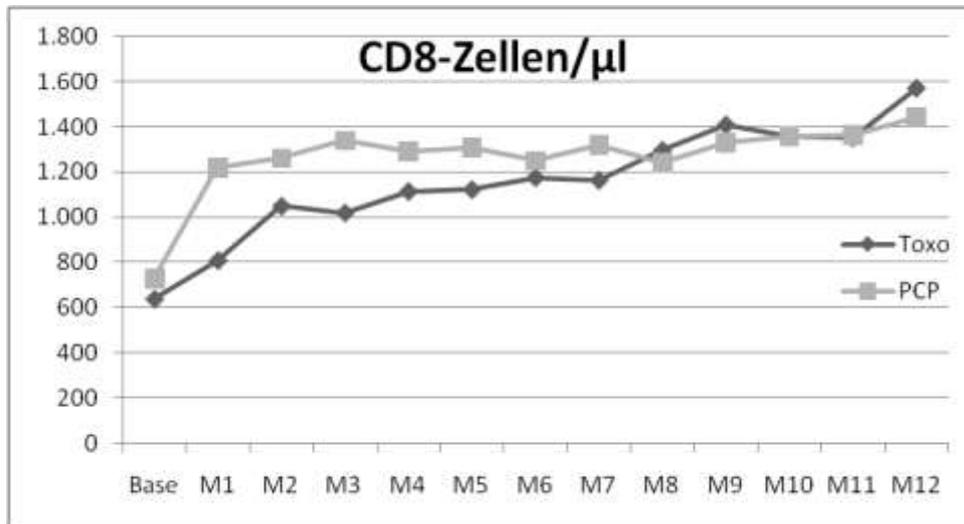


Abb. 17: CD8-Zellen/µl, Mittelwerte: Verzögerter Anstieg in der Toxo-Gruppe im 1. Halbjahr

Gruppe	n	%	MW	SD	p	
Base	Toxo	30	49,2%	637,2	301,2	0,222
	PCP	109	55,6%	726,4	492,3	
M1	Toxo	32	52,5%	807,5	510,8	0,002
	PCP	100	51,0%	1.216,0	689,6	
M2	Toxo	27	44,3%	1.048,1	451,5	0,125
	PCP	86	43,9%	1.259,7	664,3	
M3	Toxo	27	44,3%	1.018,4	428,3	0,009
	PCP	89	45,4%	1.338,1	813,4	
M4	Toxo	32	52,5%	1.113,3	372,0	0,087
	PCP	74	37,8%	1.290,5	677,1	
M5	Toxo	24	39,3%	1.121,5	522,6	0,313
	PCP	68	34,7%	1.305,6	830,7	
M6	Toxo	27	44,3%	1.174,3	396,2	0,572
	PCP	71	36,2%	1.248,8	637,1	
M7	Toxo	25	41,0%	1.162,8	523,3	0,294
	PCP	54	27,6%	1.318,3	757,7	
M8	Toxo	26	42,6%	1.295,3	463,1	0,692
	PCP	58	29,6%	1.241,3	619,1	
M9	Toxo	18	29,5%	1.408,0	707,7	0,687
	PCP	69	35,2%	1.330,1	733,1	
M10	Toxo	23	37,7%	1.355,5	593,5	0,995
	PCP	58	29,6%	1.356,5	698,0	
M11	Toxo	25	41,0%	1.351,4	566,4	0,951
	PCP	67	34,2%	1.361,7	754,4	
M12	Toxo	16	26,2%	1.570,4	688,9	0,528
	PCP	71	36,2%	1.441,1	746,7	

Tabelle 13: CD8-Zellen/µl, Mittelwerte: Anteil gültiger Werte schwankt zwischen 56% und 26%

Und reduziert auf vier Quartalsfenster:

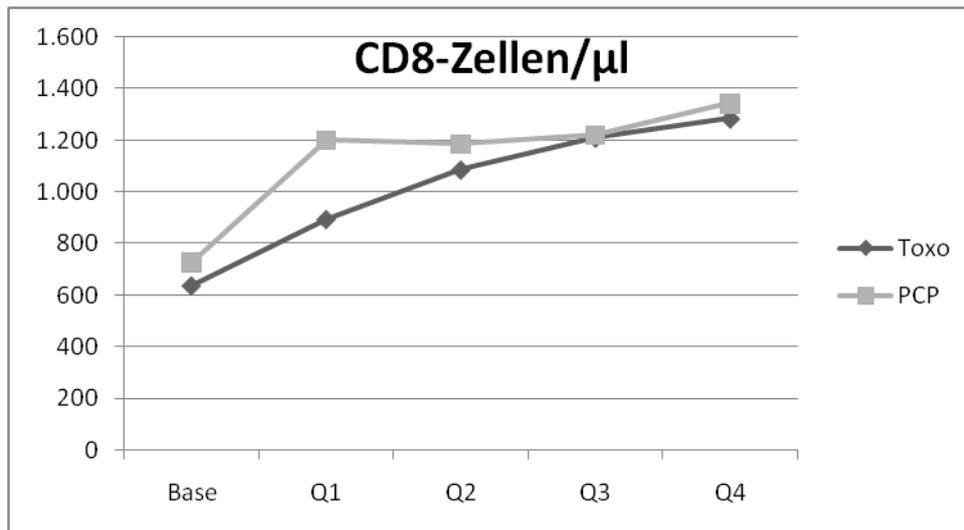


Abb. 18: CD8-Zellen/µl, Mittelwerte (Quartalsfenster): Verzögerter Anstieg in der Toxo-Gruppe in Q1

Gruppe	n	%	MW	SD	p
Base Toxo	30	49,2%	637,2	301,2	0,222
Base PCP	109	55,6%	726,4	492,3	
Q1 Toxo	41	67,2%	894,5	466,0	0,004
Q1 PCP	141	71,9%	1.200,8	624,7	
Q2 Toxo	42	68,9%	1.086,3	409,2	0,224
Q2 PCP	141	71,9%	1.186,7	621,2	
Q3 Toxo	39	63,9%	1.210,4	527,2	0,914
Q3 PCP	132	67,3%	1.222,6	645,0	
Q4 Toxo	40	65,6%	1.284,7	570,2	0,628
Q4 PCP	137	69,9%	1.344,3	712,2	

Tabelle 14: CD8-Zellen/µl (Drei-Monats-Fenster): Anteil gültiger Werte auf 49% bis 72% erhöht

Ähnlich wie bei den CD4⁺ Lymphozyten beschrieben zeigt sich ein höherer CD8-Mittelwert in der PCP-Gruppe in den ersten drei bis sechs Monaten unter HAART. Signifikant ist dieser Unterschied in den Fenstern M1 (p=0,002), M3 (p=0,009) und Q1 (p=0,004).

4. Prozentualer Anteil der CD4-Zellen

Ein weiterer wichtiger Surrogatmarker für das Risiko einer Krankheitsprogression bzw. für eine Wiederherstellung der Immunkompetenz unter HAART ist der prozentuale Anteil CD4⁺ T-Helferzellen am gesamten Pool der Lymphozyten, oft mit CD4-Prozent oder %CD4 abgekürzt. (24-26) Veränderungen der CD4-Zellen, die nicht durch die HIV-Infektion bzw. die HAART, sondern durch andere Schwankungen der Leuko- oder Lym-

phozyten (z. B. bei medikamententoxischer Leukopenie, Corticosteroidbehandlung oder Infekten) verursacht werden, können so aus der Betrachtung teilweise herausgenommen werden.

Der Verlauf der CD4-Prozentwerte (im Mittel) von Baseline bis 12 Monate nach Beginn einer HAART in beiden Gruppen kann folgender Grafik und Tabelle entnommen werden:

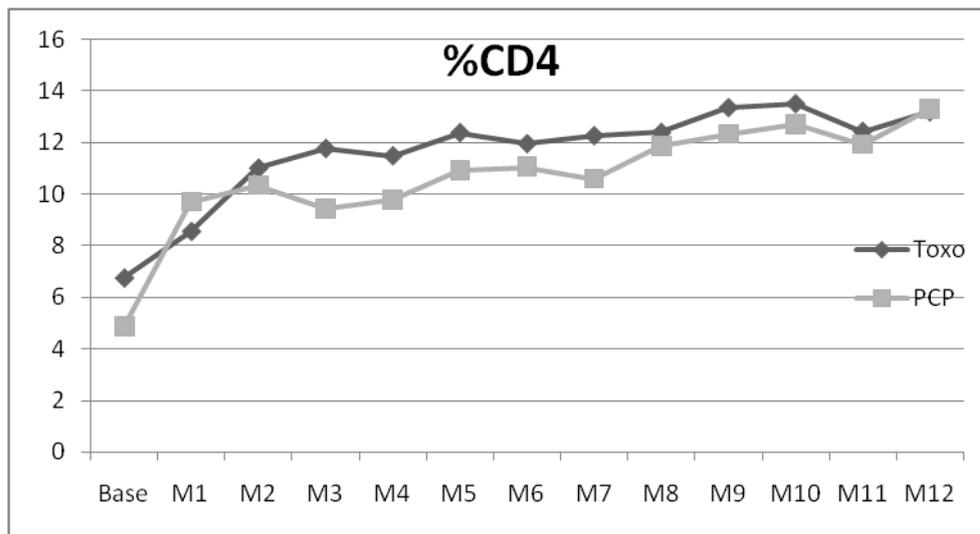


Abb. 19: %CD4, Mittelwerte: Vergleichbarer Verlauf in beiden Gruppen

Gruppe	n	%	MW	SD	p	
Base	Toxo	38	62,3%	6,8	4,28	0,013
	PCP	105	53,6%	4,8	3,93	
M1	Toxo	34	55,7%	8,6	5,64	0,329
	PCP	105	53,6%	9,7	5,95	
M2	Toxo	34	55,7%	11,0	7,38	0,615
	PCP	86	43,9%	10,3	6,26	
M3	Toxo	33	54,1%	11,8	5,96	0,034
	PCP	94	48,0%	9,4	5,15	
M4	Toxo	42	68,9%	11,5	6,94	0,163
	PCP	76	38,8%	9,8	5,02	
M5	Toxo	30	49,2%	12,4	7,57	0,348
	PCP	68	34,7%	10,9	5,49	
M6	Toxo	34	55,7%	11,9	6,79	0,480
	PCP	73	37,2%	11,0	5,79	
M7	Toxo	28	45,9%	12,3	6,49	0,223
	PCP	55	28,1%	10,6	5,50	
M8	Toxo	32	52,5%	12,4	6,24	0,682
	PCP	54	27,6%	11,9	5,36	
M9	Toxo	21	34,4%	13,3	6,99	0,501
	PCP	71	36,2%	12,3	5,81	
M10	Toxo	27	44,3%	13,5	7,02	0,579
	PCP	58	29,6%	12,7	5,64	
M11	Toxo	29	47,5%	12,4	4,64	0,686
	PCP	73	37,2%	11,9	5,70	
M12	Toxo	18	29,5%	13,2	7,20	0,938
	PCP	67	34,2%	13,3	6,11	

Tabelle 15: %CD4, Mittelwerte: Anteil gültiger Werte schwankt zwischen 69% und 30% (!)

Und in Quartalen betrachtet:

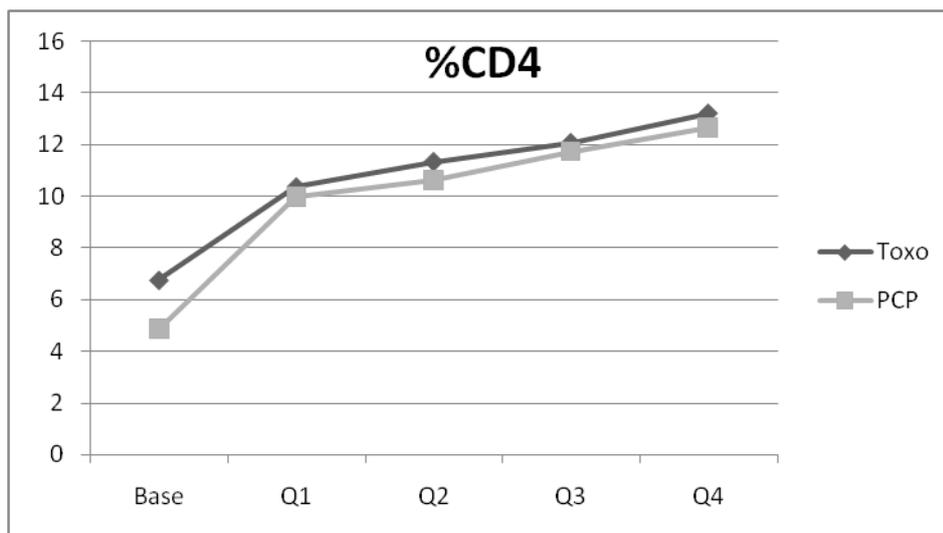


Abb. 20: %CD4, Mittelwerte (Quartalsfenster): Vergleichbarer Verlauf in beiden Gruppen

	Gruppe	n	%	MW	SD	p
Base	Toxo	38	62,3%	6,8	4,28	0,013
	PCP	105	53,6%	4,8	3,93	
Q1	Toxo	50	82,0%	10,4	6,39	0,676
	PCP	143	73,0%	10,0	6,01	
Q2	Toxo	52	85,2%	11,4	6,67	0,432
	PCP	141	71,9%	10,6	5,56	
Q3	Toxo	49	80,3%	12,1	6,38	0,697
	PCP	127	64,8%	11,7	5,51	
Q4	Toxo	49	80,3%	13,2	6,40	0,556
	PCP	134	68,4%	12,6	5,68	

Tabelle 16: %CD4, Mittelwerte (Quartalsfenster): Anteil gültiger Werte steigt auf 54% bis 85%

In beiden Gruppen steigt der prozentuale Anteil der CD4⁺ Lymphozyten unter HAART kontinuierlich an. Abgesehen von einem höheren Baseline-CD4-Prozentwert in der Toxo-Gruppe zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

5. Prozentualer Anteil der CD8-Zellen

Der Verlauf der CD8-Prozentwerte stellt sich wie folgt dar:

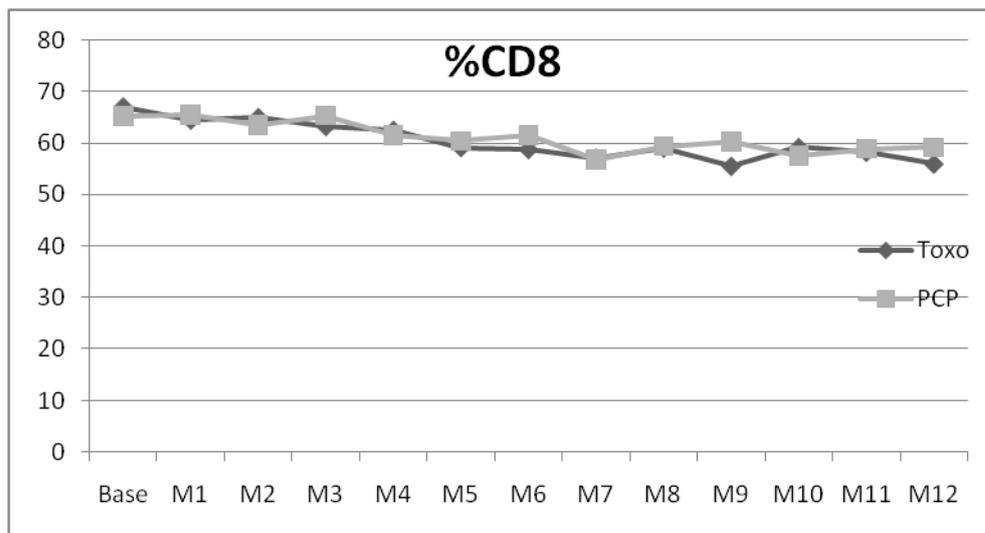


Abb. 21: %CD8, Mittelwerte: Vergleichbarer Verlauf in beiden Gruppen

Gruppe		n	%	MW	SD	p
Base	Toxo	30	49,2%	67,0	13,30	0,565
	PCP	95	48,5%	65,2	15,90	
M1	Toxo	31	50,8%	64,5	13,86	0,674
	PCP	90	45,9%	65,5	11,38	
M2	Toxo	27	44,3%	65,0	10,64	0,573
	PCP	82	41,8%	63,5	12,34	
M3	Toxo	28	45,9%	63,2	10,73	0,363
	PCP	84	42,9%	65,3	10,51	
M4	Toxo	33	54,1%	62,5	11,08	0,663
	PCP	69	35,2%	61,5	11,02	
M5	Toxo	26	42,6%	59,1	13,27	0,676
	PCP	60	30,6%	60,4	12,46	
M6	Toxo	26	42,6%	58,7	14,04	0,394
	PCP	66	33,7%	61,4	13,42	
M7	Toxo	26	42,6%	57,1	12,52	0,899
	PCP	51	26,0%	56,7	12,90	
M8	Toxo	27	44,3%	59,0	13,97	0,912
	PCP	48	24,5%	59,3	11,70	
M9	Toxo	19	31,1%	55,5	13,35	0,114
	PCP	64	32,7%	60,2	10,67	
M10	Toxo	22	36,1%	59,1	12,27	0,620
	PCP	53	27,0%	57,5	13,12	
M11	Toxo	25	41,0%	58,2	13,31	0,839
	PCP	64	32,7%	58,8	12,52	
M12	Toxo	18	29,5%	55,9	15,93	0,336
	PCP	62	31,6%	59,1	11,43	

Tabelle 17: %CD8, Mittelwerte: Anteil gültiger Werte schwankt zwischen 54% und 25% (!)

In Quartalen:

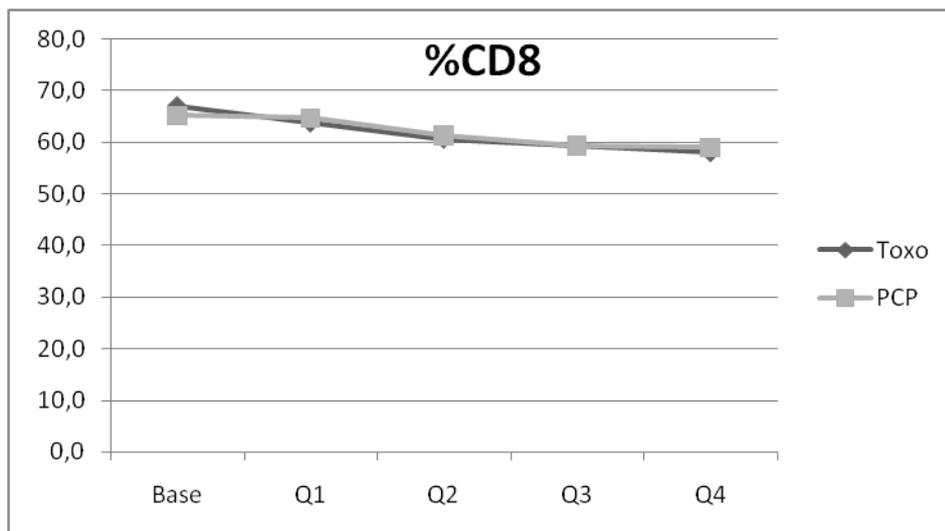


Abb. 22: %CD8, Mittelwerte (Quartalsfenster): Vergleichbarer Verlauf in beiden Gruppen

	Gruppe	n	%	MW	SD	p
Base	Toxo	30	49,2%	67,0	13,30	0,565
	PCP	95	48,5%	65,2	15,90	
Q1	Toxo	41	67,2%	63,8	10,90	0,645
	PCP	126	64,3%	64,7	11,16	
Q2	Toxo	42	68,9%	60,6	12,01	0,753
	PCP	126	64,3%	61,3	12,26	
Q3	Toxo	41	67,2%	59,4	12,62	0,978
	PCP	115	58,7%	59,3	11,69	
Q4	Toxo	40	65,6%	58,1	12,86	0,679
	PCP	121	61,7%	59,0	12,50	

Tabelle 18: %CD8, Mittelwerte (Quartalsfenster): Anteil gültiger Werte steigt auf 49% bis 69%

Unter der antiretroviralen Therapie kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme des prozentualen Anteils CD8⁺ Lymphozyten.

6. Gesamt-Lymphozyten

Berechnet man aus den vorhandenen CD4-Werten und den entsprechenden %CD4-Werten die Gesamt-Lymphozyten mit der Formel

$$\text{Lymphozyten} = (\text{CD4}/\% \text{CD4}) * 100$$

erhält man folgende Mittelwerte für die vier Quartale unter HAART:

	Gruppe	n	%	MW	SD	p
Base	Toxo	37	60,7%	981,8	544,1	0,635
	PCP	99	50,5%	1.056,0	887,4	
Q1	Toxo	50	82,0%	1.205,3	565,7	<0,001
	PCP	143	73,0%	1.669,4	672,4	
Q2	Toxo	52	85,2%	1.423,1	484,5	0,006
	PCP	140	71,4%	1.700,5	651,2	
Q3	Toxo	48	78,7%	1.646,4	672,2	0,094
	PCP	127	64,8%	1.854,7	748,9	
Q4	Toxo	48	78,7%	1.711,9	659,0	0,029
	PCP	134	68,4%	1.986,9	767,8	

Tabelle 19: Lymphozyten/ μ l, Mittelwerte (Quartalsfenster): Signifikant weniger Lymphozyten in der Toxo-Gruppe in Q1, Q2 und Q4

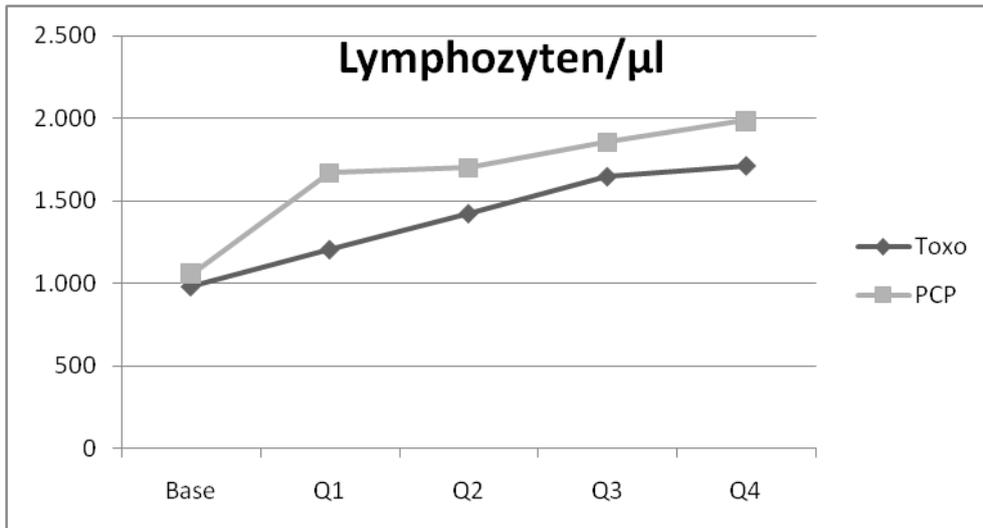


Abb. 23: Lymphozyten/ μ l, Mittelwerte (Quartalsfenster): Signifikant weniger Lymphozyten in der Toxo-Gruppe in Q1, Q2 und Q4

Es zeigt sich, dass die Lymphozytenzahl in der Toxo-Gruppe in allen Quartalen unter HAART numerisch niedriger ist als in der PCP-Gruppe, signifikant im 1., 2. und 4. Quartal.

c. Faktorenanalyse

Um den Einfluss des Faktors „Toxoplasmose-Enzephalitis“ (versus „Pneumocystis-Pneumonie“) auf das immunologische Ansprechen unter HAART besser abschätzen zu können, und um mögliche andere Parameter als relevante Faktoren zu identifizieren, soll im Folgenden eine uni- bzw. multivariate Faktorenanalyse mittels linearer bzw. logistischer Regressionsanalyse durchgeführt werden (66).

Neben dem Faktor „Toxo“ (vs. PCP) werden folgende weitere Variablen untersucht: Alter, Geschlecht, Risikogruppe, Firstline-HAART-Regime, Zeit des HAART-Beginns, sowie Baseline-Viruslast und -CD4-Zellen. Als Zielvariablen werden der CD4-Mittelwert bzw. das immunologische Ansprechen ($CD4 \geq 200/\mu$ l) im zweiten Quartal nach HAART-Beginn gewählt.

Als Voraussetzung für die Durchführung einer linearen Regressionsanalyse mit metrischen Variablen (Alter, Zeit der HAART-Beginns, Baseline-VL und -CD4-Zellen) werden diese zunächst auf das Vorliegen eines linearen Zusammenhangs mit der Zielvariable „CD4-Mittelwert in Q2“ untersucht. Dazu werden jeweils Streudiagramme gezeichnet:

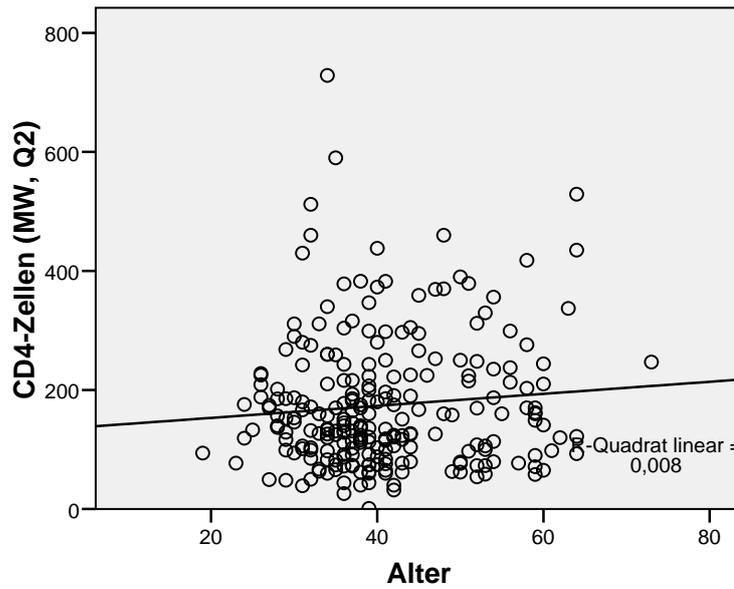


Abb. 24: Streudiagramm: Alter vs. mittlere CD4-Werte in Q2: Kein linearer Zusammenhang

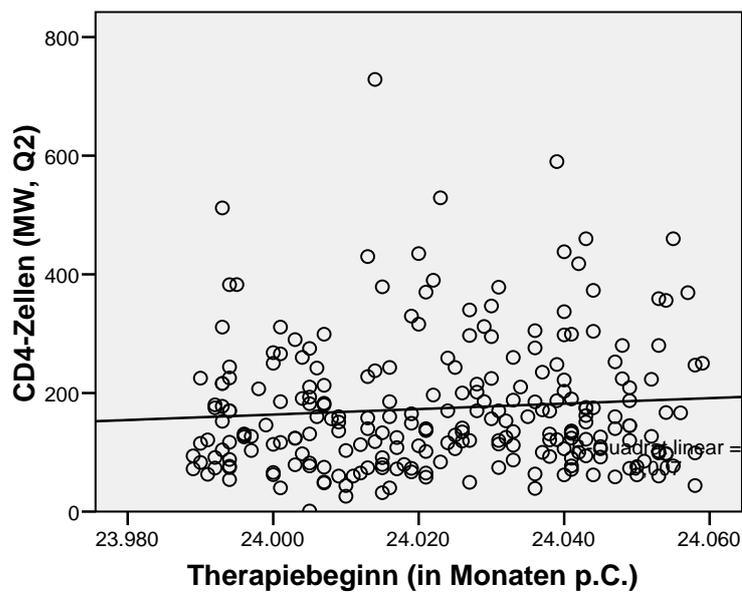


Abb. 25: Streudiagramm: Therapiebeginn vs. mittlere CD4-Werte in Q2: Kein linearer Zusammenhang

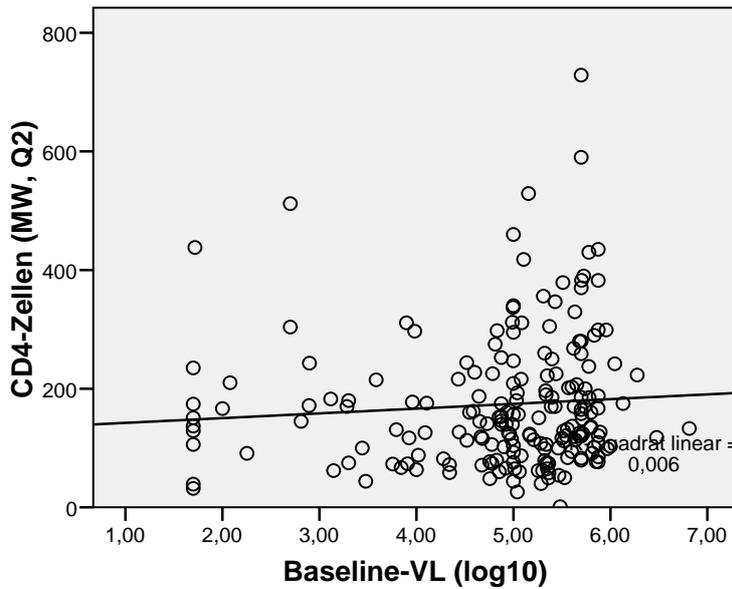


Abb. 26: Streudiagramm: Baseline-VL vs. mittlere CD4-Werte in Q2: Kein linearer Zusammenhang

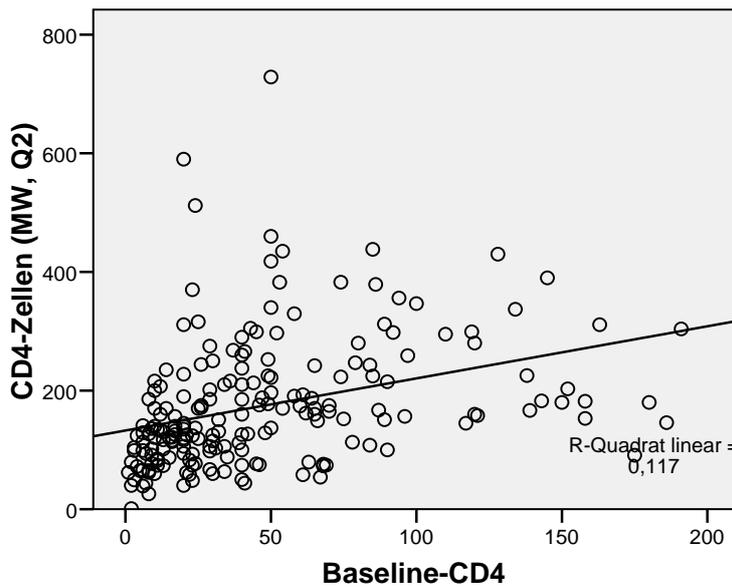


Abb. 27: Streudiagramm: Baseline-CD4 vs. mittlere CD4-Werte in Q2: Kein linearer Zusammenhang

Bei keinem der Faktoren zeigt sich ein signifikanter linearer Zusammenhang. Um diese Faktoren dennoch in die Regressionsanalyse einschließen zu können, werden sie median-gesteuert in kategoriale Variablen umgewandelt: Alter ≥ 40 Jahre (vs. < 40 Jahre), Therapiebeginn vor November 2001 (vs. ab November 2001), Baseline-VL $> 5 \log_{10}$ (vs. $\leq 5 \log_{10}$) und Baseline-CD4 $< 50/\mu\text{l}$ (vs. $\geq 50/\mu\text{l}$).

Um den Einfluss dieser und weiter oben bereits aufgeführter kategorialer Variablen auf die Zielvariable „immunologisches Ansprechen nach 4-6 Monaten“ (CD4-Zellen im Mittel $\geq 200/\mu\text{l}$) abschätzen und seine Signifikanz testen zu können, wird zunächst univariat (mittels Kreuztabellen) die jeweilige *odds ratio* als Schätzer für das relative Risiko (also das „Risiko“, immunologisch anzusprechen) berechnet. Ergebnisse sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Faktor	<i>odds ratio</i>	p-Wert (Chi-Quadrat)
Toxo (vs. PCP)	0,576	0,047
Alter ≥ 40 (vs. < 40)	1,308	0,067
Weiblich (vs. männlich)	0,827	0,555
Risikogruppe MSM (vs. andere)	1,141	0,290
Risikogruppe HPL (vs. andere)	0,797	0,614
Firstline PI (vs. andere)	0,961	0,708
Firstline NNRTI (vs. andere)	0,978	0,941
HAART-Beginn vor 11/01 (vs. ab 11/01)	0,821	0,176
Baseline-VL $> 5 \log_{10}$ (vs. $\leq 5 \log_{10}$)	1,148	0,318
Baseline-CD4 $< 50/\mu\text{l}$ (vs. $\geq 50/\mu\text{l}$)	0,603	$< 0,001$
<i>Zielvariable: CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$ in Q2</i>		

Tabelle 20: Univariante Faktorenanalyse: Nur Toxo und Baseline-CD4 sind univariat signifikante Einflussfaktoren auf das immunologische Ansprechen in Q2

Univariat signifikanten Einfluss auf das immunologische Ansprechen nach 4-6 Monaten haben nur der Faktor Toxoplasmose und eine Baseline-CD4-Zellzahl von unter $50/\mu\text{l}$.

Mithilfe einer logistischen Regression kann nun noch getestet werden, ob der Einfluss des Faktors Toxo auch multivariat unter Einbeziehung anderer Faktoren signifikant bleibt. Neben Alter und Geschlecht werden noch Faktoren mit einem univariat berechneten p-Wert von $< 0,2$ eingeschlossen, dies ist außer der CD4-Baseline nur noch ein HAART-Beginn vor November 2001. Das Ergebnis der logistischen Regression zeigt folgende Tabelle:

Faktor	<i>odds ratio</i>	p-Wert (log. Regression)
Toxo (vs. PCP)	0,403	0,033
Alter ≥ 40 (vs. < 40)	1,582	0,171
Weiblich (vs. männlich)	0,931	0,872
HAART-Beginn vor 11/01 (vs. ab 11/01)	0,926	0,816
Baseline-CD4 $< 50/\mu\text{l}$ (vs. $\geq 50/\mu\text{l}$)	0,281	$< 0,001$

Zielvariable: CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$ in Q2

Tabelle 21: Multivariate Faktorenanalyse: Toxo und Baseline-CD4 sind auch multivariat signifikante Einflussfaktoren auf das immunologische Ansprechen in Q2

Der signifikante Einfluss des Faktors Toxoplasmose bestätigt sich auch in der multivariaten Analyse.

4. Diskussion

a. Therapieansprechen unter HAART

In der vorliegenden Analyse konnte zum ersten Mal an einer größeren Stichprobe untersucht werden, ob sich das virologische und vor allem das immunologische Ansprechen auf eine HAART bei zuvor ART-naiven Patienten unterscheidet, abhängig jeweils von der vor HAART-Beginn diagnostizierten (und initial behandelten) opportunistischen Infektion (Toxoplasmose bzw. Pneumocystis-Pneumonie).

Hinsichtlich der effektiven Virussuppression innerhalb der beobachteten 12 Monate zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Die mittleren absoluten CD4- und CD8-Zell-Werte sind in der PCP-Gruppe numerisch höher, statistisch signifikant nur im 2. Quartal nach HAART-Beginn. Der CD4-Zell-Zugewinn (Delta-CD4) unter HAART ist im 1., 2. und 4. Quartal signifikant besser bei den Pneumocystis-Pneumonie-Patienten. Die niedrigere Baseline-CD4-Zahl in der PCP-Gruppe könnte hier verzerrend wirken. Darüberhinaus wird der Parameter Delta-CD4 oft als klinisch wenig aussagekräftig kritisiert. Ob ein Patient unter antiretroviraler Therapie von 50 auf 200 oder auf 250 CD4-Zellen/ μl steigt, sagt über das klinische Ansprechen wenig aus. Gerade auch für die in der Einleitung erwähnt Fragestellung (Dauer der Erhal-

tungstherapie bei opportunistischen Infektionen) ist von größerer Wichtigkeit, wie viele Patienten die CD4-Schwelle von 200/ μ l erreichen, und wie viel Zeit dafür benötigt wird.

Betrachtet man die oben gezeigte Grafik zum Anteil der Patienten mit CD4-Zellen >200/ μ l (Abb. 15, S. 29), so fallen vor allem die ersten beiden Quartale unter HAART ins Auge: Deutlich (im 2. Quartal signifikant) weniger Toxo-Patienten erreichen schon nach dieser Zeit das gewünschte immunologische Ansprechen. Dass es vom zweiten auf das dritte Quartal in dieser Gruppe zu einem Sprung von 20% auf 42% kommt, überrascht.

Noch exaktere Ergebnisse hinsichtlich dieser Fragestellung liefert die Kaplan-Meier-Analyse. In dieser zeigt sich im Median eine Zeit bis zum Ereignis „CD4 >200/ μ l“ von 10 Monaten in der Toxo-Gruppe, in der PCP-Gruppe sind es nur 8. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. In der „Überlebenskurve“ zeigt sich wiederum, dass vor allem in den ersten beiden Quartalen die Toxo-Patienten „nachhinken“, um dann aufzuholen.

Es stellt sich die Frage, was diesen Unterschied im immunologischen (bei vergleichbarem virologischen) Ansprechen verursacht. Zieht man den relativen Anteil der CD4⁺ Lymphozyten an der Gesamt-Lymphozytenfraktion zurate, so zeigt sich, dass der verzögerte CD4-Zell-Anstieg in der Toxo-Gruppe offensichtlich zum Großteil auf einer Erniedrigung der Lymphozyten beruht. Denn für %CD4 unter HAART zeigt sich der beschriebene Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht. Ferner betrifft der Effekt, wie im vorigen Absatz beschrieben, vor allem die ersten sechs Monate unter HAART. Es stellt sich also die Frage nach einem ursächlichen Faktor, der speziell im ersten Halbjahr eine Erniedrigung der Lymphozyten und einen damit verbundenen verzögerten CD4-Zell-Anstieg bewirkt.

Eine mögliche Erklärung könnte in einem noch nicht näher bekannten direkten Einfluss der Toxoplasmose auf Lymphozyten bzw. T-Zellen bestehen. Ein solcher ist beispielsweise für die generalisierte Infektion mit *Mycobacterium avium complex* (MAC) beschrieben (22;32;33). Außerdem ließ sich in Tierversuchen an Mäusen ein direkt hemmender Effekt der akuten (generalisierten) Infektion mit *Toxoplasma gondii* auf die Myelopoese (Leuko- und Thrombopenie) zeigen (53). Dass die fokale Reaktivierung der latenten Infektion bei immunsupprimierten Patienten im Sinne einer Toxoplasma-Enzephalitis ähnliche

Auswirkungen auf die Blutbildung hat, ist andererseits nicht beschrieben und wenig plausibel.

Eine weitere Ursache des schnelleren CD4-Anstiegs in der PCP-Gruppe könnte der Einsatz von Corticosteroiden sein, der bei stärker herabgesetzter O₂-Diffusionskapazität indiziert sein kann (s. o.). Schon Mitte der 90er Jahre hatte es Hinweise auf einen CD4-Zell-erhöhenden bzw. stabilisierenden Effekt von niedrig dosiertem Prednison gegeben, allerdings bei unbehandelten und asymptomatischen Patienten (2;67). Auf der anderen Seite hat sich bei Experimenten in vitro eine erhöhte Apoptoserate von CD4⁺ Lymphozyten gezeigt, die mit Steroiden behandelt wurden. Sie stammten von Patienten, die auf HAART zuvor schlecht immunologisch angesprochen hatten (58). Vollkommen auszuschließen ist der Cortison-Effekt letztendlich nicht.

Ein weiterer Erklärungsansatz könnte folgender sein: Wie oben beschrieben gehört der Folsäureantagonist Pyrimethamin zum Therapieschema der 1. Wahl. Durch die gleichzeitige Substitution von Folsäure soll der bekannte knochenmarksupprimierende Effekt dieser Substanz vermindert werden. Dennoch gehört eine Leuko- und Lymphopenie zu den häufigen Nebenwirkungen der Pyrimethamin-Therapie (14;24). Bei Kombination mit dem NRTI Zidovudin kommt es sogar zu einer synergistischen Verstärkung dieser unerwünschten Wirkung (18). Nach neuen, alternativen Wirkstoffen wird deswegen weiter gesucht, im beobachteten Zeitraum (bis heute) wird aber der Großteil der Patienten mit einem Pyrimethamin-basierten Regime therapiert (17;35;48;62). Die myelotoxische Wirkung dieser Therapie könnte also den beobachteten Unterschied erklären. Zu beachten ist, dass auch das bei der PCP-Behandlung eingesetzte Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) eine myelotoxische Wirkung haben kann, allerdings in deutlich geringerer Ausprägung und bei hohen Dosierungen (24;52). Außerdem beträgt die empfohlene Behandlungsdauer hier nur 21 Tage, im Gegensatz zu mindestens 6 Wochen (und 4-6 Wochen nach Abklingen der Symptome) bei der Toxoplasma-Enzephalitis. Schließlich könnte der frühe Anstieg der CD4⁺ und Gesamt-Lymphozyten in der PCP-Gruppe auch aus der bei respiratorischer Insuffizienz eingesetzten Corticosteroid-Gabe resultieren.

Was ist aus der Beobachtung eines verzögerten immunologischen Ansprechens bei Toxoplasma-Patienten für den klinischen Alltag zu folgern? Die Empfehlungen zur (Erhal-

tungs-) Therapie der zerebralen Toxoplasmose bei AIDS-Patienten müssten kritisch überdacht werden. Das nachhaltige Erreichen einer bestimmten CD4-Schwelle ist dort Bedingung für das Absetzen der antiinfektiven Therapie (inkl. Pyrimethamin). Ist der CD4-Zell-Anstieg jedoch durch die Toxoplasmose-Therapie beeinträchtigt, liegt ein Zirkelschluss (oder „Teufelskreis“) vor:

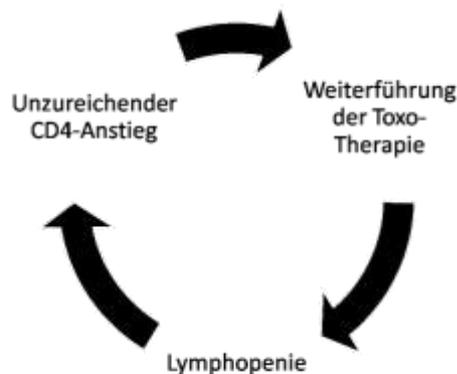


Abb. 28: „Teufelskreis“ der Toxoplasmose-Therapie

Um diesen zu durchbrechen, gäbe es drei verschiedene Ansätze: Eine Therapie der Toxoplasmose mit Wirkstoffen, die keine hämatotoxische Wirkung haben; ein früheres Absetzen der antiinfektiven Medikamente; oder eine Gabe von Faktoren, die die Lymphozytenbildung bzw. die Immunrekonstitution direkt stimulieren. Der erste Ansatz ist derzeit nicht praktisch umsetzbar, da das Pyrimethamin ersetzende Wirkstoffe zur Toxoplasmose-Behandlung noch nicht zur Verfügung stehen. Ein früheres Absetzen wäre zu diskutieren, brächte allerdings vermutlich auch ein erhöhtes Rezidivrisiko mit sich. Dies müsste in kontrollierten Studien untersucht werden, ebenso wie die Gabe von beispielsweise Interleukin-2 (IL-2), einem Botenstoff, der seine CD4-Zell-steigernden Wirkung bereits in anderen Untersuchungen an HIV-Patienten gezeigt hat, oder der Einsatz anderer Strategien zur Verbesserung der Immunrekonstitution (16;20;34).

Zum Schluss bleibt die Frage, ob ein sog. "diskordantes Ansprechen" auf die HAART mit vollständiger Suppression der Viruslast ohne Erreichen der Immunrekonstitutions-Schwelle von 200 CD4-Zellen/ μ überhaupt mit einem signifikant erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen oder andere klinische Ereignisse verknüpft ist. Daten, die dafür sprechen, existieren (60). Für die kurzfristige Supprimierung der Virusreplikation im Plasma ist dies auch anzunehmen. Bei einer nachhaltig über einen längeren Zeitraum

virologisch effektiven Therapie könnte die CD4-Zellzahl als prädiktiver Faktor eine nachrangige Rolle spielen. Diese Hypothese bedarf allerdings noch weitere Untersuchung und ist für die hier behandelte Fragestellung, bei der es um den frühen Verlauf unter HAART geht, nicht von entscheidender Bedeutung.

b. Zeitabstand zwischen OI-Diagnose und HAART-Beginn

Die Frage, wann bei gleichzeitig indizierter antiinfektiver Therapie mit der HAART begonnen werden soll, ist bis heute nicht endgültig geklärt (41;63). Abgewogen werden muss hier die erhöhte Gefahr von Interaktionen und einer klinischen Verschlechterung im Sinne eines *immune reconstitution inflammation syndrome* (IRIS) bei simultanem Start der HAART und der verzögerten Immunrestitution und damit möglicherweise verbundenen Risiken (weitere OI) bei zeitlich versetztem HAART-Beginn. Sofortiger Beginn der HAART wird vor allem für opportunistische Erkrankungen, für die nur begrenzt effektive direkte Therapiemöglichkeiten existieren, empfohlen (Kryptosporidiose, Mikrosporidiose, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), Kaposi-Sarkom). Für Erkrankungen wie PCP, für die eine antiinfektive Therapie existiert, wird zumeist ein initiales Ansprechen auf dieselbe gefordert, bevor die HAART begonnen wird (5). Für die Toxoplasmose gibt es wenige Empfehlungen, sie wird in der zitierten Leitlinie (bei der Frage, wann die HAART eingeleitet werden soll) gar nicht erwähnt. Möglicherweise gibt es für eine Empfehlung in dieser Frage noch nicht genug Daten.

In dieser Untersuchung zeigt sich (s.o.), dass signifikant mehr Toxo-Patienten bereits im Monat der OI-Diagnose mit der HAART beginnen, als PCP-Patienten (47,5%, n=29 vs. 25,0%, n=49, p=0,002 im Chi-Quadrat-Test). Anscheinend wird bei Letzteren eher mit der HAART-Initiierung gewartet (wie empfohlen) als bei den an Toxoplasmose Erkrankten. Möglicherweise wird ein Abwarten bei dieser Erkrankung aufgrund fehlender Empfehlungen seltener gewagt, aus Angst vor den damit verbundenen Risiken.

c. Einschränkungen

Die retrospektive Auswertung von in Kohorten erfassten Daten eignet sich gut, Hypothesen aus dem klinischen Alltag einer ersten Prüfung zu unterwerfen. Gerade bei Erkrankungen mit niedriger Prävalenz und Inzidenz können so in relativ kurzer Zeit höhere Fallzahlen für eine statistische Auswertung akquiriert werden, als es in prospektiven Studien

möglich wäre. In anderen Aspekten sind letztere aber dieser Art von Studie überlegen. Dazu gehören die durch Randomisierung angestrebte Homogenität der zu vergleichenden Stichproben und die durch kontrollierte Studienbedingungen erhöhte Datenqualität. Darüberhinaus kann es bei beiden Studienarten zu Verzerrungen durch Selektion von Patienten mit bestimmten Eigenschaften kommen. Die Einschränkungen dieser Untersuchung durch mangelnde Stichprobenhomogenität, eingeschränkte Datenqualität und Patientenselektion werden im Folgenden diskutiert.

1. Vergleichbarkeit der Stichproben

Durch eine Randomisierung der Vergleichsgruppen in prospektiven Studien wird eine gewisse Homogenität derselben angestrebt. Damit soll verhindert werden, dass sich die Gruppen in Eigenschaften von einander unterscheiden, die einen Einfluss auf die untersuchte Variable haben, und so das Ergebnis der Analyse verzerren. Zu diesen Störeinflüssen können z. B. Baseline-Variablen wie Alter, Geschlecht, Risikogruppe, CD4-Zellzahl oder HI-Viruslast zu Therapiebeginn gehören.

In der Betrachtung der Baseline-Variablen von Toxo- und PCP-Gruppe hat sich gezeigt, dass für die Faktoren Alter, Herkunft, Datum des Therapiebeginns und Baseline-CD8 eine ähnliche Verteilung in beiden Gruppen angenommen werden kann. Für Geschlecht, Risikogruppe, Firstline-HAART-Regime, sowie Baseline-CD4 und Viruslast gilt dies jedoch nicht.

Geschlecht und Risikogruppe

Interessanterweise ist der Anteil von Frauen in der Gruppe der Toxoplasrose-Patienten höher als in der PCP-Gruppe. Damit verbunden ist auch ein geringerer Anteil von Männern, die Sex mit Männern haben. Es stellt sich also die Frage, ob Frauen ein höheres Risiko haben, an einer zerebralen Toxoplasrose als opportunistischer Infektion zu erkranken. Für eine solche Aussage ist die Fallzahl in dieser Analyse wahrscheinlich nicht hoch genug. Ein Unterschied in der Seroprävalenz zwischen den Geschlechtern ist nicht bekannt (27;46). Auf der anderen Seite scheint eine erhöhte Seroprävalenz mit Essgewohnheiten (rohes, zu wenig gekochtes Fleisch), Hygiene- (kontaminiertes Trinkwasser) und klimatischen Verhältnissen (feucht-warm) zu korrelieren (46). Eine Hypothese zur Erklärung dieses Unterschieds könnte also lauten: Der höhere Anteil an Frauen in der

Toxo-Gruppe wird (mit)verursacht durch einen höheren Anteil von weiblichen Patienten aus Hochprävalenzländern (wie Sub-Sahara-Afrika oder Südostasien), in denen möglicherweise eine erhöhte Seroprävalenz vorliegt. Dazu im Folgenden die Risikogruppen nach Geschlecht aufgeschlüsselt:

Risikogruppe	Geschlecht		Gesamt
	weiblich	männlich	
MSM	n	0	139
	%	0,0%	65,3%
IDU	n	5	4
	%	11,4%	1,9%
Trans	n	0	1
	%	0,0%	0,5%
Beruf	n	1	1
	%	2,3%	0,5%
Hetero	n	7	7
	%	15,9%	3,3%
HPL	n	10	15
	%	22,7%	7,0%
Unbekannt	n	21	46
	%	47,7%	21,6%
Gesamt	n	44	213
	%	100,0%	100,0%

Tabelle 22: Risikogruppe nach Geschlecht: Erhöhter Anteil der Risikogruppen IDU, Hetero und HPL bei den weiblichen Patienten

Es versteht sich, dass keine Frauen der Risikogruppe MSM angehören. Dementsprechend erhöht ist der Anteil der Gruppen IDU, Hetero, HPL und unbekannt. Wie sich die Verteilung auf die Risikogruppen in der Gruppe der weiblichen Patienten zwischen Toxo und PCP unterscheidet, zeigt folgende Tabelle:

Gruppe				Geschlecht		Gesamt
				weiblich	männlich	
Toxo	Risikogruppe	MSM	n	0	25	25
			%	0,0%	55,6%	41,0%
		IDU	n	3	0	3
			%	18,8%	0,0%	4,9%
		Beruf	n	0	1	1
			%	0,0%	2,2%	1,6%
		Hetero	n	1	3	4
			%	6,3%	6,7%	6,6%
		HPL	n	4	7	11
			%	25,0%	15,6%	18,0%
unbekannt	n	8	9	17		
	%	50,0%	20,0%	27,9%		
Gesamt			n	16	45	61
			%	100,0%	100,0%	100,0%
PCP	Risikogruppe	MSM	n	0	114	114
			%	0,0%	67,9%	58,2%
		IDU	n	2	4	6
			%	7,1%	2,4%	3,1%
		Trans	n	0	1	1
			%	0,0%	0,6%	0,5%
		Beruf	n	1	0	1
			%	3,6%	0,0%	0,5%
		Hetero	n	6	4	10
			%	21,4%	2,4%	5,1%
HPL	n	6	8	14		
	%	21,4%	4,8%	7,1%		
unbekannt	n	13	37	50		
	%	46,4%	22,0%	25,5%		
Gesamt			n	28	168	196
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 23: Risikogruppe nach Geschlecht und Toxo/PCP: Unter weiblichen Toxo-Patienten höherer IDU- und HPL- sowie niedrigerer Hetero-Anteil

In der Toxo-Gruppe gehören mehr Frauen den Risikogruppen IDU und HPL an, heterosexuelle Übertragung ist seltener als in der PCP-Gruppe. Ob dieser Effekt allein für den erhöhten Frauenanteil in der Toxoplasmose-Gruppe verantwortlich ist, muss angesichts der niedrigen Fallzahlen in dieser Subgruppe offen bleiben. Evtl. verbergen sich hinter den Patientinnen mit unbekanntem Infektionsweg noch einige aus Hochprävalenzländern. Gegen diesen Erklärungsansatz spricht allerdings, dass der Anteil von Patienten ausländischer Herkunft in der Toxo-Gruppe nicht signifikant erhöht ist. Die Gruppe der IDU könnte auch zu diesem Unterschied beitragen, hier zeigte sich in einer Vergleichsstudie in Südspanien eine erhöhte Seroprävalenz für Menschen, die intravenöse Drogen gebrauchen (21).

Festzuhalten ist auf jeden Fall, dass ein störender Einfluss des niedrigeren Anteils von MSM und des damit verbundenen erhöhten Anteils von Patienten aus Risikogruppen wie IDU und v. a. HPL auf das Therapieansprechen unter HAART (z. B. durch möglicherweise verminderte Adhärenz) ausgeschlossen werden sollte. In einer Analyse von Daten der EuroSIDA-Kohorte (europaweite HIV/AIDS-Kohorte) publiziert 1999 zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen zwischen IDU, homosexuellen und heterosexuellen Patienten (45). Dennoch ist ergänzend darauf hinzuweisen, dass sich in der oben durchgeführten Faktorenanalyse kein signifikanter Einfluss des Geschlechts sowie der Zugehörigkeit zur Gruppe MSM bzw. HPL auf die Wahrscheinlichkeit, im 2. Quartal nach HAART-Beginn immunologisch anzusprechen, zeigte.

Firstline-HAART-Regime

Der auffallendste Unterschied in der Wahl des initialen antiretroviralen Regimes liegt in der deutlich erhöhten Häufigkeit einer Kombination von PI und NNRTI (meist in Kombination mit NRTIs, also einem Drei-Klassen-Regime, auch Mega-HAART genannt) in der PCP-Gruppe (18,9% vs. 4,9%). Möglicherweise wurde bei besonders hoher HI-Viruslast oder niedriger CD4-Zellzahl zunächst zu diesem Mittel gegriffen, um möglichst schnell eine vollständige Virussuppression zu erreichen. So ist in der PCP-Gruppe die Viruslast im Mittel höher und die CD4-Zellzahl zur Baseline niedriger als bei den Toxoplasmose-Patienten. In folgender Tabelle lassen sich diese Baseline-Werte bei allen Patienten mit NNRTI und PI im Firstline-Regime mit den initial anders behandelten vergleichen:

	Firstline NNRTI/PI	n	MW	SD	p
Baseline-CD4	Nein	174	50,8	44,0	0,075
	Ja	37	36,9	36,6	
Baseline-VL (log ₁₀)	Nein	172	4,823	1,139	0,007
	Ja	34	5,210	0,646	

Tabelle 24: Mittelwertvergleich Baseline-CD4 und VL nach NNRTI/PI-Regime: Höhere Baseline-VL und niedrigere Baseline-CD4 möglicherweise Grund für die Wahl des NNRTI/PI-Regimes

Und wirklich, die CD4-Zellzahl zu Baseline ist im Mittel numerisch geringer und die HI-Viruslast signifikant höher bei den mit NNRTI und PI behandelten Patienten. Dass dieses initial breite Regime evtl. nach ausreichendem Ansprechen deeskaliert wird (durch Weglassen des NNRTI oder des PI), dafür spricht folgende Tabelle:

		HAART-Wechsler		Gesamt
		nein	ja	
NNRTI	n	34	11	45
	%	75,6%	24,4%	100,0%
NNRTI/PI	n	10	30	40
	%	25,0%	75,0%	100,0%
NRTI	n	2	6	8
	%	25,0%	75,0%	100,0%
PI	n	137	27	164
	%	83,5%	16,5%	100,0%
Gesamt	n	183	74	257
	%	71,2%	28,8%	100,0%

Tabelle 25: Firstline-HAART: Erhöhter Anteil von „HAART-Wechslern“ in der NRTI- und NNRTI/PI-Gruppe

Während 75,6% bzw. 83,5% der mit NNRTI- bzw. PI-basiertem Regime initial behandelten über 12 Monate bei dieser Therapie bleiben, wechseln in der NNRTI/PI- und der NRTI-Gruppe jeweils drei Viertel im Lauf des Beobachtungszeitraums die HAART.

Auch für die Wahl des initialen HAART-Regimes zeigte sich in der Faktorenanalyse kein signifikanter Einfluss auf das immunologische Ansprechen.

Baseline-Laborparameter

In Hinsicht auf absolute und relative CD8-Werte zur Baseline besteht zwischen den beiden untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied. Dass die Patienten, die an einer zerebralen Toxoplasmose erkrankt sind, im Mittel und Median (siehe Abb. 29) eine höhere absolute und relative CD4-Zellzahl aufweisen, überrascht jedoch. Sprechen die Daten aus prä-HAART-Zeiten doch dafür, dass diese opportunistische Infektion eher bei noch schlechterem Immunstatus auftritt als die Pneumocystis-Pneumonie (PCP bei <200 CD4/μl, Toxoplasmose bei <100 CD4/μl) (19;44;47).

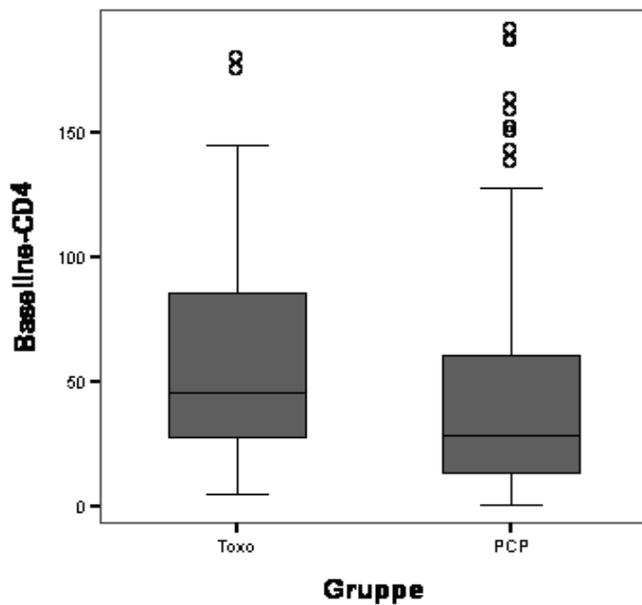


Abb. 29: Boxplot: Baseline-CD4 überraschenderweise höher in der Toxo-Gruppe

Vielleicht erklärt sich dieser Effekt durch die geringere Größe der Toxo-Stichprobe. Dass eine niedrigere (absolute und/oder relative) CD4-Zellzahl vor HAART-Beginn das Risiko für ein verzögertes Therapieansprechen erhöht, hat sich schon in anderen Analysen gezeigt (25;26;36). Auch in oben beschriebener Faktorenanalyse hat sich ein CD4-Baselinewert von unter 50/ μ l als signifikanter Risikofaktor erwiesen, im zweiten Quartal nicht die CD4-Zell-Grenze von 200/ μ l zu erreichen. In der PCP-Gruppe weisen 65,6% (n=107) diesen Risikofaktor auf, in der Toxo-Gruppe nur 54,2% (n=26, p=0,148 im Chi-Quadrat-Test). Dieser (nicht signifikante) Unterschied könnte das Ergebnis der Untersuchung verzerren, wenn auch eher zu Ungunsten der PCP-Gruppe. In der multivariaten Faktorenanalyse hat sich der negative Einfluss des Faktors „Toxo“ jedoch auch unter Einschluss der Baseline-CD4-Zellen als signifikant erwiesen.

Wie oben gezeigt und in folgender Grafik verdeutlicht, ist die HI-Viruslast zur Baseline im Mittel und Median in der PCP-Gruppe signifikant höher als in der Toxo-Gruppe.

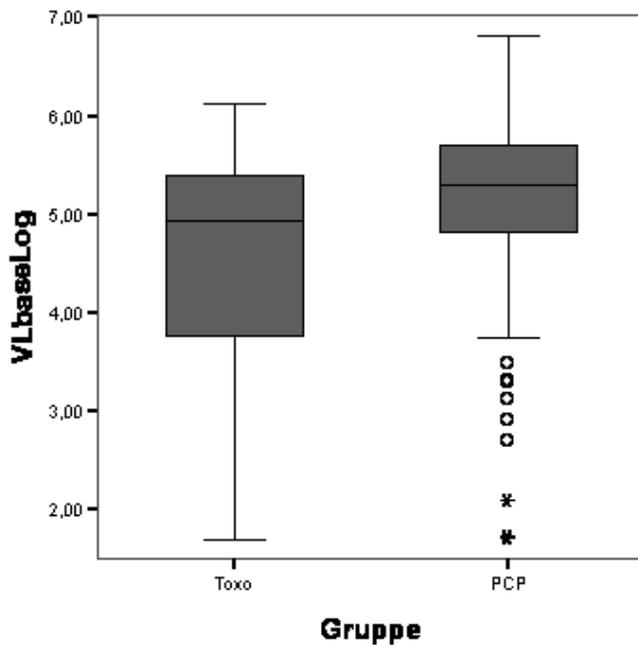


Abb. 30: Boxplot: Baseline-VL (\log_{10}) in der PCP-Gruppe signifikant höher

Dass eine erhöhte Viruslast ein unabhängiger Risikofaktor für opportunistische Infektionen ist, hat sich schon in mehreren Studien gezeigt (29;40;64). Warum in der untersuchten Kohorte die Baseline-Viruslast bei PCP-Patienten höher ist als bei Toxoplasmose-Patienten, ist allerdings schwer zu erklären. Evtl. mag auch hier die kleine Stichprobenzahl (speziell der Toxo-Gruppe) das Ergebnis verzerren.

Zu beachten ist jedoch, dass eine hohe Viruslast auch mit einem schlechteren virologischen Ansprechen auf die antiretrovirale Therapie assoziiert ist, wie sich beispielsweise in einer Analyse von Daten der EuroSIDA-Kohorte gezeigt hat (51). In der oben durchgeführten Analyse des virologischen Verlaufs unter HAART ist jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu sehen. Und was das Erreichen der CD4-Grenze von $200/\mu\text{l}$ angeht, so hat die Faktorenanalyse für den Faktor „Baseline-VL $>5,0 \log_{10}$ “ keinen signifikanten Einfluss gezeigt. Eine Verzerrung durch den Unterschied in der HI-Viruslast zur Baseline ist also nicht anzunehmen.

Sensitivitätsanalyse

Um den Einfluss der eben diskutierten Unterschiede in den Vergleichsgruppen abzuschätzen wird zuletzt eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dazu wird die oben durchgeführte multivariate Faktorenanalyse mittels logistischer Regression verwendet. Zielva-

riable ist wiederum das Erreichen von 200 CD4-Zellen in Q2. Eingeschlossen werden nun neben Toxo die abweichenden Parameter Geschlecht, Risikogruppe MSM und HPL, Firstline PI und NNRTI sowie Baseline-VL und CD4-Zellen. Das Ergebnis: Der Einfluss der niedrigen Baseline-CD4-Werte bleibt signifikant, „Toxo“ liegt nur knapp über der Signifikanz-Grenze. Dies deutet darauf hin, dass der Einfluss der abweichenden Parameter vernachlässigbar ist.

Faktor	<i>odds ratio</i>	p-Wert (log. Regression)
Toxo	0,407	0,059
Geschlecht	1,539	0,445
Risikogruppe MSM (vs. andere)	1,513	0,377
Risikogruppe HPL (vs. andere)	0,871	0,844
Firstline PI (vs. andere)	1,276	0,583
Firstline NNRTI (vs. andere)	1,197	0,746
Baseline-VL > 5 log ₁₀ (vs. ≤ 5 log ₁₀)	0,782	0,488
Baseline-CD4 < 50/μl (vs. ≥ 50/μl)	0,220	<0,001
<i>Zielvariable: CD4 ≥200/μl in Q2</i>		

2. Datenqualität

Das Design der ClinSurv-Kohorte als multizentrische, zentral verwaltete und retrospektive Datenerhebung bedingt eine Einschränkung der Datenqualität und -quantität auf zwei Ebenen: Es wird zum einen nur ein bestimmter Katalog an Informationen erfasst, der natürlich nicht alle für zukünftige Fragestellungen relevante Daten umfassen kann; zum anderen unterliegt die Erhebung der Daten vor Ort keinen fest vorgegebenen zeitlichen Intervallen. Ersteres führt dazu, dass relevante Informationen komplett fehlen, Letzteres dazu, dass der Verlauf erfasster Daten mehr oder weniger lückenhaft ist. Der Informationsverlust durch die auf 12 Monate beschränkte Beobachtungszeit wurde in Kauf genommen, um die Fallzahl zu erhöhen.

Fehlende Informationen

Wie oben schon erwähnt wurde die Therapie der opportunistischen Infektion weder hinsichtlich ihrer Zusammensetzung noch der Dauer im Detail erfasst. Eine exakte Aus-

wertung der Daten hinsichtlich des vermuteten Zusammenhangs zwischen antiinfektiver Therapie und verzögertem immunologischen Ansprechen ist also nicht möglich. Von Interesse wäre beispielsweise gewesen, ob alle Patienten zu einem Pyrimethamin-haltigen Therapieregime ausreichend Folsäuresubstitution erhalten haben, oder ob die Dauer der Toxo-Erhaltungstherapie einen Einfluss auf den CD4-Anstieg hat. Auch die Frage, ob ein früheres Absetzen der antiinfektiven Medikamente mit einer erhöhten Rate an Rezidiven verknüpft ist, muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Zum klinischen Ansprechen auf OI- und HIV-Therapie fehlen ebenfalls detailliertere Informationen. Nur der Vollständigkeit sei hier erwähnt, dass die Zahl der Todesfälle mit 5 (8,2%) in der Toxo-Gruppe gegenüber den PCP-Patienten mit 3 (1,5%) erhöht war ($p=0,020$ im exakten Test nach Fisher wegen kleiner Erwartungswerte). Keiner der Fälle trat allerdings im 12-monatigen Beobachtungsfenster auf. Für Schlüsse hinsichtlich eines schlechteren klinischen Outcomes der Toxoplasmose-Gruppe genügen diese Daten keinesfalls.

Zuletzt liegen über die Adhärenz der Patienten keine Daten zur Auswertung vor. Allerdings gibt es keinen Grund anzunehmen, dass diese in den beiden Vergleichsgruppen signifikant unterschiedlich gewesen ist.

Lücken im Datenverlauf

Da in der ClinSurv-Kohorte, anders als in prospektiven Datenerhebungen üblich, keine fest vorgegebenen Zeitabstände für die Datenerhebung vorgeschrieben sind, lassen sich Lücken im Verlauf der zeitabhängigen Parameter wie CD4-Zellen oder HI-Viruslast nur schwer vermeiden. Als Einschlusskriterium wurde nur eine Mindestzahl von drei Datenerhebungen im Beobachtungszeitraum definiert. Dazu zwei Beispiele aus der untersuchten Kohorte:

CD4	15			45			87			96			
VL	119.900			<50			<50			<50			
	<i>Baseline</i>	<i>M1</i>	<i>M2</i>	<i>M3</i>	<i>M4</i>	<i>M5</i>	<i>M6</i>	<i>M7</i>	<i>M8</i>	<i>M9</i>	<i>M10</i>	<i>M11</i>	<i>M12</i>

Tabelle 26: Beispiel 1 für Lücken im Datenverlauf, CD4 und HI-VL, Pat. 59141 (PCP)

CD4		17			74		188						
VL		<50			<50		<50						
	<i>Baseline</i>	<i>M1</i>	<i>M2</i>	<i>M3</i>	<i>M4</i>	<i>M5</i>	<i>M6</i>	<i>M7</i>	<i>M8</i>	<i>M9</i>	<i>M10</i>	<i>M11</i>	<i>M12</i>

Tabelle 27: Beispiel 2 für Lücken im Datenverlauf, CD4 und HI-VL, Pat. 70636 (Toxo)

Besonders am 2. Beispiel werden die Probleme, die diese Datenlücken mit sich bringen, offensichtlich. Der Fall geht nur mit Werten für Monat 1, 4 und 6 in die Analyse ein. Für das zweite Halbjahr unter HAART existieren keine Daten. (An dieser Stelle sie noch einmal darauf hingewiesen, dass kein Patient im Beobachtungszeitraum verstorben ist. Fälle wie dieser erklären sich als „lost to follow-up“ z. B. wegen Umzug oder Arztwechsel.) Erfolgt dann eine Reduktion auf vier „Quartalsfenster“ (aufgrund der für die einzelnen Monate sonst zu niedrigen Fallzahlen, s. o.), bleiben noch die Werte 17 CD4-Zellen/ μ l für Q1 und 81 CD4-Zellen/ μ l (Mittelwert von M4 und M6) für Q2. So wird zwar die Lückenhaftigkeit der Daten reduziert, gleichzeitig kommt es aber zu Verzerrungen, wie hier der Überbewertung des M1-Wertes (wird ohne Mittelung für Q1 übernommen) gegenüber M4 und M6. Alternativ hätte man statt des Mittelwertes jeweils den Maximal- oder Minimalwert wählen können, allerdings wäre es auch dadurch zu Datenverzerrung gekommen (Bevorzugung höherer bzw. niedrigerer Werte).

Auch zeigt sich in diesem Beispiel, dass nicht für alle Fälle ein Baseline-Wert für die Verlaufsparemeter existiert. Baseline-CD4 fehlt bei 13 Patienten (21,3%) der Toxo-Gruppe und bei 33 (16,8%) der PCP-Gruppe. Diese fallen für den Gruppenvergleich zur Baseline sowie für die Berechnung der Delta-CD4-Werte komplett aus der Analyse.

3. Patientenselektion

Bei jeder Untersuchung an Stichproben muss die Frage gestellt werden, ob der Schluss von ihnen auf die Grundgesamtheit gerechtfertigt ist. Kommt es bei der Auswahl von Patienten für die Stichproben zu systematischen Verzerrungen, wäre dies in Frage zu stellen.

Ausgewählt wurden nur therapienaive Patienten. Es handelt sich dabei meist um Fälle, in denen die HIV-Infektion erst beim Ausbruch der opportunistischen Infektion diagnostiziert wird, also in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung. Eine weitere Gruppe von möglichen Fällen, stark vorbehandelte Patienten, denen aufgrund von Resistenzentwick-

lung keine ausreichende HAART mehr zur Verfügung steht, wurde aus der Untersuchung ausgeschlossen. Wie oben bereits ausgeführt, hat sich antiretrovirale Therapieerfahrung als mit einem schlechteren Outcome unter HAART assoziiert gezeigt. Bewusst wurde dieser Faktor ausgeschlossen. Da dies jedoch für beide Stichproben gilt, dürfte dies dem Ergebnis der Untersuchung nicht abträglich sein.

5. Zusammenfassung

In Deutschland gehört die Toxoplasma-Enzephalitis immer noch zu den häufigeren AIDS-definierenden Erkrankungen. Leider ist die Datenlage, auf denen sich z. B. Therapieleitlinien gründen, unbefriedigend. Dies mag daran liegen, dass die Inzidenz dieser Erkrankung in den USA deutlich geringer ist. Hinsichtlich des Therapieansprechens auf HAART bei Toxoplasmose-Patienten liegen noch keine Untersuchungen vor.

Die Fragestellung dieser Arbeit ergab sich aus der wiederholten Beobachtung von Fällen der klinischen Praxis, in denen AIDS-Patienten mit einer zerebralen Toxoplasmose auf die erste HAART ein verzögertes immunologisches Ansprechen zeigten. Mittels einer retrospektiven Analyse von Daten der ClinSurv-Kohorte (RKI, Berlin) sollte untersucht werden, ob sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Verlauf immunologischer und virologischer Parameter in den ersten 12 Monaten HAART nachweisen lässt. Dafür wurden Patienten ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllten: Toxoplasmose- bzw. Pneumocystis-Pneumonie-Diagnose (als Vergleichsgruppe) zwischen Januar 1999 und Dezember 2005, keine antiretrovirale Therapie vor OI-Diagnose sowie ausreichende Dokumentation der Verlaufsp Parameter CD4-Zellen und HI-Viruslast für mind. 12 Monate. Deskriptive Statistik und Gruppenvergleich erfolgte mithilfe der Statistik-Software SPSS, Version 15.0.

Insgesamt 257 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, 59 davon in der Toxo-Gruppe, 196 in der PCP-Gruppe. Die Baseline-Charakteristika zeigten leichte Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, des HIV-Übertragungsweges, der HI-Viruslast (4,46 vs. 5,00 \log_{10} Kopien/ml, $p=0,008$) sowie der CD4-Zellzahl (60,9 vs. 44,7/ μ l, $p=0,022$), nicht signifikant unterschiedlich war die Verteilung in Bezug auf Alter, Herkunft, Zeitpunkt des HAART-Beginns, Firstline-HAART-Regime und CD8-Zellzahl. Das virologische Ansprechen

auf die HAART zeigte sich in beiden Gruppen vergleichbar, sowohl bei Betrachtung des Anteils von Patienten mit einer Viruslast <50 Kopien/ml, als auch in der durchgeführten Kaplan-Meier-Analyse (Zeit bis HI-Viruslast zweimal <50 Kopien/ml). Die absolute CD4-Zellzahl war in der Toxo-Gruppe im 1. Quartal unter HAART signifikant niedriger (129,1 vs. 163,3/ μ l, $p=0,043$), Delta-CD4 (der Anstieg im Vergleich zum Baseline-Wert) zeigte sich im 1., 2. und 4. Quartal signifikant vermindert (74,4 vs. 120,3/ μ l, $p=0,006$, 96,9 vs. 136,2/ μ l, $p=0,021$, 156,5 vs. 211,5/ μ l, $p=0,013$). Diese Unterschiede zeigten sich jedoch nicht bei Betrachtung der %CD4-Werte.

Der Anteil von Patienten, die die klinisch wichtige Schwelle von 200 CD4-Zellen/ μ l erreichten, war im 1. und 2. Quartal in der Toxo-Gruppe deutlich kleiner als unter den PCP-Patienten (19,3% vs. 29,3%, $p=0,135$, 20,3% vs. 34,1%, $p=0,047$). Sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Faktorenanalyse zeigt sich, dass der Faktor „Toxo“ mit einer signifikant verminderten Wahrscheinlichkeit, im 2. Quartal unter HAART ≥ 200 CD4-Zellen/ μ l zu erreichen, verbunden ist. Von den anderen untersuchten Faktoren (Alter, Geschlecht, Risikogruppe, Firstline-HAART-Regime, Zeitpunkt des HAART-Beginns, Baseline-VL und Baseline-CD4) ist nur ein Baseline-CD4-Wert <50/ μ l ebenfalls ein signifikanter negativer Einflussfaktor auf das immunologische Ansprechen.

Zusammenfassend konnte Folgendes zum ersten Mal dargestellt werden:

- HIV-Patienten, die in Zusammenhang mit einer Toxoplasma-Enzephalitis zum ersten Mal eine antiretrovirale Behandlung erhalten, zeigen eine verzögerte Immunrekonstitution, verglichen mit Pneumocystose-Patienten.
- Die schlechtere Immunrekonstitution zeigt sich sowohl in niedrigeren Absolut- und Delta-CD4-Werten, als auch hinsichtlich des Erreichens der CD4-Schwelle von 200 Zellen/ μ l.
- Dieser Unterschied betrifft vor allem die ersten 6 Monate unter HAART, im zweiten Halbjahr relativiert er sich.
- Darüberhinaus zeigt sich der Unterschied nicht bei Betrachtung der %CD4-Werte, was auf eine Lymphopenie als Ursache schließen lässt.
- Möglicher Grund dieser Lymphopenie könnte die Behandlung der Toxoplasmose mit hämatotoxischen Medikamenten (v.a. Pyrimethamin) sein.

- Weitere, insbesondere prospektive Untersuchungen sind nötig, auch um mögliche Konsequenzen für die klinische Praxis zu evaluieren. Diese könnten Fragen betreffen wie den optimalen Zeitpunkt für den HAART-Beginn bei Toxoplasmose-Patienten, die Dauer der Toxo-Erhaltungstherapie bzw. neue Kriterien für deren Beendigung, die dafür eingesetzten Medikamente sowie alternative Strategien zur Verbesserung der Immunrekonstitution.

6. Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung durch Dr. Osamah Hamouda und Christian Kollan vom Robert-Koch-Institut, Berlin, Eva Hoster vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung der LMU, Eva Wolf, MUC Research GmbH und natürlich Prof. Dr. Johannes Bogner, Leiter der Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik der LMU, München.

7. Literatur

- (1) Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2001 November 15;33(10):1747-55.
- (2) Andrieu JM, Lu W, Levy R. Sustained increases in CD4 cell counts in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients treated with prednisolone for 1 year. *J Infect Dis* 1995 March;171(3):523-30.
- (3) Arici C, Ripamonti D, Ravasio V, Maggiolo F, Rizzi M, Finazzi MG et al. Long-term clinical benefit after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 infection, even in patients without immune reconstitution. *Int J STD AIDS* 2001 September;12(9):573-81.
- (4) Bach MC, Armstrong RM. Acute toxoplasmic encephalitis in a normal adult. *Arch Neurol* 1983 September;40(9):596-7.
- (5) Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. Webpage 2004; Available from: URL: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/TreatmentofOI_AA.pdf

- (6) Brockmeyer NH. [German-Austrian guidelines for antiretroviral therapy of HIV infection. (July, 2002, update)]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003 May 9;128 Suppl 1:S7-18.
- (7) Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997 November 15;11(14):1731-8.
- (8) CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992 December 18;41(RR-17):1-19.
- (9) Chene G, Binquet C, Moreau JF, Neau D, Pellegrin I, Malvy D et al. Changes in CD4+ cell count and the risk of opportunistic infection or death after highly active antiretroviral treatment. *Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. AIDS* 1998 December 3;12(17):2313-20.
- (10) Clumeck N. Some aspects of the epidemiology of toxoplasmosis and pneumocystosis in AIDS in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991 March;10(3):177-8.
- (11) D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count < 200 cells/microl when viral replication is suppressed. *AIDS* 2007 August;21(13):1711-5.
- (12) De MA, Titanji K, Zazzi M. Surrogate markers as a guide to evaluate response to antiretroviral therapy. *Curr Med Chem* 2003 March;10(5):349-65.
- (13) Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005420.
- (14) Derouin F. Anti-toxoplasmosis drugs. *Curr Opin Investig Drugs* 2001 October;2(10):1368-74.
- (15) Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). German-Austrian guidelines for antiretroviral therapy in HIV infection. June 1999. *Eur J Med Res* 2000 March 27;5(3):129-38.
- (16) Durier C, Capitant C, Lascaux AS, Goujard C, Oksenhendler E, Poizot-Martin I et al. Long-term effects of intermittent interleukin-2 therapy in chronic HIV-infected patients (ANRS 048-079 Trials). *AIDS* 2007 September 12;21(14):1887-97.
- (17) el Kouni MH. Adenosine metabolism in *Toxoplasma gondii*: potential targets for chemotherapy. *Curr Pharm Des* 2007;13(6):581-97.

- (18) Freund YR, Dabbs J, Creek MR, Phillips SJ, Tyson CA, MacGregor JT. Synergistic bone marrow toxicity of pyrimethamine and zidovudine in murine in vivo and in vitro models: mechanism of toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002 May 15;181(1):16-26.
- (19) Furrer H. [Opportunistic diseases in HIV infection]. *Ther Umsch* 2004 October;61(10):625-30.
- (20) Goldberg GL, Zakrzewski JL, Perales MA, van den Brink MR. Clinical strategies to enhance T cell reconstitution. *Semin Immunol* 2007 October 25;.
- (21) Gutierrez J, Roldan C, Maroto MC. Seroprevalence of human toxoplasmosis. *Microbios* 1996;85(343):73-5.
- (22) Hafner R, Inderlied CB, Peterson DM, Wright DJ, Standiford HC, Drusano G et al. Correlation of quantitative bone marrow and blood cultures in AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Dis* 1999 August;180(2):438-47.
- (23) Hauser WE, Luft BJ, Conley FK, Remington JS. Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual and heterosexual adults. *N Engl J Med* 1982 August 19;307(8):498-9.
- (24) Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. HIV.NET 2007. Wuppertal-Beyenburg: Steinhäuser Verlag; 2007.
- (25) Hulgán T, Raffanti S, Kheshti A, Blackwell RB, Rebeiro PF, Barkanic G et al. CD4 lymphocyte percentage predicts disease progression in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy with CD4 lymphocyte counts >350 lymphocytes/mm³. *J Infect Dis* 2005 September 15;192(6):950-7.
- (26) Hulgán T, Shepherd BE, Raffanti SP, Fusco JS, Beckerman R, Barkanic G et al. Absolute count and percentage of CD4⁺ lymphocytes are independent predictors of disease progression in HIV-infected persons initiating highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2007 February 1;195(3):425-31.
- (27) Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, Chang SC. Prevalence of *Toxoplasma gondii* infection and incidence of toxoplasma encephalitis in non-haemophilic HIV-1-infected adults in Taiwan. *Int J STD AIDS* 2005 April;16(4):302-6.
- (28) Israelski DM, Chmiel JS, Poggensee L, Phair JP, Remington JS. Prevalence of *Toxoplasma* infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993 April;6(4):414-8.
- (29) Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS* 2001 September 28;15(14):1831-6.

- (30) Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998 October;178(4):1126-32.
- (31) Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, Bickel M, Gerstoft J, Pradier C et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002 August;137(4):239-50.
- (32) Kremer L, Estaquier J, Wolowczuk I, Biet F, Ameisen JC, Locht C. Ineffective cellular immune response associated with T-cell apoptosis in susceptible *Mycobacterium bovis* BCG-infected mice. *Infect Immun* 2000 July;68(7):4264-73.
- (33) Lazaro E, Coureau G, Guedj J, Blanco P, Pellegrin I, Commenges D et al. Change in T-lymphocyte count after initiation of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with history of *Mycobacterium avium* complex infection. *Antivir Ther* 2006;11(3):343-50.
- (34) Levy Y, Durier C, Krzysiek R, Rabian C, Capitant C, Lascaux AS et al. Effects of interleukin-2 therapy combined with highly active antiretroviral therapy on immune restoration in HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *AIDS* 2003 February 14;17(3):343-51.
- (35) Linares GG, Gismondi S, Codesido NO, Moreno SN, Docampo R, Rodriguez JB. Fluorine-containing aryloxyethyl thiocyanate derivatives are potent inhibitors of *Trypanosoma cruzi* and *Toxoplasma gondii* proliferation. *Bioorg Med Chem Lett* 2007 September 15;17(18):5068-71.
- (36) Low A, Markowitz M. Predictors of response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS Read* 2006 August;16(8):425-1, 434, 436.
- (37) Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984 August 17;252(7):913-7.
- (38) Luft BJ, Conley F, Remington JS, Laverdiere M, Wagner KF, Levine JF et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. *Lancet* 1983 April 9;1(8328):781-4.
- (39) Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992 August;15(2):211-22.
- (40) Lyles RH, Chu C, Mellors JW, Margolick JB, Detels R, Giorgi JV et al. Prognostic value of plasma HIV RNA in the natural history of *Pneumocystis carinii* pneumonia, cytomegalovirus and *Mycobacterium avium* complex. Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 1999 February 25;13(3):341-9.

- (41) Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miro JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naïve HIV-infected individuals with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 September;46 Suppl 1:S9-18.:S9-18.
- (42) Mathews WC, Fullerton SC. Use of a clinical laboratory database to estimate *Toxoplasma* seroprevalence among human immunodeficiency virus-infected patients. Overcoming bias in secondary analysis of clinical records. *Arch Pathol Lab Med* 1994 August;118(8):807-10.
- (43) Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, Pena JM, Alberdi JC, Martinez E et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2006 July 1;43(1):79-89.
- (44) Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000 July 22;356(9226):291-6.
- (45) Mocroft A, Madge S, Johnson AM, Lazzarin A, Clumeck N, Goebel FD et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 December 1;22(4):369-78.
- (46) Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004 June 12;363(9425):1965-76.
- (47) Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med* 1996 April 1;124(7):633-42.
- (48) Moreno SN, Li ZH. Anti-infectives targeting the isoprenoid pathway of *Toxoplasma gondii*. *Expert Opin Ther Targets* 2008 March;12(3):253-63.
- (49) Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis* 2004 October;10(10):1713-20.
- (50) National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Webpage 2008 June 18; Available from: URL: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf
- (51) Paredes R, Mocroft A, Kirk O, Lazzarin A, Barton SE, van LJ et al. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study. *Arch Intern Med* 2000 April 24;160(8):1123-32.

- (52) Patel N, Koziel H. Pneumocystis jirovecii pneumonia in adult patients with AIDS: treatment strategies and emerging challenges to antimicrobial therapy. *Treat Respir Med* 2004;3(6):381-97.
- (53) Petakov M, Stojanovic N, Jovcic G, Bugarski D, Todorovic V, Djurkovic-Djakovic O. Hematopoiesis during acute *Toxoplasma gondii* infection in mice. *Haematologia (Budap)* 2002;32(4):439-55.
- (54) Rathbun RC. Surrogate markers for assessing treatment response in HIV disease. *Ann Pharmacother* 1993 April;27(4):450-5.
- (55) RKI. AIDS in Deutschland 1996. *Epidemiologisches Bulletin* 1997 February 4.
- (56) RKI. Homepage des Robert-Koch-Instituts. Webpage 2005 October 13; Available from: URL: www.rki.de
- (57) RKI. HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten. *Epidemiologisches Bulletin* 2006 November 24.
- (58) Roger PM, Perbost I, Tichioni M, Fuzibet JG, Breitmayer JP, Durant J et al. Apoptosis of naive CD4+ T-cells from HIV-infected patients with poor immune response to HAART is enhanced in vitro by steroid. *J Infect* 2004 October;49(3):216-21.
- (59) San-Andres FJ, Rubio R, Castilla J, Pulido F, Palao G, de P, I et al. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. *Clin Infect Dis* 2003 May 1;36(9):1177-85.
- (60) Schechter M, Tuboi SH. Discordant immunological and virological responses to antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006 September;58(3):506-10.
- (61) Selik RM, Starcher ET, Curran JW. Opportunistic diseases reported in AIDS patients: frequencies, associations, and trends. *AIDS* 1987 September;1(3):175-82.
- (62) Shubar HM, Mayer JP, Hopfenmuller W, Liesenfeld O. A new combined flow-cytometry-based assay reveals excellent activity against *Toxoplasma gondii* and low toxicity of new bisphosphonates in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 2008 February;19;
- (63) Soria A, Lazzarin A. Antiretroviral treatment strategies and immune reconstitution in treatment-naive HIV-infected patients with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 September;46 Suppl 1:S19-30.:S19-S30.
- (64) Swindells S, Evans S, Zackin R, Goldman M, Haubrich R, Filler SG et al. Predictive value of HIV-1 viral load on risk for opportunistic infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 June 1;30(2):154-8.

- (65) Thomas CF, Jr., Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 2004 June 10;350(24):2487-98.
- (66) Trampisch HJ, Windeler J. Medizinische Statistik. 2nd ed. Berlin: Springer; 2000.
- (67) Ulmer A, Muller M, Bertisch-Mollenhoff B, Frietsch B. Low dose prednisolone reduces CD4+ T cell loss in therapy-naive HIV-patients without antiretroviral therapy. Eur J Med Res 2005 March 29;10(3):105-9.
- (68) Zellweger C, Opravil M, Bernasconi E, Cavassini M, Bucher HC, Schiffer V et al. Long-term safety of discontinuation of secondary prophylaxis against Pneumocystis pneumonia: prospective multicentre study. AIDS 2004 October 21;18(15):2047-53.

Lebenslauf

	Ulrich Joseph Helmut Kastenbauer
	*12. Juli 1978 in München
	Ebenauer Str. 9
	80637 München
	Tel.: 089 / 28 755 997
	Email: ulrich@kastenbauer.de
Sep 1985 – Juli 1989	Volksschule Lochham
Sep 1989 – Juni 1998	Karls-gymnasium München Pasing
26. Juni 1998	Abitur (Note 1,1)
Sep 1998 – Juni 1999	Wehrdienst
Okt 1999 – März 2000	Philosophiestudium an der LMU München
April 2000 – Sep 2003	Medizinstudium an der LMU München
13. März 2002	Ärztliche Vorprüfung (Note: gut)
25. März 2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
Okt 2003 – Sep 2005	Medizinstudium an der Charité Berlin
11. August 2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
Okt 2005 – Sep 2006	Medizinstudium (PJ) an der LMU München
23. November 2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: sehr gut)
März 2007 – Jan 2009	Arzt in Weiterbildung bei Dres. Jägel-Guedes und Jäger Internistische und allgemeinmedizinische HIV- Schwerpunktpraxis, München
Seit 01. Februar 2009	Assistenzarzt Medizinische Poliklinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München