

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Wilms

**Untersuchungen zu virologischen,
immunologischen und klinischen Effekten
der antiretroviralen Therapie
bei HIV-infizierten Erwachsenen
unter besonderer Berücksichtigung
hochaktiver Therapieregime**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Martin Feichtinger
aus Augsburg

Würzburg, Oktober 2001

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Klinker

Korreferent: Prof. Dr. med. V. ter Meulen

Dekan: Prof. Dr. med. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Februar 2002

Der Promovend ist Arzt.

Inhalt

VORBEMERKUNGEN	1
<hr/>	
1 EINLEITUNG	2
<hr/>	
1.1 DAS VIRUS	2
1.2 GLOBALE VERBREITUNG VON HIV/AIDS	4
1.3 NATÜRLICHER VERLAUF DER INFEKTION MIT HIV-1	6
1.3.1 INFEKTION UND INKUBATIONSZEIT	6
1.3.2 AKUTE HIV-INFEKTION	6
1.3.3 KLINISCHE LATENZ	7
1.3.4 AIDS	9
1.4 MEDIKAMENTE	11
1.4.1 NUKLEOSIDALE REVERSE-TRANSKRIPTASE-HEMMER (NRTI)	11
1.4.2 NICHT-NUKLEOSIDALE REVERSE-TRANSKRIPTASE-HEMMER (NNRTI)	12
1.4.3 PROTEASEHEMMER (PI)	13
1.5 ANTIRETROVIRALE THERAPIE	14
1.5.1 GESCHICHTE UND ENTWICKLUNG	14
1.5.2 THERAPIERICHTLINIEN ZUM STUDIENZEITRAUM	17
1.6 MARKER UND PROGRESSIONSKONTROLLE	20
2 FRAGESTELLUNG	24
<hr/>	
3 METHODIK	26
<hr/>	
3.1 BEOBACHTUNGSZEITRAUM UND GESAMTERFASSUNGSDAUER	28
3.2 DAS PATIENTENKOLLEKTIV: EPIDEMIOLOGISCHE STRUKTUR DER GESAMTGRUPPE UND AUSGANGSSITUATION DER NEU ERFASSTEN PATIENTEN	29
3.3 CHARAKTERISIERUNG DER VERABREICHTEN THERAPIEREGIME	29
3.4 VIROLOGISCHE EFFEKTE DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE	31
3.4.0 VORBEMERKUNGEN	31

3.4.1	VIROLOGISCHER STATUS BEI ERSTERFASSUNG, ZU THERAPIEBEGINN UND AM ENDE DES ERFASSUNGSZEITRAUMES	31
3.4.2	VERÄNDERUNG DER VIRUSLAST UNTER ANTIRETROVIRALER THERAPIE	32
3.4.3	TIEFPUNKTANALYSE	35
3.5	IMMUNOLOGISCHE EFFEKTE DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE	39
3.5.1	IMMUNOLOGISCHER STATUS BEI ERSTERFASSUNG, ZU THERAPIEBEGINN UND AM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS	39
3.5.2	VERÄNDERUNG DER HELFERZELLZAHLEN UNTER ANTIRETROVIRALER THERAPIE	39
3.6	KLINISCHE EFFEKTE DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE	41
4	ERGEBNISSE	42
4.1	BEOBACHTUNGSZEITRAUM UND GESAMTERFASSUNGSDAUER	42
4.2	DAS PATIENTENKOLLEKTIV: EPIDEMIOLOGISCHE STRUKTUR DER GESAMTGRUPPE UND AUSGANGSSITUATION DER NEU ERFASSTEN PATIENTEN	42
4.2.1	DAS GESAMTKOLLEKTIV	42
4.2.2	SEIT 1. JANUAR 1997 NEU ERFASSTE PATIENTEN	45
4.3	CHARAKTERISIERUNG DER VERABREICHTEN THERAPIEREGIME	49
4.4	VIROLOGISCHE EFFEKTE DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE	53
4.4.1	VIROLOGISCHER STATUS BEI ERSTERFASSUNG, ZU THERAPIEBEGINN UND AM ENDE DES ERFASSUNGSZEITRAUMES	53
4.4.2	VERÄNDERUNG DER VIRUSLAST UNTER ANTIRETROVIRALER THERAPIE	54
4.4.3	TIEFPUNKTANALYSE	64
4.5	IMMUNOLOGISCHE EFFEKTE DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE	74
4.5.1	IMMUNOLOGISCHER STATUS BEI ERSTERFASSUNG, ZU THERAPIEBEGINN UND AM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS	74
4.5.2	VERÄNDERUNG DER CD4 ⁺ -ZELLZAHLEN UNTER ANTIRETROVIRALER THERAPIE	75
4.6	KLINISCHE EFFEKTE DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE	79
5	DISKUSSION	82
5.1	BEOBACHTUNGSZEITRAUM UND GESAMTERFASSUNGSDAUER	82

5.2	DAS PATIENTENKOLLEKTIV: EPIDEMIOLOGISCHE STRUKTUR DER GESAMTGRUPPE UND AUSGANGSSITUATION DER NEU ERFASSTEN PATIENTEN	83
5.3	CHARAKTERISIERUNG DER VERABREICHTEN THERAPIEREGIME	84
5.4	VIROLOGISCHE EFFEKTE DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE	89
5.4.1	VIROLOGISCHER STATUS BEI ERSTERFASSUNG, ZU THERAPIEBEGINN UND AM ENDE DES ERFASSUNGSZEITRAUMES	89
5.4.2	VERÄNDERUNG DER VIRUSLAST UNTER ANTIRETROVIRALER THERAPIE	90
5.4.3	TIEFPUNKTANALYSE	99
5.5	IMMUNOLOGISCHE EFFEKTE DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE	105
5.5.1	IMMUNOLOGISCHER STATUS BEI ERSTERFASSUNG, ZU THERAPIEBEGINN UND AM ENDE DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMS	105
5.5.2	VERÄNDERUNG DER CD4 ⁺ -ZELLZAHLEN UNTER ANTIRETROVIRALER THERAPIE	106
5.6	KLINISCHE EFFEKTE DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE	112
6	ZUSAMMENFASSUNG	114
7	FÜNF KASUISTIKEN	116
8	SCHLUSSBEMERKUNGEN	124
9	LITERATUR	125

VORBEMERKUNGEN

In der Therapie der HIV-Infektion sind in den vergangenen Jahren ganz erhebliche Fortschritte erzielt worden. Therapieziele, die vor sechs Jahren noch utopisch erschienen, sind heute klinischer Alltag; Patienten, die sich im klinischen Endstadium der Infektion befanden, wurden unter der Behandlung mit neuen, hochwirksamen Therapieregimen wieder klinisch gesund und können heute im normalen Alltag ihr Leben bewältigen.

Diese Arbeit befasst sich mit den Wirkungen der antiretroviralen Therapie bei HIV-Infizierten, so wie sie sich im klinischen Alltag an einer spezialisierten Ambulanz zeigen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die seit 1996 verfügbaren neuen Therapiemöglichkeiten gelegt, die allgemein unter dem Begriff „Hochaktive Antiretrovirale Therapie“ subsummiert werden. Anzumerken ist, dass sich diese Untersuchungen nur auf erwachsene Patienten beziehen.

Der Gegenstand der Untersuchungen ist dabei die klinischen Praxis, molekularbiologische Aspekte werden nur im Rahmen der einleitenden Kapitel am Rande gestreift. Nach diesen einführenden Kapiteln folgt der zentrale Teil der Arbeit, die eigentlichen Untersuchungen zu virologischen, immunologischen und klinischen Effekten der antiretroviralen Therapie mit ihren Ergebnissen und deren Diskussion. Zur weiteren Ausführung und um die Verbindung zu den Patienten, die sich hinter den statistischen Auswertungen verbergen, herzustellen, werden im Anschluss daran noch fünf charakteristische Krankheitsgeschichten näher beschrieben und anhand dieser die Möglichkeiten und Probleme der antiretroviralen Therapie dargestellt.

1 EINLEITUNG

1.1 Das Virus

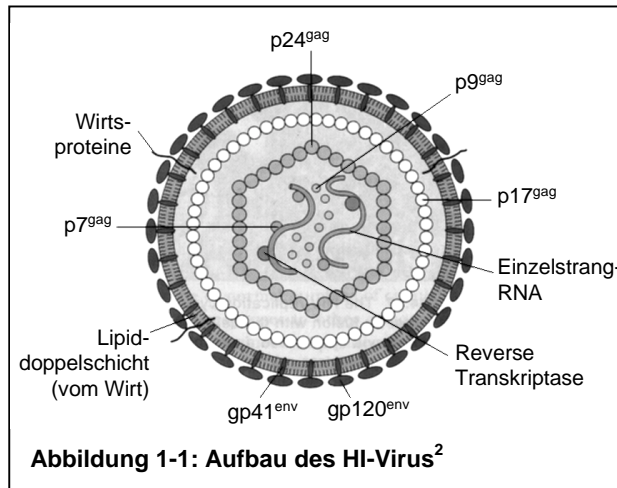
Im Sommer 1981 berichtete das „Center for Disease Control and Prevention“, die US-amerikanische Gesundheitsbehörde, über zwei Patientengruppen, bei denen aus klinischer Gesundheit heraus ungewöhnliche Erkrankungen aufgetreten waren, in einem Fall Pneumonien durch *Pneumocystis carinii* (also einem normalerweise harmlosen Keim), im anderen Fall das sehr seltene Kaposi-Sarkom. Beide Gruppen rekrutierten sich aus homosexuellen Männern. In den folgenden Monaten gingen weitere Berichte über vergleichbare Krankheitsbilder ein, nun auch bei i.v.-Drogenabhängigen, Empfängern von Blutprodukten und Hämophilie-Patienten.¹ Es zeigte sich, dass die Ursache dieses neubeschriebenen Syndroms in einer reduzierten Immunkompetenz begründet war, deutlich durch anerge Reaktionen bei Hauttestung und Abnahme der CD4-positiven T-Lymphozyten. Man gab dieser Erkrankung den Namen „Acquired Immuno-deficiency Syndrome“, kurz „AIDS“.²

1983 isolierte man zunächst in Frankreich, kurz darauf in den USA, das verursachende Virus.³ Man ordnete es in die Familie der Retroviren ein und nannte es zunächst „HTLV-III“, später „Human Immunodeficiency Virus“, „HIV“. 1986 wurde ein verwandtes Virus bei Erkrankten aus Westafrika beschrieben, letzteres wurde HIV-2 genannt, das zuerst entdeckte HIV-1. Beide bisher bekannte Subtypen werden zu der Unterfamilie der Lentiviren gezählt.

In den folgenden Jahren entwickelte sich die HIV-Infektion zu einer Pandemie. Die Statistik der Weltgesundheitsorganisation schätzte für Dezember 1997 eine globale Prävalenz von 30,6 Mio. Infizierten, weltweit gesehen 1% der Erwachsenen zwischen 15 und 49 Jahren. Die Anzahl der täglichen Neuinfektionen wurde für 1997 auf annähernd 16 000 geschätzt.⁴ Mittlerweile mussten diese Schätzungen nach oben korrigiert werden.

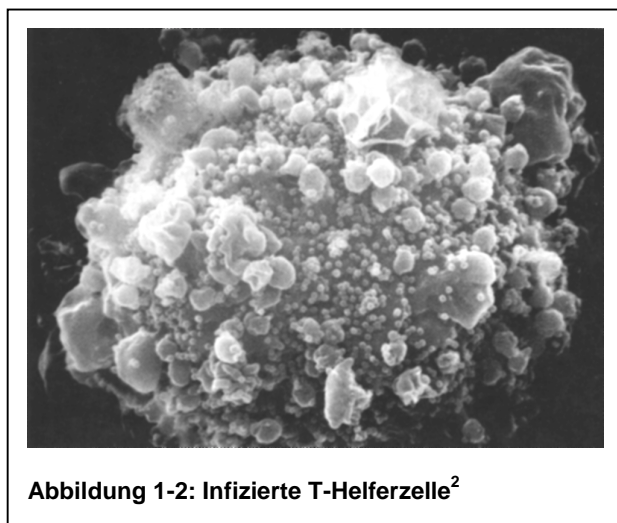
Bei HIV-1 handelt es sich um ein etwa 100 nm großes Virus mit ikosaedraler Struktur. Im Inneren befindet sich eine Hülle, das Nukleokapsid, worin sich die genetische Information des Virus in der für Retroviren typischen Form zweier Einzelstrang-RNA (Umfang jeweils 9 Kilobasen) befindet. Die beiden RNA-Stränge sind mit verschiedenen Virusenzymen assoziiert, wie Protease, Ribonuklease H, Reverse Transkriptase und Integrase.

Die Hauptziele des Virus sind CD4-positive Lymphozyten („T-Helferzellen“) und Monozyten. Beide exprimieren an ihrer Oberfläche den CD4-Rezeptor, der neben weiteren Korezeptoren als Bindungsstelle für das *gp120^{env}*-Oberflächenprotein des Virus dient. Neben den genannten Zellen ist HIV-1 aber auch in der Lage, andere Zelltypen, wie Glia, Darmepithel und Knochenmarksvorläuferzellen, zu infizieren. Bemerkenswert ist, dass manche Virusstämme eine Affinität zu Monozyten und Makrophagen zeigen, während andere T-Lymphozyten bevorzugen.



Nach der Bindung an die Wirtszelle kommt es zur Fusion von Wirtszellmembran und Virusmembran, anschließend zur Internalisierung des Virusgenoms. Wie bei Retroviren üblich, wird daraufhin die ssRNA des Virusgenoms unter Mitwirkung der reversen Transkriptase schrittweise in eine dsDNA transkribiert und unter Mitwirkung der Integrase in das Wirtsgenom integriert. Dieser Transkriptionsprozess ist mit einer großen Fehlerquote behaftet (Mutationsrate ca. 0,003).

Der weitere Werdegang einer infizierten Zelle verläuft auf einem der folgenden Wege: etwa 9 von zehn Zellen treten in einen Latenzzustand ein, in dem es nicht zur Produktion neuer Viruspartikel kommt. Die restlichen Zellen beginnen, im großen Maßstab neue Viruspartikel zu produzieren, wobei es zu einem massiven Umsatz von CD4⁺-Zellen und Viruspartikeln kommt. Bei verschiedenen Untersuchungen errechnete sich ein Umsatz in der Größenordnung von etwa 2×10^9 CD4⁺-Zellen pro Tag, sowie einer täglichen Neuproduktion von ca. 10^8 bis 10^9 Viruspartikeln, bei einer Virushalbwertszeit um die 2 Tage.^{5,6}



Durch Transkription, Translation und proteolytische Spaltung unter Mitwirkung der Virusprotease entstehen die verschiedenen Virusproteine. Dieser Vorgang überschneidet sich zeitlich mit dem Buddingprozess (s. Abbildung 1-3). Manche der erwähnten Virusenzyme bieten Ansätze für antiretrovirale Wirkstoffe, so die Reverse Transkriptase und die Protease.

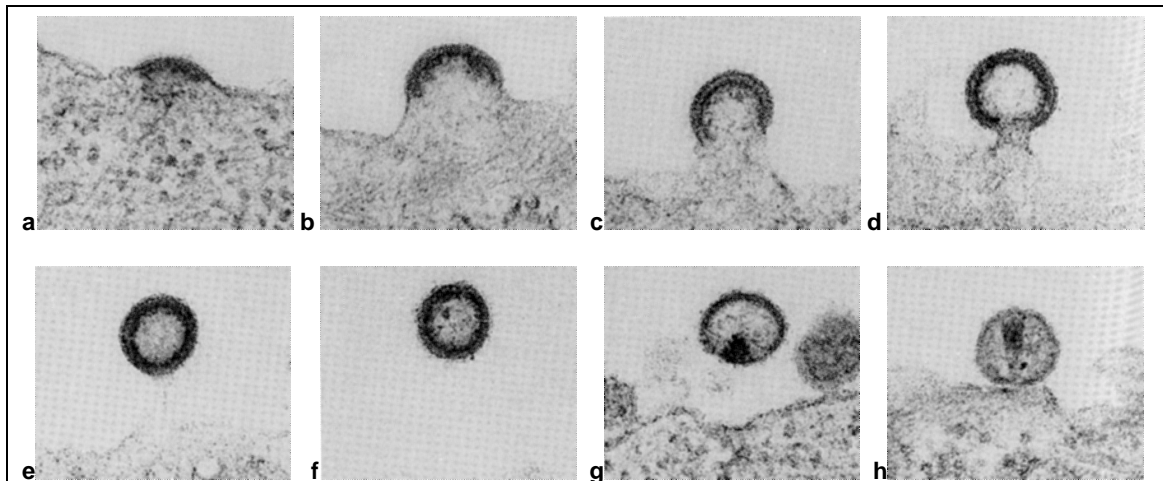
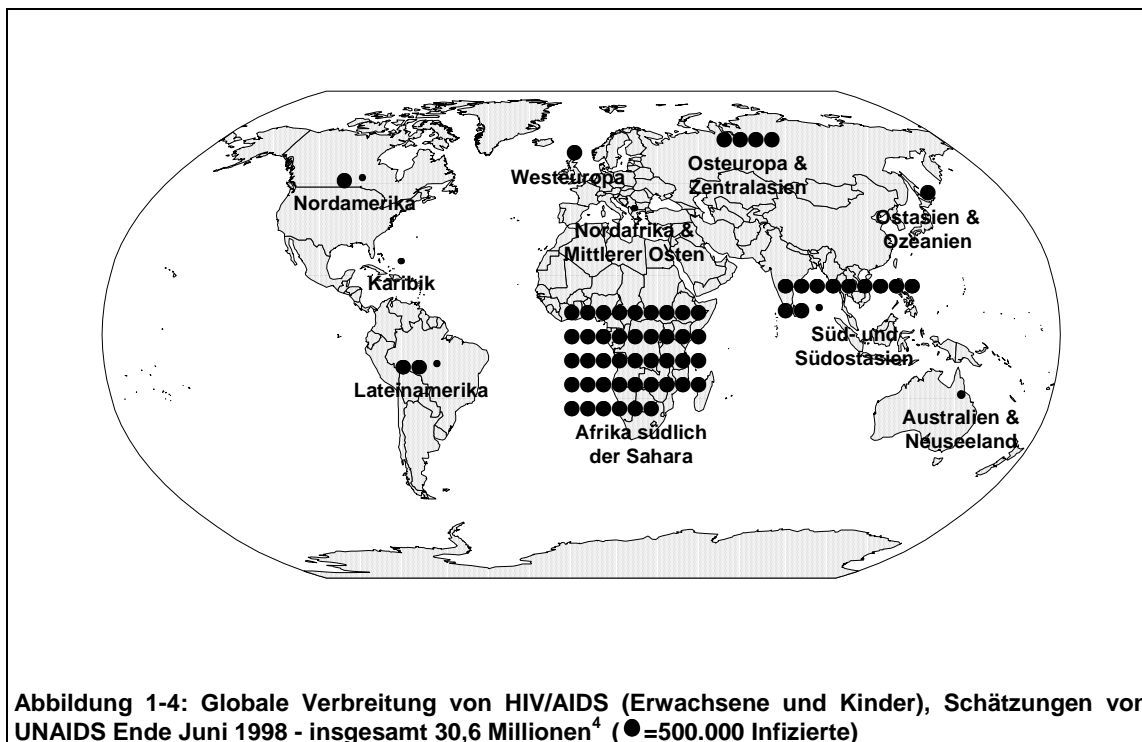


Abbildung 1-3: Budding und Reifung bei Bildung eines neuen HIV-1-Virus. (a) Beginn des Prozesses an der Zelloberfläche; an dieser Stelle sind die späteren Oberflächenproteine des Virus bzw. deren Vorläufer eingelagert. (b-e) Größenzunahme des aussprossenden Viruspartikels bis zur Abknospung (f). (g-h) In zeitlicher Nähe zur Aussprossung reift das Virus; das gag-Genprodukt wird durch die Virusprotease in die Nukleokapsidbausteine aufgespalten; diese kondensieren zu der charakteristischen Konusform des Kapsids.³

1.2 Globale Verbreitung von HIV/AIDS

Global betrachtet ist HIV in allererster Linie ein Problem der wirtschaftlich benachteiligten Regionen der Erde. Abbildung 1-4 zeigt die globale Verbreitung von HIV/AIDS nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation von Ende Juni 1998: Über 90% der damals weltweit 30,6 Millionen HIV-Infizierten lebten in Gebieten, deren medizinische Standards und wirtschaftliche Lage eine adäquate Behandlung der Betroffenen nicht ermöglicht. Hier sind auch die sozialen Konsequenzen am gravierendsten, da meist die Familienmitglieder, die die wirtschaftliche Stütze bilden, betroffen sind. In Afrika südlich der Sahara finden sich unter Erwachsenen nach WHO-Schätzung eine durchschnittliche Prävalenz von 7,4%, die in einzelnen Ländern den doppelten bis dreifachen Wert erreicht.



So haben nach Erhebungen der UNICEF zum Beispiel in Uganda, welches in der am stärksten betroffenen Region der Erde liegt, lediglich 49% der Bevölkerung Zugang zu Gesundheitsdiensten. In den entsprechenden Einrichtungen fehlt es häufig an den notwendigsten Mitteln, zudem bedeutet die Inanspruchnahme medizinischer Versorgung für weite Teile der Bevölkerung eine untragbare finanzielle Belastung⁷.

Auch die Konsequenzen der Erkrankung unterscheiden sich für die große Mehrheit der weltweit Betroffenen deutlich von denen in den Industrienationen. Gravierende Auswirkungen auf das meist auf Familienverbänden basierende soziale Netz, existentielle materielle Not, Kindersterblichkeit (die Nichtverfügbarkeit von Babynahrung und die schlechte medizinische Versorgung bewirkt eine höhere Rate vertikaler Übertragung durch Muttermilch und intrapartal) und spürbare Beeinträchtigung der Volkswirtschaften sind einige Beispiele.^{8,9}

Der große Fortschritt und Gewinn, der mit der Entwicklung neuer Medikamente und der Einführung der in dieser Arbeit untersuchten Hochaktiven Antiretroviralen Therapie verbunden ist, hat in der westlichen Welt innerhalb weniger Jahre zu einer deutlichen Verbesserung der Lage geführt. Global betrachtet profitiert bisher jedoch nur eine Minderheit der Betroffenen von diesen Neuerungen.

1.3 Natürlicher Verlauf der Infektion mit HIV-1

Die Infektion mit HIV zeigt einen mehrphasigen Verlauf, an dessen Ende der Zusammenbruch der Immunabwehr und die Entwicklung der AIDS-Symptomatik mit all ihren Begleiterkrankungen steht.

Im Anschluss an die Infektion kommt es nach einer etwa dreiwöchigen Inkubationszeit zu dem klinischen Bild der akuten HIV-Infektion, welches nach einigen Wochen in eine klinische Latenzphase übergeht. Diese Latenzphase kann viele Jahre dauern, bis sich daraus über Vorstufen die eigentliche Immunschwächekrankheit AIDS entwickelt, an deren Ende dann durch ihre Begleiterkrankungen der Tod eintritt. Im Folgenden seien die einzelnen Phasen der Infektion, ihre jeweiligen virologischen, immunologischen und klinischen Charakteristika, im Detail erläutert.

1.3.1 Infektion und Inkubationszeit

Das HI-Virus kann bei infizierten Individuen aus verschiedenen Körpersekreten, aus Blut, Samenflüssigkeit, Vaginal- und Zervikalsekret und Muttermilch, isoliert werden. Daraus ergeben sich die Übertragungswege: Sexualkontakte, Blutaustausch (über kontaminierte Kanülen oder Blutprodukte) und die perinatale Übertragung während der Geburt oder durch das Stillen.

Einmal im menschlichen Organismus, infiziert das Virus die Zellen, die den CD4-Rezeptor auf ihrer Oberfläche exprimieren, also T-Helferzellen und die Zellen der Monozyten-/Makrophagenreihe (darunter insbesondere die dendritischen Zellen der Lymphknoten und die Gliazellen des ZNS). Hierbei ist bemerkenswert, dass manche Virusstämme in In-vitro-Experimenten nur Zellen der Makrophagenreihe, andere hingegen nur Lymphozyten infizieren.¹⁰ Die asymptomatische Inkubationszeit dauert typischerweise etwa zwei bis vier Wochen, bevor sie in das Bild der akuten Infektion übergeht.¹¹

1.3.2 Akute HIV-Infektion

Nach der Inkubationszeit kommt es nach verschiedenen Studien bei 53-93% der Infizierten zu einer ersten klinischen Manifestation, dem „Akuten Retroviralen Syndrom“. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Lymphadenopathie, Pharyngitis, Exantheme, Myalgien und Arthralgien¹¹ (s. Tabelle 1-1); oft ähnelt die Symptomatik einer infektiösen Mononukleose.

Während dieser Phase kommt es zu einer explosionsartigen Virusvermehrung mit rapidem Anstieg der Virusmengen im Plasma (Virusmenge um 10^6 copies/ml, mit großer Streuung); die Virusmengen sind denen vergleichbar, die während des AIDS-Stadiums gemessen werden.¹² Gleichzeitig kommt es zu einem akuten und markanten Abfall der Zahl der peripheren CD4⁺-Zellen. Man schätzt, dass zu diesem Zeitpunkt bis zu 1% der peripheren CD4⁺-Lymphozyten infiziert sind.¹⁰

Die Symptome der akuten HIV-Infektion dauern unbehandelt etwa fünf Wochen¹³ (die Lymphadenopathie kann manchmal weiterhin persistieren). Zur gleichen Zeit beginnt auch ein deutlicher Abfall der Viruslast und der Anzahl der infizierten CD4⁺-Zellen im peripheren Blut. Der Abfall der Viruslast variiert sehr deutlich zwischen verschiedenen Individuen (von weniger als einer bis zu mehr als drei log₁₀-Stufen¹⁰). Die absolute CD4⁺-Zellzahl steigt zunächst an, sinkt aber in den folgenden Monaten wieder ab (in einer Studie war ohne Therapie nach etwa sechs Monaten wieder der Wert während der akuten Infektion erreicht¹³). In diese Periode fällt mit dem Auftreten einer humoralen Immunantwort auch die Serokonversion, damit die Möglichkeit, die HIV-Infektion mit den üblichen Screening-Methoden (ELISA, Western-Blot) nachzuweisen.

Tabelle 1-1: Klinische Symptomatik des Akuten Retroviralen Syndroms:¹⁴

- Fieber
- Lymphknotenschwellungen
- Pharyngitis
- Virusexanthem
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Durchfall
- Kopfschmerz
- Übelkeit und Erbrechen
- Leber- und Milzschwellung
- orale Candidose
- Gewichtsabnahme
- Neurologische Symptomatik (Meningoenzephalitis oder aseptische Meningitis, periphere Neuropathie oder Radikulopathie, Fazialisparese, Guillan-Barré-Syndrom, Neuritiden, plötzliche kognitive Störungen oder Psychosen)

1.3.3 Klinische Latenz

Etwa sechs bis zwölf Monate nach der akuten HIV-Infektion stellt sich bezüglich der Viruszahlen im Blut zunächst ein Art „steady-state“ ein.¹² Die Höhe der Viruslast im peripheren Blut zu diesem Zeitpunkt ist von großem prognostischen Interesse, man nennt sie den „Set-point“. In einer diesbezüglich sehr bedeutenden Studie aus dem Jahre 1996¹⁵ zeigte sich, dass zwischen

dem Set-point und der AIDS-freien Zeit bzw. der Überlebenszeit hochsignifikante Beziehungen bestehen; dies bestätigte sich auch in einer anderen Studie im folgenden Jahr.¹⁶

Die klinische Latenzphase dauert typischerweise sieben bis zehn Jahre.¹⁰ Obwohl in dieser Zeit die Viruszahlen im Blut verhältnismäßig gering sind, sich peripher nur wenige infizierte CD4⁺-Zellen (zwischen 0,001% und 0,01% der Gesamtpopulation)¹⁰ finden und die Infektion klinisch kaum Symptome zeigt, findet sich gleichzeitig im lymphatischen Gewebe eine hohe Virusaktivität mit einem Anteil an infizierten Zellen, der fünf- bis zehnmal höher ist als im peripheren Blut.¹⁷

Aus der sehr kurzen Virushalbwertszeit im Plasma (nach verschiedenen Schätzungen im Mittel zwischen 0,24 und 3 Tagen)^{5,6,18} und der kurzen Halbwertszeit infizierter CD4⁺-Zellen (um 2,2 Tage)¹⁸ lässt sich berechnen, dass trotz der relativ niedrigen Plasma-Virusbelastung in der Latenzphase eine beständige Virusproduktion (etwa 10^8 - 10^9 neue Viruspartikel täglich) mit dem damit verbundenen Untergang infizierter Zellen stattfindet. Dies bedeutet, dass die HIV-Infektion zu dieser Zeit ein hochaktiver Prozess ist, der von der körpereigenen Immunabwehr für einige Jahre in Grenzen gehalten wird. Ist die Immunabwehr irgendwann erschöpft (ersichtlich durch Lymphknoteninvolution und Abfall der CD4⁺-Zellen), so kommt es zur klinischen Manifestation der Krankheit in Form von AIDS.

In einer Studie über die Virus- und Helferzellkinetik⁵ findet sich dazu ein anschaulicher Vergleich: Man stelle sich ein Wasserbecken mit niedrigem Wasserspiegel (=CD4⁺-Zellzahl) vor, bei dem Wasserhahn (Regenerationsfähigkeit) und Abfluss (Zerstörung durch HIV-Replikation) gleich weit geöffnet sind. Wenn sich die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems erschöpft (=abnehmender Zufluss von Wasser), sinkt der Wasserspiegel (=abnehmende Helferzellpopulation); es resultiert die Immunschwäche.

Die treibende Kraft für die Krankheitsprogression ist dabei die andauernde Virusreplikation, die nach einigen Jahren zum Zusammenbruch der körpereigenen Abwehr führt. Für die Virulenz der Viren ist hierbei auch bedeutsam, ob es sich um virulentere Synzytien-bildende Stämme handelt oder nicht^{19,20,21,22}, wobei dies durch mögliche Phänotypkonversionen kein statisches Merkmal ist.¹⁹

Bei statistischen Erhebungen zeigt sich, dass etwa 5% aller HIV-1-Infizierten nach 10-15 Jahren noch symptomfrei und immunologisch stabil sind; man bezeichnet diese Gruppe als „Long-

Term Survivors“ bzw. „Non-Progressors“. Hierfür wurden verschiedene Ursachen nachgewiesen: Niedrige Virulenz der Virusstämme (nachweisbar durch benigne Verläufe bei der Mehrzahl der Glieder einer Infektionskette²³) oder wirtsbedingte Faktoren, wie zum Beispiel eine vorteilhafte Disposition der zellulären oder humoralen Immunabwehr^{24,25} oder genetische Merkmale, die zu HIV-inkompatiblen Zelloberflächenproteinen führen.^{26,27}

1.3.4 AIDS

Durch die andauernde massive Virusreplikation werden im Laufe der Jahre ständig in großem Maße CD4⁺- und andere Zielzellen zerstört, insbesondere in den Lymphknoten.¹⁷ Wenn die Regenerationsfähigkeit der entsprechenden Zellreihen sich erschöpft, kommt es zu einem deutlichen Abfall der CD4⁺-Zellen in der Peripherie mit der Konsequenz, dass das Immunsystem immer schlechter eindringende oder latent persistierende Keime eliminieren bzw. limitieren kann. Die Folge davon ist, dass es zunehmend zu manifesten Infektionen kommt, häufig mit solchen Keimen, die für immunkompetente Menschen harmlos sind. Daneben treten auch nicht-infektiöse Begleiterkrankungen, wie Neoplasien, neurologische Störungen und Systemerkrankungen wie das „Wasting-Syndrom“ auf; manche klinischen Bilder (wie z. B. das Kaposi-Sarkom) waren vor Auftreten der AIDS-Pandemie weitgehend unbekannt. Parallel dazu kommt es zu einer zunehmenden Überschwemmung des Organismus mit HIV, messbar durch einen Anstieg der Viruslast. Das Auftreten der sogenannten „opportunistischen Infektionen“ und sonstiger Begleiterkrankungen kennzeichnet das Ende der Latenzperiode.

Die amerikanische Gesundheitsbehörde CDC hat 1993 zur Klassifikation der Krankheitsstadien ein Schema entwickelt (s. Tabelle 1-2 und Tabelle 1-3). Es wurde von der WHO übernommen und ist mittlerweile weltweit zur Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung gebräuchlich. In diesem Schema werden klinische Kategorien mit immunologischen Kategorien kombiniert; die klinischen Kategorien geben einen anschaulichen Überblick über die üblichen opportunistischen Infektionen und sonstige Begleiterkrankungen.

Die klinische Kategorie A entspricht der Primärinfektion und der Latenzphase, Kategorie B einer Übergangsphase mit beginnenden Zeichen der Immunschwäche und Kategorie C dem AIDS-Vollbild. Die CDC-Klassifikation sieht keine Rückstufung vor, d. h. dass auch bei einer klinischen Besserung ein in Kategorie C eingeordnetes Krankheitsbild später nicht mehr in Kategorie B eingeordnet wird, analog verhält es sich mit Kategorie B zu Kategorie A.

Tabelle 1-2: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion²⁸:

Laborkategorie: CD4-Lymphozyten	Klinische Kategorie:		
	A	B	C
1: $\geq 500/\mu\text{l}$	A1 (Stadium I)	B1 (Stadium I)	C1 (Stadium III)
2: 200-499/ μl	A2 (Stadium I)	B2 (Stadium II)	C2 (Stadium III)
3: $< 200/\mu\text{l}$	A3 (Stadium II)	B3 (Stadium II)	C3 (Stadium III)

Tabelle 1-3: Klinische Kategorien²⁸:

<p>Kategorie A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese) <p>Kategorie B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen</i> • Bazilläre Angiomatose • Oropharyngeale Candida-Infektion • Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als ein Monat) oder nur schlecht therapierbar sind • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Konstitutionelle Symptome, wie Fieber über 38,5°C oder länger als vier Wochen bestehende Diarrhoe • Orale Haarleukoplakie • Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome • Idiopathische Thrombozytopenische Purpura • Listeriose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Periphere Neuropathie 	<p>Kategorie C (AIDS-definierende Erkrankungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumocystis carinii-Pneumonie • Toxoplasmose-Enzephalitis • Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lunge • Chronische Herpes simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder –Ösophagitis • CMV-Retinitis • Generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz) • Rezidivierende Salmonellen-Septikämien • Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres • Extrapulmonale Kryptokokken-Infektionen • Chronische intestinale Kryptosporidien-Infektionen • Chronische intestinale Infektionen mit Isospora belli • Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose • Tuberkulose • Infektionen mit Mycobacterium avium-Komplex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Kaposi-Sarkom • Maligne Lymphome (Burkitt's, immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom) • Invasives Zervix-Karzinom • HIV-Enzephalopathie • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • Wasting-Syndrom
---	--

Die Darstellungen dieses Kapitels beschreiben den natürlichen Krankheitsverlauf, d. h. die Entwicklung der Infektion ohne kausale Therapie. Durch die Fortentwicklung der antiretroviralen Therapie in den letzten Jahren ist die Lebenserwartung HIV-infizierter Menschen in der westlichen Welt deutlich angestiegen, kurative Maßnahmen sind bisher aber noch nicht in Aussicht. So muss bis auf weiteres davon ausgegangen werden, dass die HIV-Infektion zu einer tödlichen Krankheit führt, die mit den bisherigen Mitteln letztlich nicht heilbar ist.

1.4 Medikamente

Als Anfang der 80er Jahre die Fälle von AIDS sprunghaft anstiegen, musste man sich in Ermangelung antiviraler Medikamente zunächst auf die Therapie der opportunistischen Infektionen beschränken. Dies änderte sich 1987, als mit Azidothymidin die erste antiretrovirale Substanz zum klinischen Einsatz kam. Seitdem sind eine Vielzahl weiterer Medikamente entwickelt und erprobt worden.

Die folgenden Abschnitte dienen der Beschreibung der Charakteristika der verschiedenen antiretroviralen Medikamente, die innerhalb des Studienzeitraumes verfügbar waren.

1.4.1 Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)

Die ersten Substanzen, die in die kausale Behandlung der HIV-Infektion eingeführt wurden, basieren auf dem Prinzip der Nukleosidanaloga. Durch die Ähnlichkeit zu den natürlichen Nukleosiden wirken sie über zwei mögliche Mechanismen: die kompetitive Hemmung der Reversen Transkriptase und die Phosphorylierung zu „falschen Nukleotiden“, die durch ihre Struktur (Modifikation am 3'-Ende) bei Einbau in die DNA zum Kettenabbruch führen.

*Azidothymidin*ⁱ (AZT, *Retrovir*®, 3'-Azido-3'-Deoxythymidin), die erste zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassene Substanz, ist bis heute geläufiger Bestandteil von Kombinationstherapien (bei den im Rahmen dieser Arbeit erfassten Patienten war im Zeitraum Januar 1997 bis Juni 1998 in 89 von 157 neuen Therapieregimen, also in 57%, AZT enthalten). Die gängige Dosierung liegt bei 250 mg zweimal täglich, in einem Kombinationspräparat (*Combivir*®, AZT+3TC) bei 300 mg zweimal täglich. Als häufigste Nebenwirkungen zeigen sich Anämie und Leukopenie²⁹, meist steigt das MCV an. Pharmakokinetisch von Bedeutung ist die gute Liquorgängigkeit von AZT.

Didanosin (DDI, *Videx*®, 2',3'-Dideoxyinosin) war das zweite Medikament, welches zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen wurde. In zwei klinischen Studien bewies es seine gute Wirksamkeit, insbesondere in Kombination mit AZT.^{30,31} Die Dosierungsempfehlung sieht eine Tagesdosis von 400 mg vor, entweder als Einzel- oder als Zweifachgabe. Als Nebenwirkungen imponieren insbesondere Pankreatitis und periphere Neuropathien.²⁹

ⁱ INN-Freiname: Zidovudin (ZDV)

Als dritte antiretrovirale Substanz wurde 1992 *Zalcitabin* (DDC, *Hivid*®, 2',3'-Dideoxycytidin) in die HIV-Therapie eingeführt. In den gleichen Studien, die die Wirksamkeit von DDI in Kombination mit AZT erprobten, wurde auch die Wirkung von DDC+AZT getestet und bestätigt. Empfohlen wurde es im Studienzeitraum für Zweifach- oder Dreifachkombinationen zusammen mit AZT; tägliche Dosis dreimal 0,75 mg. Als häufige Nebenwirkung tritt eine sensomotorische periphere Neuropathie auf (17-31% der behandelten Patienten²⁹), auch orale Ulzera im Rahmen einer Stomatitis kommen gehäuft vor.

Stavudin (D4T, *Zerit*®, 2',3'-Dideoxy-3'-Deoxythymidin) ist in Deutschland seit 1996 zugelassen. In einer Studie mit Patienten mit Helferzellzahlen von 200-600/µl zeigte sich eine gute Wirksamkeit der Kombination von D4T mit AZT.³² Im Studienzeitraum wurde es in Kombinationstherapien mit 3TC und DDI empfohlen^{33,34}, ebenso wie diese in zweimaliger Gabe pro Tag, in einer Dosis von 20-40 mg). Auch im Rahmen einer Stavudin-Behandlung kommt es häufig zu peripheren Neuropathien (15-21%)²⁹, die das Absetzen der Substanz bedingen können. Ebenso wie AZT zeigt sich auch bei D4T eine gute Liquorgängigkeit.

Im gleichen Jahr wie D4T kam in Deutschland auch *Lamivudin* (3TC, *Epivir*®, 2'-Deoxy-3'-Thiacytidin) in die klinische Nutzung. Zuvor zeigte sich die deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie mit AZT und 3TC über die AZT-Monotherapie³⁵, in einer späteren Studie zusätzlich noch die Überlegenheit über eine AZT+DDC-Kombination.³⁶ Nach den Therapieempfehlungen im Studienzeitraum wurde es in Kombination mit AZT oder D4T eingesetzt^{14,33}, bei einer Dosis von zweimal täglich 150 mg.

1.4.2 Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)

Die Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer hemmen die Funktion der Reversen Transkriptase durch nichtkompetitive Bindung, sie leiten sich in ihrer Struktur aber nicht von den natürlich vorkommenden Nukleosiden ab. Innerhalb dieser Medikamentengruppe treten häufig Kreuzresistenzen auf.

Als erster Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Hemmer wurde im Frühjahr 1998 *Nevirapin* (NVP, *Viramune*®) in Deutschland eingeführt. Dies war auch die einzige Substanz dieser Gruppe, die im Zeitraum unserer Erhebung Verwendung fand. In verschiedenen Studien zeigte sich eine deutliche Suppression der Virusreplikation in Kombination mit Nukleosidanaloga und/oder Proteasehemmern.^{37,38,39} Zur Dosierung wird ein Einschleichen mit einmal täglich 200

mg in den ersten zwei Wochen, dann zweimal täglich 200 mg empfohlen. Als Nebenwirkung tritt unter Nevirapin häufig eine allergische Hautreaktion auf, die bisweilen ein Absetzen des Medikamentes erfordert.

1.4.3 *Proteasehemmer (PI)*

Als 1996 die Proteasehemmer in den klinischen Gebrauch eingeführt wurden, wurde damit ein Meilenstein in der Therapie der HIV-Infektion gesetzt. Die Wirkungen, die durch Kombinationstherapien mit Proteasehemmern und Medikamenten anderer Wirkstoffklassen erzielt wurden, setzten neue Maßstäbe für die antiretrovirale Therapie; Todesfälle, opportunistische Infektionen und Krankenhausaufenthalte gingen rapide zurück.⁴⁰

Diese Medikamente ahmen Peptidseitenketten nach und blockieren durch die Hemmung der Virusprotease kompetitiv die Proteolyse des *gag*-Produktes; als Ergebnis werden nicht-infektiöse Viruspartikel freigesetzt. Der Einsatz erfolgt grundsätzlich in Kombination mit Wirkstoffen anderer Klassen.

Saquinavir (SQV, Invirase®), *Fortovase®*) war der erste Proteasehemmer, der routinemäßig verfügbar war. In einer Schlüsselstudie, die die Kombination SAQ+AZT+3TC mit den Kombinationen SAQ+AZT bzw. AZT+3TC verglich, zeigte sich, dass die Dreifachkombination die Viruslast deutlich stärker senkte als die Zweifachkombinationen, analog kam es unter der Dreifachkombination zu einem deutlich stärkeren Anstieg der Helferzellzahlen.⁴¹

Ein Problem bei dem ersten Saquinavir-Präparat, Invirase®, war die geringe orale Bioverfügbarkeit, durch die kaum optimale Plasmaspiegel zu erzielen waren. Durch eine neue Galenik ist dieses Problem verringert worden; bei dem entsprechenden Präparat, Fortovase®, sind bei einer Dosierung von dreimal täglich 1200 mg in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga sehr gute Wirkungen erreichbar (Viruslastabfall um 2-3 log₁₀-Stufen).^{42,43} In der Praxis können, je nach Kombination, auch reduzierte Dosierungen verwendet werden. In der Regel wird Saquinavir gut vertragen; gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Begleiterscheinungen oder Transaminasenerhöhungen.

Ritonavir (RTV, Norvir®) war der zweite Proteasehemmer, der in den klinischen Gebrauch Einzug hielt. Im Rahmen einer Monotherapie werden mit Ritonavir initial Viruslastsenkungen um 2-3 log₁₀-Stufen erzielt, die aber durch Resistenzentwicklungen nur kurz andauern.^{6,18} Ritonavir

wird daher, wie die anderen Proteasehemmer, grundsätzlich im Rahmen von Kombinationstherapien eingesetzt; die gängige Dosierung liegt bei zweimal täglich 600 mg. Als häufigste Nebenwirkungen treten gastrointestinale Unverträglichkeiten und Parästhesien auf, wobei grundsätzlich Ritonavir gut verträglich ist.

Indinavir (IDV, Crixivan®) ist ein weiteres sehr wirksames Medikament aus der Gruppe der Proteasehemmer. In verschiedenen Studien zeigte sich, dass für verschiedene untersuchte Ausgangshelferzellzahlen ein Dreierregime mit zwei Nukleosidanaloga plus Indinavir der Therapie mit zwei Nukleosidanaloga sowohl bezüglich virologischer und immunologischer Werte als auch bezüglich klinischer Endpunkte deutlich überlegen war (die Ergebnisse führten bei einer Studie zum vorzeitigen Studienabbruch aus ethischen Gründen!).^{44,45} Der Vergleich der Indinavir-Monotherapie mit der Zweifachtherapie mit AZT+3TC zeigte, dass hierbei über eine Erfassungszeit von 52 Wochen selbst die Indinavir-Monotherapie bezüglich der virologischen und immunologischen Parameter besser abschnitt (die Probanden in dieser Studie waren nicht antiretroviral vorbehandelt).⁴⁶ Ein signifikanter Zuwachs an Nebenwirkungen war durch Indinavir nicht zu beobachten. In den gängigen Kombinationen wird Indinavir in einer Dosis von zweimal täglich 800 mg verabreicht. Als Nebenwirkungen treten v.a. gastrointestinale Unverträglichkeiten, Nierensteine und Kopfschmerzen auf.

Die Wirkung von *Nelfinavir (NFV, Viracept®)* ist mit der der anderen Proteasehemmer vergleichbar. In einer Studie, die eine AZT+3TC-Kombination mit AZT+3TC+NFV verglich, zeigte sich, dass die Zugabe von NFV zu der Kombination aus zwei Nukleosidanaloga eine deutlich erhöhte Senkung der Viruslast bewirkte⁴⁷; in einer anderen Studie zeigte sich, dass unter einer vergleichbaren Kombination auch nach 16 Wochen noch ca. 80% der Probanden eine Viruslast unter 400 copies/ml aufwiesen.⁴⁸ Nelfinavir wird dreimal täglich mit jeweils 750 mg dosiert. Als häufige Nebenwirkung treten bei ca. 20% der Patienten Diarrhöen auf.

1.5 Antiretrovirale Therapie

1.5.1 Geschichte und Entwicklung

In den ersten Jahren nach Erstbeschreibung der AIDS-Erkrankung und Entdeckung des Erregers standen keinerlei Medikamente zur kausalen Therapie zur Verfügung. Mit zunehmendem Zu-

sammenbruch der Immunabwehr traten immer mehr opportunistische Erkrankungen auf, die, insbesondere im Falle von Infektionen, zunächst noch vielfach mit entsprechenden Medikamenten behandelbar waren, aber durch die immer weiter schwindende Unterstützung durch das Immunsystem des Erkrankten schließlich auch medikamentös nicht mehr beherrschbar waren.

Diese Situation änderte sich 1987 mit der Entwicklung des ersten Medikamentes zur kausalen Behandlung der HIV-Infektion, Azidothymidin. Dessen Wirksamkeit bezüglich der Mortalität und Morbidität schien zunächst so hoch, dass eine plazebokontrollierte Studie aus ethischen Gründen abgebrochen wurde.⁴⁹ Ernüchterung bezüglich der Wirksamkeit der AZT-Monotherapie kehrte aber mit der Veröffentlichung der europäischen Concorde-Studie 1994 ein, die zeigte, dass eine AZT-Gabe im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei fortgeschrittener HIV-Infektion keine signifikante Verzögerung des Krankheitsverlaufes mit sich bringt.⁵⁰ Dieses Ergebnis wurde im folgenden Jahr durch die Ergebnisse der amerikanischen ACTG 019-Studie bestätigt⁵¹, wenn auch zwei andere Studien kontroverse Ergebnisse erbrachten.^{52,53} Ursächlich für die unbefriedigenden Ergebnisse der AZT-Monotherapie wird die rasche Resistenzentwicklung von HIV angenommen. Die hohe Ableseungenauigkeit der Reversen Transkriptase (mindestens ein Transkriptionsfehler pro Replikationszyklus⁵⁴) führt zusammen mit der täglichen Neuproduktion von schätzungsweise 10^8 - 10^9 Viruspartikeln^{5,6} zu einer großen Zahl neuer Mutanten pro Tag, wobei es durch den Selektionsprozess unter antiretroviraler Therapie rasch zu Resistenzentwicklungen kommen kann.

Neue Möglichkeiten ergaben sich mit der Entwicklung neuer Wirkstoffe und den dadurch ermöglichten Kombinationstherapien. In zwei entscheidenden Studien, der europäisch-australische Delta-Studie³⁰ und der amerikanischen ACTG 175-Studie³¹ konnte 1996 die Überlegenheit der Therapie bei Zugabe eines zweiten Nukleosidanalogs zu AZT bezüglich Krankheitsprogression und Mortalität gezeigt werden. In diesen Studien wurde auch ein signifikanter immunologischer Nutzen der Kombinationstherapien nachgewiesen. Die immunologische und virologische Überlegenheit der Kombinationstherapien wurde schon 1995 in einer anderen Studie gezeigt³⁵; dabei zeigte sich auch ein signifikanter virologischer Vorteil. Weitere Studien ergaben ähnliche Resultate⁵⁵, wobei auch hierzu andere Studien kontroverse Ergebnisse erzielten.⁵⁶ Auch Kombinationen ohne AZT, z. B. DDI+D4T, wurden erfolgreich getestet und damit neue Therapieoptionen erschlossen.⁵⁷

Immer wieder zeigte sich in den verschiedenen Studien, dass der Effekt der Therapie bei therapie-naiven Patienten besser war als bei solchen, die bereits zuvor antiretroviral behandelt worden

waren. Ursächlich hierfür ist vermutlich die Tatsache, dass durch vorangegangene Therapien bereits resistente Stämme selektiert wurden und somit die Wirksamkeit der aktuellen Therapie kompromittiert wird.

Ein wichtiger Fortschritt in der Beurteilung der Effizienz einer antiretroviralen Therapie war die Entwicklung und Evaluierung der Viruslastmessung, d. h. die Messung der Menge der Virus-RNA im Plasma, die durch die Mitte der 90er Jahre in die klinische Routine eingeführte PCR-Technik möglich wurde. 1994 bis 1996 wurde in einigen Studien die prognostische Bedeutung der Viruslast gezeigt^{58,59}, im speziellen der Viruslast, die sich einige Monate nach der Primärphase als „steady state“ einstellt („set-point“).¹⁵ Damit hatte man einen nützlichen Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie zur Hand, insbesondere in Verbindung mit der Zahl der Helferzellen im peripheren Blut.^{16,60,61}

Eine weitere wichtige Neuerung in der Behandlung der HIV-Infektion stellte die Entwicklung der Proteasehemmer dar, die 1996 in den klinischen Gebrauch kamen. Die Wirkung dieser neuen Medikamente war insbesondere in Kombination mit anderen Wirkstoffen so gut, dass dadurch neue Maßstäbe in der Therapie gesetzt wurden. Diese neuen Therapiemöglichkeiten wurden unter dem Begriff „Hochaktive Antiretrovirale Therapie“, kurz „HAART“, zusammengefasst. Infolge dieser Entwicklungen sank in den Industrienationen die Zahl der Todesfälle durch AIDS seit 1996 deutlich ab, Krankenhausaufenthalte im Rahmen einer HIV-Infektion wurden selten.

Ergänzt wurde das Repertoire an Medikamenten durch eine weitere neue Wirkstoffgruppe, die Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer. Weitere Wirkstoffgruppen befinden sich in Entwicklung.

Mit all diesen neuen Medikamenten ergibt sich, auch nach Ausschluss mancher Kombinationen aufgrund von Kreuzresistenzen, eine Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten. Trotzdem bleibt die Behandlung der HIV-Infektion, ähnlich der Antibiotikatherapie, ein Wettlauf zwischen der Entwicklung neuer Wirkstoffe und der Mutationsfreudigkeit des Virus mit den daraus resultierenden Resistenzentwicklungen. Die Mehrzahl der Patienten kann mit entsprechenden Kombinationstherapien wirkungsvoll behandelt werden, aber es gibt auch immer wieder Patienten, bei denen selbst eine Kombination von vier und mehr antiretroviralen Medikamenten nicht mehr zufriedenstellend wirkt. Mit zunehmender Behandlungsdauer und der Zahl der verabreichten

Wirkstoffe steigt dabei die Wahrscheinlichkeit, dass ein einzelner Patient multiresistente Virusstämme beherbergt.

Die verschiedentlich geäußerte Idee, mit einer Hochaktiven Antiretroviralen Therapie das HI-Virus eradizieren zu können¹², erscheint selbst bei jahrelanger vollständiger Unterdrückung der Virusreplikation unwahrscheinlich.^{33,62} Grund dafür sind Virusreservoirs in ruhenden T-Lymphozyten, die den bisherigen Substanzen nicht zugänglich sind, da diese im Replikationsprozess eingreifen. Dies konnte auch durch verschiedene Studien bestätigt werden.^{63,64} Daneben ist unklar, inwiefern mit den bisherigen Mitteln eine anhaltende Replikationsunterdrückung im ZNS möglich ist, da viele Medikamente die Blut-Hirn-Schranke nicht im hinreichenden Maße passieren können.⁶²

1.5.2 Therapierichtlinien zum Studienzeitraum

Die Leitlinien für die Therapie der HIV-Infektion befinden sich laufend im Wandel; offizielle Richtlinien (wie die von der Deutschen und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft veröffentlichten „Deutsch-Österreichischen Richtlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion“³⁴) sind eine Synthese verschiedener, z. T. kontroverser Auffassungen über den richtigen Zeitpunkt des Therapiebeginns, das optimale Vorgehen und das Ziel der antiretroviralen Therapie. Im Folgenden wird auf die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung relevanten Therapierichtlinien Bezug genommen.

Die Entscheidung für den Beginn einer Therapie bzw. deren Umstellung wird aufgrund verschiedener Kriterien getroffen. Hierzu zählen

- die Viruslast als Maß für die Replikationsaktivität des Virus und damit für die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression,
- die Zahl der CD4⁺-Zellen im peripheren Blut als Anhaltspunkt für den Zustand der Immunabwehr,
- der klinische Zustand des Patienten,
- die Bereitschaft und Fähigkeit des Patienten, an einem bestimmten Therapieregime konsequent festzuhalten (also die Erwartungen bezüglich der Compliance),
- Nebenwirkungen der Therapie sowie
- weitere Faktoren, wie z. B. Schwangerschaft.

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Therapie war im Studienzeitraum Gegenstand kontroverser Diskussionen. In einem Diskussionspapier, welches auf der Basis einer US-amerikanischen Empfehlung erarbeitet wurde, wird mit Nachdruck empfohlen, bei einer Helferzellzahl von unter 350/ μ l oder einer Viruslast von über 100.000 copies/ml (dies bezieht sich auf eine Messung mittels RT-PCR, entsprechend 50.000 copies/ml bei der bDNA-Methode) mit einer antiviralen Therapie zu beginnen, wobei grundsätzlich auch jedem anderen Infizierten eine Therapie angeboten werden kann.⁶⁵ Grundlage für diese Empfehlung ist die geschätzte Prognose in Abhängigkeit von Viruslast und CD4⁺-Zellzahl, wie sie in einer Studie von Mellors et al. empirisch bestimmt wurde.¹⁶ Grundsätzlich gilt, dass, je länger mit dem Therapiebeginn gewartet wird, desto weiter die Zerstörung des Immunsystems fortschreitet, mit der Gefahr daraus resultierender irreversibler Schäden der Immunabwehr und der klinischen Manifestation der Infektion.

Im gleichen Diskussionspapier wird daneben auch ausdrücklich die Möglichkeit einer Therapie schon während der akuten HIV-Infektion diskutiert. Dafür sprächen folgende Argumente:

- Während der Primärphase kommt es zu einer explosionsartigen Virusvermehrung; diese könnte durch ein frühzeitiges medikamentöses Eingreifen gehemmt werden.
- Durch eine solche Therapie könnte auch der Verlauf der akuten HIV-Infektion abgemildert werden.
- Eine Therapie in der Primärphase könnte eventuell den „set-point“ senken, der für die Prognose von Bedeutung ist.
- Eine effiziente Viruslastsenkung vermindert die Zahl der Neumutationen.

Gerade mit letzterem Argument, sowie mit dem Hinweis, dass durch die sehr hohe Replikationsrate in der Primärphase eine Therapie (d.h. eine Replikationsunterdrückung) besonders effizient wäre, wurde seit 1995 vielfach eine frühe und aggressive Therapiestrategie propagiert.⁶⁶, von der mittlerweile jedoch auch wegen der Langzeittoxizität einiger Substanzen wieder Abstand genommen wird.

Als Therapieregime zu Beginn empfohlen die im Studienzeitraum aktuellen „Deutsch-Österreichische Richtlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion“ vorzugsweise eine Dreifachkombination aus zwei Nukleosidanaloga und einem Proteasehemmer.³⁴ Bei der Kombination der Nukleosidanaloga ergeben sich Einschränkungen aufgrund möglicher Kreuzresistenzen und gegenseitiger Beeinflussung der Pharmakokinetik. Empfohlen wurden die Kom-

binationen AZT+3TC, AZT+DDC, AZT+DDI, D4T+3TC oder DDI+D4T mit je einem Proteasehemmer (oder als zweite Wahl einem Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer).

Eine effiziente Therapie sollte folgende Voraussetzungen erfüllen.⁶⁵

- Senkung der Viruslast um mindestens eine \log_{10} -Stufe innerhalb der ersten vier Wochen
- bei optimalem Verlauf Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze innerhalb von sechs Monatenⁱ

Die hohen Erwartungen an die Viruslastsenkung ergeben sich aus dem sehr kurzen Lebenszyklus des Virus (ca. 1,2 Tage¹⁸). Falls es insbesondere initial nicht zu einer hinreichenden Senkung der Viruslast kommt, sollte nach den Ursachen gesucht und eine Therapieumstellung in Erwägung gezogen werden.

Um die Wirksamkeit einer Therapie und den Verlauf der Infektion zu erfassen, sind regelmäßige Messungen der Viruslast und der Helferzellzahlen notwendig. Die Deutsche und die Österreichische AIDS-Gesellschaft empfehlen hierzu bei unbehandelten Patienten Messungen der Viruslast und der Helferzellen alle 2-4 Monate.³⁴ Bei einer erstmaligen oder neuen Therapie sollte die Viruslast unmittelbar vor Beginn, nach vier Wochen und dann alle 2-4 Monate bestimmt werden. Bei einem Wiederanstieg der Viruslast um mehr als 0,5 \log_{10} -Stufen in mehreren Messungen in Folge muss ein Versagen der Therapie in Betracht gezogen werden, ebenso bei einem signifikanten Abfall der Helferzellzahlen (30% bezogen auf die Absolutwerte, 3% bezogen auf die Relativwerte). Gerade auch im Hinblick auf Resistenzentwicklungen erscheint eine möglichst effiziente Unterdrückung der Virusreplikation erforderlich. Durch die ohnehin sehr hohe Mutationsrate des Virus steigt die Anzahl der neu auftretenden Mutanten mit der Replikationsaktivität. Bei vollständiger Unterdrückung der Replikation träten logischerweise auch keine neuen Mutanten auf.

Eine Therapieumstellung orientiert sich an den individuellen Gegebenheiten. Ist zum Beispiel mangelnde Compliance die Ursache, so wird man ein einfacher zu handhabendes oder besser verträgliches Therapieregime anstreben. Bei der häufigsten Ursache für ein Therapieversagen, dem Auftreten von Virusresistenzen, erscheint es sinnvoll, das komplette Therapieregime zu ersetzen (statt einzelne Medikamente hinzuzufügen), damit nicht von vorneherein Resistenzen

ⁱ Die Nachweisgrenze variiert einerseits sehr stark zwischen verschiedenen Meßmethoden, andererseits auch bei der gleichen Methode zwischen verschiedenen Messungen. Als Richtwert wurde im Zeitraum unserer Untersuchung in Studien oft 500 copies/ml angegeben.

gegen Bestandteile des neuen Regimes bestehen; aus dem gleichen Grund sind Medikamente mit Kreuzresistenzen zu den vorher verabreichten zu vermeiden (z. B. RIT-IND).¹⁴ Im Studienzeitraum wurden nach Therapieversagen auch Vierfach- und Fünffachkombinationen sowie Kombinationen mit zwei Proteasehemmern u. a. diskutiert.^{67,68} Sollte ein Absetzen der Therapie notwendig werden (Schwangerschaft, Nebenwirkungen), so empfiehlt es sich, die gesamte Therapie abzusetzen, um zu vermeiden, dass es zu einer Selektion und Expansion resistenter Virusstämme kommt.

Im Zusammenhang mit der Compliance stellte sich folgendes Problem: Bei einer Kombinationstherapie, wie sie als Ersttherapie empfohlen wird, musste der Patient oft 15 bis 20 Tabletten pro Tag einnehmen, z. T. nach komplizierten Einnahmeregeln. Dies erforderte auf Dauer eine hohe Therapiemotivation und Disziplin, ein Problem, was auch aktuell noch weiter besteht. Diese ist jedoch nicht immer vorhanden, eine inkonsequente Einnahme leistet aber Resistenzentwicklungen Vorschub. In diesen Fällen empfahl das Robert Koch-Institut zum Studienzeitraum, bei asymptomatischen Patienten den Therapiebeginn evtl. hinauszuzögern oder ein einfacher zu handhabendes (wenn auch weniger effizientes) Zweierregime zu verordnen. Falls der Patient die Therapie unterbricht, so ist auch hier ein Absetzen aller Medikamente zu empfehlen, um einer Resistenzentwicklung gegen einzelne Wirkstoffe vorzubeugen. Die besondere Problematik der Non-Compliance bei antiretroviraler Therapie macht auch eine besonders sorgfältige Patientenaufklärung und ein gutes Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient erforderlich.

1.6 Marker und Progressionskontrolle

Mit der Entdeckung des HI-Virus und der Beschreibung des damit verbundenen Krankheitsbildes stellte sich die Frage, mit welchen Werkzeugen sich der Verlauf der HIV-Infektion und die individuelle Prognose optimal einschätzen lässt. Bis zur Einführung der Viruslastmessung hatte man grundsätzlich vier Marker, die das Stadium der Erkrankung beschrieben: die CD4⁺-Zellzahl, das β_2 -Mikroglobulin, das p24-Virusantigen und das Neopterin. Der einzige dieser Marker, der seit Einführung der Viruslastmessung noch in Gebrauch ist, ist die Bestimmung der Zahl der CD4⁺-Zellen (oder T-Helferzellen) im Blut. Da diese Zellen das bevorzugte Ziel des Virus darstellen, sinkt ihre Zahl im Verlauf der Infektion sukzessive ab (während der Primärinfektion kommt es zu einem ersten rapiden Abfall, der sich aber beim Übergang zum Latenzstadium zunächst teilweise restituiert). Das Auftreten opportunistischer Erkrankungen im natürlichen Krankheitsverlauf ist eng an den Abfall der T-Helferzellzahlen gekoppelt.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die CD4⁺-Zellzahl im Blut während der HIV-Infektion das Ergebnis eines Fließgleichgewichtes zwischen andauernder Zerstörung der Zellen und deren Neubildung durch das lymphatische System ist. So wurde im Rahmen einer Studie geschätzt, dass im Rahmen der Infektion täglich etwa 5% der gesamten Helferzellpopulation erneuert wird⁶, im gesamten Körper (Blut und lymphatisches System) nach verschiedenen Schätzungen in der Größenordnung von 10⁸-10⁹ Zellen täglich.^{5,6}

Auch unter einer effizienten antiretroviralen Therapie kommt es bei manchen Patienten nicht mehr zu einem signifikanten Wiederanstieg der Helferzellzahlen, möglicherweise durch eine Erschöpfung der Restitutionsfähigkeit des Immunsystems, histologisch sichtbar durch eine zunehmende Zerstörung der Lymphknotenarchitektur.¹⁷ Außerdem treten bei einigen Patienten trotz deutlichen Wiederanstiegs der Helferzellzahlen unter Therapie bei normal hohen Helferzellzahlen opportunistische Infektionen auf⁶⁹, möglicherweise durch vorherige irreversible Zerstörung bestimmter Helferzellklone.

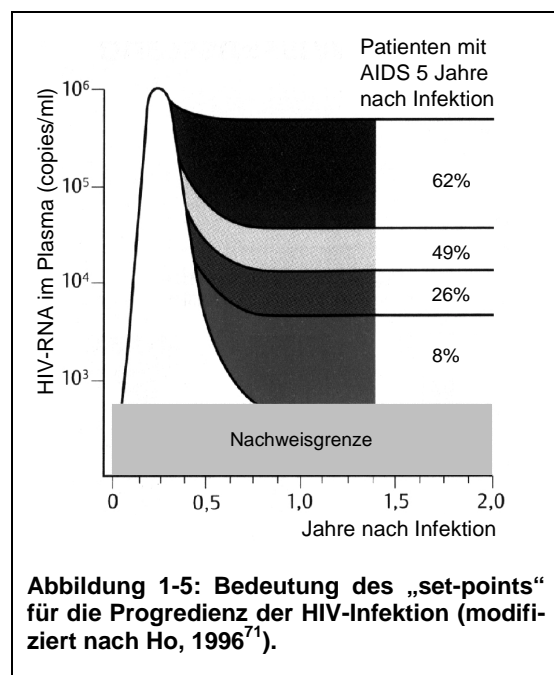
Die Anzahl der CD4⁺-Zellen im Blut gibt also einen Hinweis auf das Maß der Zerstörung oder Erholung des Immunsystems, jedoch ohne streng mit dem Schutz vor bestimmten opportunistischen Infektionen korreliert zu sein. Ein technisches Problem stellen Schwankungen, sowohl zwischen verschiedenen Messungen der gleichen Probe als auch im zirkadianen Rhythmus, dar (so findet man bei gesunden Probanden zirkadiane Schwankungen bis zu 150-300 Zellen/ μ l).⁷⁰

Der heute wichtigste Labormarker ist die Menge des freien Virus im Plasma, die sogenannte Viruslast. Um die Bedeutung dieses Markers zu verstehen, bedurfte es einiger Studien, deren Ergebnisse hier kurz vorgestellt seien. Aus den Jahren 1995 und 1996 stammen drei schon zitierte Studien, die sich mit der Dynamik des Virus- und Helferzellumsatzes unter HIV-Infektion befassen.^{5,6,18} Diese Untersuchungen dokumentieren übereinstimmend eine sehr kurze Halbwertszeit freier Viren im Plasma (je nach Studie im Mittel zwischen 0,24 und 3 Tagen), bei einer sehr großen Menge neu produzierter Viren pro Tag (in der Größenordnung 10⁸-10⁹ neuer Viren). Die Konsequenz daraus ist, dass die überwiegende Zahl der Viren im Plasma erst kurz zuvor produziert und freigesetzt wurden und dass es daher bei einer effizienten Unterdrückung der Virusreplikation sehr rasch zu einem exponentiellen Abfall der Viruslast in der Größenordnung der oben aufgeführten Halbwertszeiten kommen muss. Die Viruslast ist also ein Marker, der die *aktuelle* Replikationsaktivität der Viren anzeigt und wegen der sehr kurzen Lebensdauer der Viren sehr rasch auf Veränderungen anspricht (z. B. im Rahmen einer antiretroviralen Therapie).

Eine hohe Virusreplikationsrate ist, wie die gleichen Studien zeigen, mit einem hohen Umsatz an Helferzellen verbunden. Bei einer hohen Virusreplikation schreitet also die Immundepletion schnell fort, bei einer niedrigen Virusreplikation langsam, bei einer vollständigen Unterdrückung kommt es zu keinem weiteren Immunabbau, evtl. sogar zu einer Erholung (sichtbar durch steigende Helferzellzahlen).

Es resultiert, dass die Viruslast ein Maß für die *Geschwindigkeit* der Krankheitsprogression ist, während die Helferzellzahlen das *Ausmaß* widerspiegeln. Außerdem sinkt mit fallender Viruslast auch das Transmissionsrisiko. Im Vergleich liegt die prognostische Zuverlässigkeit der Viruslast höher als die der Helferzellzahlen^{15,16,61}, in der klinischen Praxis ergänzen sich aber beide Werte zu einem Gesamtbild, aufgrund dessen dann Krankheitsstadium, Krankheitsprogression und Therapieerfolg eingeschätzt werden.^{16,59}

Aus diesen Punkten ergibt sich auch die schon erwähnte prognostische Bedeutung des „set-point“, also der Viruslast im Anschluss an die Primärphase der Infektion. Auch hier bedeutet eine hohe Viruslast ein rasches Fortschreiten der Erkrankung, die sich in einem verhältnismäßig frühem Eintreten des AIDS-Stadiums niederschlägt, während eine niedrige Viruslast eine langsame Progression bedeutet. Eine grafische Aufarbeitung der Ergebnisse einer Schlüsselstudie von Mellors et al. aus dem Jahr 1996 findet sich in Abbildung 1-5.



Zur Einschätzung der technischen Güte ist zu bemerken, dass bei der - auch in Würzburg benutzten - Messung mittels PCR-Amplifikation (Roche Amplicor®) eine Messungenauigkeit von etwa 0,5 log₁₀-Stufen zu berücksichtigen ist (bei hohen Viruslasten weniger); eine signifikante Veränderung der Viruslast muss also 0,5 log₁₀-Stufen übersteigen (also etwa den Faktor 3). Die Messwerte bei verschiedenen Methoden (z. B. PCR verglichen mit bDNA) unterscheiden sich z.T. deutlich. Prominente Störgrößen, die zum Anstieg der Viruslast führen, sind Infektionen und Impfungen.⁶⁵

Bei der Messung der Viruslast muss man sich vor Augen halten, dass diese nur die Replikationsfähigkeit des Virus im Plasma widerspiegelt; hier befinden sich aber nur ca. 2% der infizierten Zellen. Eine direkte Aussage über die Replikationsfähigkeit in anderen Kompartimenten (insbesondere im lymphatischen System) kann durch die Viruslast nicht getroffen werden, auch wenn es naheliegend erscheint, dass eine enge Korrelation zwischen den Viruslasten in diesen Kompartimenten besteht, wobei das ZNS durch die Blut-Hirn-Schranke eine Sonderstellung einnehmen könnte.⁶²

Die drei entscheidenden Parameter beim Monitoring einer HIV-Infektion, die Klinik, die Viruslast und die Zahl der CD4⁺-Zellen im Blut, sind somit auch Gegenstand der in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen über die Wirkungen der antiretroviralen Therapie, insbesondere der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie, bei HIV-Patienten in unserer Behandlungseinheit.

2 FRAGESTELLUNG

Die in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen dienen der Analyse der virologischen, immunologischen und klinischen Effekte der im Zeitraum Januar 1997 bis Juni 1998 an der Leber- und Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg verordneten Therapieregime für HIV-infizierte Patienten.

Um den betrachteten Zeitraum und das Patientenkollektiv näher zu klassifizieren, werden diesen Untersuchungen eine Beschreibung des zugrunde liegenden Beobachtungszeitraums sowie epidemiologische Analysen vorangestellt. Bei dem Beobachtungszeitraum wird hierbei zwischen dem Zeitraum für die einzelnen Patienten und der resultierenden Gesamtbeobachtungsdauer unterschieden.

Bei der epidemiologischen Charakterisierung ist insbesondere die Aufschlüsselung des Kollektivs nach Alter, Geschlecht und Infektionsrisiko von Interesse. Eventuelle lokale Besonderheiten werden durch Vergleich mit den entsprechenden nationalen Daten identifiziert. Weiterhin soll die Frage beantwortet werden, in welchem virologischen, immunologischen und klinischen Zustand sich die Patienten in ärztliche Behandlung begaben.

Bei der Untersuchung der Therapieeffekte stellt sich zunächst die Frage nach der Art der verordneten Therapien und dem Verbleib der Patienten bei einem gegebenen Regime. Hierbei werden auch eventuelle Trends in der Behandlungspraxis analysiert.

Das zentrale Thema dieser Arbeit, die Effekte der antiretroviralen Therapie, wird zunächst im Hinblick auf virologische und immunologische Parameter behandelt. Die für die Praxis entscheidende Frage bei ihrer Untersuchung ist, inwiefern die Therapieeffekte mit der Anzahl der verabreichten Medikamente zunehmen. Besondere Berücksichtigung findet hierbei die Frage, ob die seit 1996 eingeführten hochaktiven Therapieregime signifikant bessere Effekte erzielen als konventionelle Therapien.

Weiterhin ist von Interesse, welchen Einfluss eine eventuelle antiretrovirale Vorbehandlung und (im Fall der virologischen Effekte) die immunologische Situation zu Beginn einer Therapie auf deren Wirksamkeit haben.

Die Betrachtung der virologischen Effekte erfolgt unter zwei verschiedenen Aspekten: Die Veränderung der Viruslast zu einem festen Zeitraum nach Therapiebeginn und die maximale Senkung der Viruslast unter verschiedenen Regimen. Hierdurch können die Therapieeffekte im Querschnitt und in ihrer maximalen Ausformung betrachtet werden.

Der für eine Therapie letztlich entscheidende Frage nach dem klinischen Nutzen wird durch die Untersuchung der klinischen Effekte Rechnung getragen. Hierzu ist die Häufigkeit opportunistischer Infektionen und neuauftretener AIDS-Fälle und die Mortalität innerhalb des beobachteten Kollektivs von Interesse. Untersucht wird dabei auch, inwiefern sich diese Parameter nach Einführung hochaktiver Regime verändert haben, um damit eine Einschätzung des klinischen Nutzens der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie zu ermöglichen.

3 METHODIK

An der Leber- und Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg werden an zwei Vormittagen pro Woche Patienten untersucht und behandelt, die große Mehrzahl leidet entweder an chronischen Virushepatitiden oder an einer HIV-Infektion. Die Zielgruppe beschränkt sich auf Erwachsene, Kinder werden in der Universitäts-Kinderklinik behandelt. Bei den ambulant betreuten Patienten werden in regelmäßigen Abständen mittels Anamnese und klinischer Untersuchung der klinische Status erfasst und anhand verschiedener Laborparameter die momentane Situation eingeschätzt. Während dieser Patientenbesuche wird auch, sofern notwendig, die bisherige Therapie modifiziert bzw. Therapien neu angesetzt. Die entnommenen Blutproben werden anschließend den verschiedenen Labors des Universitätsklinikums zugeführt. Klinische Chemie und Gerinnungsparameter werden im Zentrallabor der Medizinischen Klinik analysiert, die Lymphozytendifferenzierung und die Viruslast werden in den Labors des Instituts für Virologie und Immunbiologie ermittelt und Medikamentenspiegel im Leberlabor der Medizinischen Klinik gemessen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden über den Zeitraum Januar 1997 bis Juni 1998, also über 18 Monate, die Ergebnisse verschiedener Laboruntersuchungen zusammen mit klinischen Parametern und dem zum entsprechenden Zeitpunkt verabreichten Therapieregime in einem statistischen Raster erfasst; dies erfolgte anonymisiert. Gemeinsam mit den klinischen, immunologischen, virologischen, hämatologischen und serologischen Ergebnissen zu einem entsprechenden Zeitpunkt wurde die zu diesem Zeitpunkt verabreichte antiretrovirale Therapie dokumentiert. Dieser Datenpool bildete dann die Grundlage für die anschließend durchgeführten statistischen Untersuchungen. In diesem Zeitraum ergab sich für den Autor die willkommene Möglichkeit, selbst im Ambulanzbetrieb mitzuarbeiten und so die Patienten auch persönlich kennenzulernen.

Ein Teil der Untersuchungen erstreckt sich zusätzlich über die schon vor Januar 1997 erhobenen Daten der erfassten Patienten. Patienten, die seit Januar 1997 nicht mehr vorstellig wurden, gingen nicht in die Untersuchung ein.

Gesammelt wurden die Daten mit Hilfe eines PC-gestützten Datenbankprogramms (Microsoft Access® 97) in zwei getrennten Datenbanken: Die eine (im Folgenden „epidemiologische Datenbank“ genannt) diente der Erfassung der epidemiologischen Daten und opportunistischer Infektionen, hier wurde pro Patient jeweils ein Datensatz angelegt, der folgende Informationen enthielt:

- Alter und Geschlecht des Patienten,
- das Infektionsrisiko und
- das Datum der Erstuntersuchung.

Im Verlauf wurden diese Informationen gegebenenfalls durch folgende Daten ergänzt:

- Das Datum des Auftretens opportunistischer Infektionen,
- Art und Datum der AIDS-definierenden Erkrankung, sowie
- bei den wenigen verstorbenen Patienten das Todesdatum.

Eine zweite Datenbank (im Folgenden „Verlaufsdatenbank“ genannt) diente der Dokumentation des Verlaufs virologischer, immunologischer und hämatologischer Parameter und des Therapieverlaufs; hier wurde für jeden Patientenbesuch ein Datensatz angelegt, der soweit gemessen folgende Informationen enthielt:

- Das Untersuchungsdatum,
- das CDC-Stadium,
- LDH,
- Leukozyten- und Thrombozytenzahlen (Ermittlung durch Durchflusszytometrie), Hämoglobinkonzentration (Messung durch Hb-Photometrie mittels Kaliumzyanidmethode) und MCV (Errechnung). Vorgenannte Labormessungen erfolgten im Zentrallabor der Medizinischen Universitätsklinik (Blutbild und Hb-Bestimmung mit Bayer Technicon® H3).
- Die Ergebnisse der Lymphozytendifferenzierung mit dem CD4⁺-Zellanteil der Lymphozyten, dem CD4⁺/CD8⁺-Verhältnis und der daraus errechneten Zahl der CD4⁺-Zellen pro μ l Blut. Diese Messungen wurden im immunologischen Labor des Instituts für Virologie und Immunbiologie mittels Durchflusszytometrie (FACS-Scan®, Becton&Dickinson) durchgeführt.
- Die Viruslast; diese wurde im virologischen Labor des Instituts für Virologie und Immunbiologie mit Hilfe einer PCR-Amplifikation gemessen (Roche Amplicor®).
- Die Konzentration des β_2 -Mikroglobulins sowie der Immunglobulinklassen,
- insbesondere bei Erstuntersuchung der Nachweis von Antikörpern gegen Viren der Herpesgruppe (CMV, EBV, HSV-1/2, VZV, HHV-6), Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, gegen HCV, von Antikörpern gegen das HBs- und das HBc-Antigen, sowie der Nachweis des HBs-Antigens,

- die zum jeweiligen Zeitpunkt verabreichten antiretroviralen Medikamente, sowie
- der Grund für eine etwaige Therapieumstellung.

Beide Datenbanken bauen auf dem im Rahmen einer anderen Abhandlung des gleichen Instituts erfassten Datenpool auf, wurden in ihrem Design jedoch modifiziert.

Zum Zweck der Datenerfassung wurden in bestimmten Abständen die Patientenakten durchgearbeitet und die darin abgelegten Informationen mittels o.g. Datenbanken erfasst. Diese Erfassung erfolgte anonymisiert, je einem Patienten wurde dazu eine bestimmte Nummer zugeordnet, um eine datenschutztechnisch sichere Weiterverarbeitung der Daten zu ermöglichen; aus diesem Grund erfolgte das Sammeln der Daten ausschließlich in den Räumen der Infektionsambulanz, so dass sich sowohl Krankenakten als auch der Nummernschlüssel zu jedem Zeitpunkt ausschließlich dort befanden. Zur statistischen Auswertung wurden diese Datenbanken mit Hilfe zweier Statistikprogramme (SPSS®, Version 8.0.0 und Microsoft Excel® 97) weiterverarbeitet und auf verschiedene Kriterien hin untersucht. Bei der Erstellung der Schaubilder zu den Kasuistiken in Kapitel 7 kam ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel® 97) zum Einsatz.

3.1 Beobachtungszeitraum und Gesamterfassungsdauer

Die Berechnung der Gesamterfassungsdauer erfolgte auf der Grundlage der ersten und letzten Vorstellungsdaten, die in der Verlaufsdatenbank erfasst wurden. Hierbei wurde folgendermaßen verfahren: Bei allen Patienten, die schon im letzten Halbjahr 1996 vorstellig wurden, wurde der 01.01.1997 als Erfassungsbeginn definiert; bei allen, die nach dem 01.01.1998 vorstellig wurden, wurde als Erfassungsende der 30.06.1998 angenommen. Eine Ausnahme bilden natürlich die verstorbenen Patienten, bei denen als Erfassungsende das Todesdatum gesetzt wurde. In analoger Weise wurde bei der Berechnung der Erfassungsdauer bis Ende 1996 verfahren; hier wurde bei den Patienten, die sich im letzten Halbjahr 1996 vorstellten, der 31.12.1996 als Erfassungsende angenommen. Aus den so ermittelten Beobachtungszeiträumen der einzelnen Patienten wurde zunächst der individuelle Beobachtungszeitraum ermittelt, die Summe dieser Zeiträume ergab die Gesamterfassungsdauer.

Die Menge der Therapieausscheider ergab sich aus der Anzahl der Patienten, die entweder im Beobachtungszeitraum verstarben oder innerhalb des letzten halben Jahres nicht mehr vorstellig

wurden. In folgenden wird diese Menge unter „Therapieabbrüche“ subsummiert, ungeachtet des Ereignisses, welches dem Ausscheiden zu Grunde liegt, oder der Frage, ob Entscheidung dazu durch Arzt oder Patient getroffen wurde. Die Todesdaten wurden der epidemiologischen Datenbank entnommen.

3.2 Das Patientenkollektiv: Epidemiologische Struktur der Gesamtgruppe und Ausgangssituation der neu erfassten Patienten

Die Grundlage für die Untersuchung der HIV-Epidemiologie bildete die epidemiologische Datenbank. Auf dieser Basis wurden folgende Charakteristika des Patientenkollektivs ermittelt: Die Anzahl der behandelten bzw. neu erfassten Patienten pro Quartal und insgesamt, deren Geschlechts- und Altersverteilung, die Anzahl der Patientenbesuche pro Quartal, die Zuordnung zu den verschiedenen Risikogruppen und die Mortalität. Zum Vergleich sind den Werten aus Würzburg an einigen Stellen die Ergebnisse der bundesweiten Statistik des Robert Koch-Instituts gegenübergestellt. Aufgrund des hohen Anteils von Meldungen an das Robert Koch-Institut, bei denen keine Angaben zum Infektionsrisiko gemacht wurden, wurden in einer weiteren Analyse die Patienten ohne Angabe des Infektionsrisikos ausgeschlossen.

Die Verlaufsdatenbank bildete die Grundlage für die Ermittlung weiterer Merkmale des Patientenkollektivs. Auf dieser Basis wurde die Zahl der Patientenbesuche pro Quartal und insgesamt errechnet und die Verteilung der neu erfassten Patienten nach klinischen Stadien, Viruslast und Helferzellstatus untersucht.

Die Ermittlung der Anzahl der betreuten Patienten pro Quartal erfolgte folgendermaßen: In die Zählung ging jeder Patient ein, der sich mindestens einmal im betreffenden Quartal vorstellte; kam ein Patient in einem Quartal nicht, aber sowohl in dem vorhergehenden als auch in dem nachfolgenden, so ging er nicht in die Zählung für das betreffende Quartal ein. Es wurden pro Quartal also nur die Patienten eingerechnet, die sich tatsächlich mindestens einmal vorstellten.

3.3 Charakterisierung der verabreichten Therapieregime

Die Grundlage für die Untersuchung der Merkmale der verabreichten Therapien bildete die Verlaufsdatenbank, in der zu jedem Patientenbesuch die zum jeweiligen Zeitpunkt verabreichten antiretroviralen Medikamente erfasst wurden.

Auf dieser Basis wurde zunächst durch Auszählung die Häufigkeit von Monotherapien, Zweifach-, Dreifach-, Vierfach- und Fünffachkombinationen ermittelt. Diese Untersuchung erfolgte jeweils für Ersttherapien und Folgetherapien.

Zur Untersuchung der Frage, ob es innerhalb des Beobachtungszeitraums eine Entwicklung hin zu höherpotenten Therapieregimen gab, wurde die durchschnittliche Anzahl der simultan verabreichten Medikamente stratifiziert nach Beobachtungshalbjahren ermittelt und mit der Methode nach Mann-Whitney überprüft, ob es von Halbjahr zu Halbjahr (zweiseitig) signifikante Unterschiede darin gab. Hier wurde wiederum nach Erst- und Folgetherapien unterschieden.

Weiterhin wurde ausgezählt, in wie vielen der Ersttherapien Proteaseinhibitoren oder Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer enthalten waren.

Im Zusammenhang mit dem Problem der Resistenzentwicklung ist es von Bedeutung, wie viele verschiedene Medikamente ein Patient im Laufe der Zeit erhält. Daher wurde die kumulierte Anzahl verschiedener Medikamente pro Patient über den Gesamtzeitraum ausgezählt und anschließend die Korrelation zwischen diesem Wert und der Zeit, die der Patient beobachtet wurde, ermittelt. Da, wie zuvor mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft, die Summen der pro Patient verabreichten Medikamente nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit normalverteilt waren, wurde hier das Verfahren nach Kendall-Tau-b gewählt.

Ebenfalls per Auszählung wurde die Häufigkeit von Therapieumstellungen pro Patient ermittelt und die Gründe dafür dokumentiert.

Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung der verschiedenen Therapieregime ist die Frage, wie lange die Patienten bei einer bestimmten Kombinationstherapie verblieben. Hierzu wurden stratifiziert nach Zweifach- bis Vierfachkombinationen Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt, in die alle Patienten eingingen, die nach einer Therapieumstellung für mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden (für Mono- und Fünffachtherapien war die Anzahl der verfügbaren Patienten im Zeitraum nach dem 01.01.1997 zu gering), d.h. nur solche Therapien, die zwischen Januar und Juni 1997 begonnen wurden und deren Endpunkt ermittelbar ist. Ergänzend wurde die mediane Verbleibdauer bei den entsprechenden Kombinationstherapien ermittelt und mit der Mann-Whitney-Methode für die verschiedenen Medikamentenzahlen jeweils paarweise untersucht, wie weit die Unterschiede in der Verbleibdauer signifikant sind.

3.4 Virologische Effekte der antiretroviralen Therapie

3.4.0 Vorbemerkungen

Die Verteilung der Viruslasten ist naturgemäß logarithmischer Art. Wird die Virusreplikation supprimiert, so kommt es zum exponentiellen Abfall der Virusmenge im Blut, bei ungebremster Virusreplikation steigt die Viruslast exponentiell an. Zur Untersuchung und grafischen Darstellung der Viruslasten wurden daher zunächst deren dekadische Logarithmen gebildet.

Bei der Veranschlagung der Viruslasten bestand die Schwierigkeit, dass bei manchen Messungen die Viruslast unterhalb oder oberhalb der Nachweisgrenze lag. In diesen Fällen war kein absoluter Wert zu ermitteln, eine Einschätzung wurde noch dadurch erschwert, dass die Nachweisgrenze von Messung zu Messung variierte. Lag die Viruslast unterhalb der jeweiligen unteren Nachweisgrenze, wurde für den tatsächlichen Wert 50% der Nachweisgrenze angenommen, lag sie oberhalb der oberen Nachweisgrenze, so wurde von einer Viruslast ausgegangen, die das Doppelte der oberen Nachweisgrenze betrug. In den Analysen, in denen der Anteil der Patienten mit nicht-nachweisbarer Virus-RNA im Blut ermittelt wurde, wurde in Anlehnung an das in vielen Studien gewählte Vorgehen grundsätzlich von einer unteren Nachweisgrenze von 500 copies/ml ausgegangen. Dies bedeutet, dass alle messbaren Viruslasten unterhalb dieses Wertes als „Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze“ gezählt wurden. Diese Vereinfachung erschien sinnvoll, da das Ereignis, dass bei einer nicht-messbaren Viruslast die Nachweisgrenze über 500 copies/ml lag, nur selten eintrat (nur bei 14 von 139 Messungen, bei denen die Viruslast unter der Nachweisgrenze lag).

3.4.1 Virologischer Status bei Ersterfassung, zu Therapiebeginn und am Ende des Erfassungszeitraumes

Als erster Überblick der virologischen Effekte wurden zunächst die Veränderungen der Viruslasten zwischen Erstvorstellung, Therapiebeginn und letzter Untersuchung innerhalb des Erfassungszeitraumes ermittelt. Berücksichtigt wurden alle Untersuchungen ab dem 01.01.1997.

Zur Auswahl der Auswertungsmethode wurde zunächst mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft, ob die dekadischen Logarithmen der Viruslasten mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ($p \geq 0,2$) normalverteilt sind. Da dies nicht zutraf, wurden die Viruslastverteilungen mit ei-

nem nicht-parametrischen Test für verbundene Stichproben, dem Wilcoxon-Test, jeweils paarweise untersucht. Die verglichenen Paare waren die Viruslast bei Erstuntersuchung gegen diejenige bei Therapiebeginn und die Viruslast bei Therapiebeginn gegen diejenige bei der letzten Untersuchung im Beobachtungszeitraum. Es wurde jeweils die zweiseitige Signifikanz dafür bestimmt, dass die Viruslasten zu den genannten Zeitpunkten unterschiedlich sind. Ergänzend wurde die mittlere Veränderung der Viruslast zwischen den jeweiligen Zeitpunkten bestimmt.

Zum Vergleich der Anzahl der Werte, die unterhalb der Nachweisgrenze (bzw. unter 500 copies/ml) liegen, wurde der McNemar-Test durchgeführt. Auch hier wurden wieder die jeweiligen Wertepaare „Viruslast kleiner Nachweisgrenze“ bei Erstuntersuchung und bei Therapiebeginn, bzw. bei Therapiebeginn und bei letzter Untersuchung miteinander verglichen und die zweiseitige Signifikanz für eine Veränderung dieses Parameters zwischen den Zeitpunkten bestimmt.

3.4.2 Veränderung der Viruslast unter antiretroviraler Therapie

In die folgenden Erhebungen wurden für die Patienten, die nach dem 01.01.1997 in Behandlung waren, alle Therapien einbezogen, also auch die, die vor diesem Datum verordnet worden waren. Dies erschien sinnvoll, da ansonsten aufgrund der Behandlungspraxis seit 1997 für Mono- und Zweifachtherapien nur sehr wenige Daten verfügbar gewesen wären.

Zeitlicher Verlauf

Zunächst wurde untersucht, in welchem Zeitraum nach Beginn einer Therapie signifikante Veränderungen der Viruslast feststellbar sind, sowohl im Verlauf über die ersten vier Monate als auch quartalsweise innerhalb der ersten 21 Monate. Dazu wurden innerhalb aller Therapieverläufe jeweils die Viruslastwerte zweier benachbarter Zeitpunkte verglichen, sofern für beide Zeitpunkte Werte verfügbar waren. Die Ermittlung der Viruslast innerhalb eines Monats erfolgte durch arithmetische Mittelung der dekadischen Logarithmen aller Werte innerhalb eines vierwöchigen Zeitraumes; für Monat 1 alle Werte von Tag 1 nach Beginn der Therapie bis Tag 27, für Monat 2 Tag 28 bis Tag 55, usw.. Für ein bestimmtes Quartal wurde das arithmetische Mittel der dekadischen Logarithmen aller bei einem Patienten innerhalb dieses Quartals ermittelten Viruslastwerte herangezogen. Ein Quartal wurde hierbei durch Blöcke zu 12 Wochen entsprechend 84 Tagen definiert, also Tag 1 bis Tag 83, Tag 84 bis Tag 167, usw..

Für die Überprüfung der Signifikanz wurde aufgrund der nicht hinreichenden Normalverteilung wiederum der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben gewählt.

Ergänzend wurde überprüft, ob eine signifikante Anzahl von Viruslasten durch die Therapie unter die Nachweisgrenze, bzw. unter 500 copies/ml, gesenkt werden konnte. Hierzu wurde wiederum der McNemar-Test herangezogen und die zweiseitige Signifikanz für eine Veränderung dieses Parameters zwischen den Zeitpunkten bestimmt.

Für die folgenden Analysen wurde jeweils die Viruslast zu Beginn mit den Viruslasten innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn verglichen. Lagen mehrere Messungen innerhalb der ersten drei Monate vor, so wurde das arithmetische Mittel der logarithmischen Viruslasten gebildet. Hierdurch fließt neben der kurzfristigen antiretroviralen Wirksamkeit auch der Aspekt der Wirksamkeit über die ersten drei Monate mit ein.

Faktorenanalyse

Ziel der Untersuchungen war der Vergleich der Viruslastveränderungen nach folgenden Kategorien:

- Die Anzahl der simultan verabreichten Medikamente,
- Erst- und Folgetherapien und
- die immunologische Ausgangssituation

Um das Maß der (linearen) Abhängigkeit der Medikamentenzahl und der CD4⁺-Zellzahl zu Beginn zu ermitteln, wurde der Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau-b bestimmt, da beide Parameter nicht normalverteilt sind und dieser Test keine normalverteilten Grundgesamtheiten erfordert. Mittels des Mann-Whitney-Tests wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Medikamente sowie der Ausgangs-Helferzellzahlen und der Frage Erst- oder Folgetherapie vorliegt.

Aufgrund der hierbei gefundenen Zusammenhänge wurde die Viruslastveränderung in Abhängigkeit von folgenden Faktoren untersucht:

- Die Anzahl der simultan verabreichten Medikamente bzw. konventionelle oder hochaktive Therapieschemata, dies sowohl insgesamt betrachtet als auch nach Erst- und Folgetherapien stratifiziert,
- Erst- oder Folgetherapien und
- die immunologische Ausgangssituation

Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen obengenannten Einflussfaktoren und der virologischen Ausgangssituation exploriert. Die Korrelation zwischen Ausgangsviruslast und immunologischem Ausgangsstatus, sowie zwischen Ausgangsviruslast und der Anzahl der verabreichten Medikamente, wurde nach Kendall-Tau-b berechnet. Die zweiseitige Signifikanz einer gegenseitigen Abhängigkeit von Ausgangsviruslast und der Frage Erst- oder Folgetherapie wurde nach Mann-Whitney ermittelt.

Auswirkung der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente

Für die Prüfung, ob unterschiedlich viele Medikamente zu signifikant unterschiedlichen Viruslastsenkungen führen, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-Test für zwei unabhängige Stichproben herangezogen, da bei Überprüfung der Grundgesamtheit diese das für den T-Test notwendige Kriterium der Normalverteilung nicht hinreichend erfüllte (vorherige Prüfung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test). Verglichen wurden jeweils hinsichtlich der Anzahl der Medikamente benachbarte Gruppen. Nachdem die Untersuchung getrennt nach Medikamentenzahlen durchgeführt wurde, wurden Mono- und Zweifachtherapien zur Kategorie „konventionelle Therapien“, Dreifach- bis Fünffachtherapien zu „hochaktive Therapien“ zusammengefasst, zwischen diesen Kategorien die Viruslastsenkung verglichen und mittels oben genannten Tests die zweiseitige Signifikanz des Unterschieds der Viruslasten beurteilt.

Zusätzlich wurde die Korrelation zwischen der Anzahl der Medikamente und der Senkung der Viruslast bestimmt. Aufgrund der nicht hinreichenden Normalverteilung beider Variablen wurde das Verfahren nach Kendall-Tau-b gewählt. Ermittelt wurde neben den Korrelationen die einseitige Signifikanz.

Unter den gleichen Gesichtspunkten wurde untersucht, bei wie vielen Therapien die Viruslast unter die Nachweisgrenze (bzw. unter 500 copies/ml) gesenkt werden konnte. Dieses Ereignis war so definiert, dass in einem Therapieverlauf zu Beginn die Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze lag und anschließend bei mindestens einer Messung innerhalb des ersten Quartals unter die Nachweisgrenze bzw. unter 500 copies/ml fiel. Zur Überprüfung, ob dieser Effekt bei unterschiedlich vielen Medikamenten zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen führt, wurden im Vergleich jeweils zweier Medikamentenzahlen die einseitigen Signifikanzen mit Hilfe des Vierfelder-Chi-Quadrat-Tests bestimmt. Falls ein Wert der resultierenden Vierfeldertafel unter fünf lag, wurde alternativ der in diesem Fall exaktere Fisher-Yates-Test eingesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass bei Ersttherapien signifikant weniger Medikamente verabreicht wurden als bei Folgetherapien, wurden alle Untersuchungen zusätzlich getrennt nach Erst- und Folgetherapien durchgeführt.

Auswirkung von Erst- und Folgetherapien

In analoger Weise wurde überprüft, inwiefern sich der virologische Effekt der antiretroviralen Therapien bei therapienaiven Patienten und solchen, die schon zuvor eine antiretrovirale Therapie erhalten hatten, unterscheidet.

Auch diese Untersuchung wurde aufgrund der Tatsache, dass bei Ersttherapien signifikant weniger Medikamente verabreicht wurden als bei Folgetherapien, stratifiziert durchgeführt, jeweils für Mono- bis Vierfachtherapien (Fünffachtherapien wurden nur als Folgetherapien verabreicht). Auch hier wurde für die Analyse der logarithmischen Viruslastsenkung wieder der Wilcoxon-Test, für die Analyse des Anteils der Viruslastsenkungen unter die Nachweisgrenze der Chi-Quadrat- bzw. Fisher-Yates-Test eingesetzt und damit die einseitigen Signifikanzen bestimmt.

Auswirkung der immunologischen Ausgangssituation

Um den Zusammenhang zwischen der immunologischen Ausgangssituation und der durchschnittlichen logarithmischen Viruslastsenkung innerhalb des ersten Quartals zu bestimmen, wurde der Korrelationskoeffizient zwischen diesen beiden Variablen berechnet und die (einseitige) Signifikanz dafür bestimmt, dass die Korrelation kleiner als null ist. Der Korrelationskoeffizient wurde nach Kendall-Tau-b bestimmt, da der Korrelationskoeffizient nach Pearson für die Signifikanzprüfung normalverteilte Variablen voraussetzt und diese Voraussetzung, wie oben angeführt, nicht gegeben war.

Aufgrund der gegenseitigen Abhängigkeit der initialen Helferzellzahlen von der Anzahl der Medikamente einerseits und der Zugehörigkeit zu Erst- oder Folgetherapien andererseits wurden die Untersuchungen zusätzlich getrennt nach konventionellen und hochaktiven Therapien bzw. Erst- oder Folgetherapien durchgeführt.

3.4.3 Tiefpunktanalyse

Eine letzte Untersuchung im Zusammenhang mit den virologischen Effekten der antiretroviralen Therapie ist die „Tiefpunktanalyse“. Hierbei wurde für verschiedene Therapieregime ermittelt,

um welchen Faktor die Viruslast im Laufe eines Therapieregimes maximal absank und nach welcher Zeit dieses Minimum, der „Tiefpunkt“, erreicht ist. Auch in diese Untersuchung gingen die vor dem 01.01.1997 verordneten Therapien mit ein.

Die Tiefpunkte im Rahmen dieser Analyse mussten vier Kriterien erfüllen:

- Für den Zeitpunkt des Therapiebeginns musste das Ergebnis einer Viruslastmessung vorliegen,
- zu Beginn der Therapie musste die Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze liegen,
- nach Therapieumstellung bzw. Therapiebeginn musste es zu einem *initialen* Viruslastabfall kommen und
- es musste entweder eine endgültige Senkung oder ein Wiederanstieg der Viruslast erkennbar sein (dies ist notwendig zur Festsetzung des Tiefpunktes). Sank im Laufe einer Therapie die Viruslast unter die technisch bedingte Nachweisgrenze (in diesem Fall wird *nicht* 500 copies/ml als generelle Nachweisgrenze angenommen), so galt der Tiefpunkt ebenfalls als erreicht.

Neben der Viruslastsenkung wurde hierbei auch untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den untersuchten Einflussfaktoren und der Zeit bis zum Erreichen des Tiefpunktes besteht. Zu beachten ist hierbei jedoch das grobe Zeitraster: Wie unten zu sehen sein wird, lag die durchschnittliche Besuchsfrequenz seit dem 1. Januar 1997 bei einem Besuch in 51 Tagen.

Faktorenanalyse

Analog zum in Kapitel 3.4.2 beschriebenen Vorgehen wurde auch im Rahmen der Tiefpunktanalyse die gegenseitigen Abhängigkeiten der Einflussfaktoren untersucht. Ebenso wie dort wurden folgende Faktoren untersucht:

- Die Anzahl der simultan verabreichten Medikamente,
- Erst- und Folgetherapien und
- die immunologische Ausgangssituation.

Auch hier wurde das Maß der linearen Abhängigkeit der Medikamentenzahl und der CD4⁺-Zellzahl zu Beginn mittels des Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau-b bestimmt, ein möglicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der Medikamente bzw. der Ausgangshelferzellzahlen und der Frage, ob es sich um eine Erst- oder Folgetherapie handelte, wurde durch den Mann-Whitney-Test ermittelt (zweiseitige Signifikanz).

Aufgrund der hierbei gefundenen Zusammenhänge wurde die Viruslastveränderung in Abhängigkeit von folgenden Faktoren untersucht:

- Die Anzahl der simultan verabreichten Medikamente bzw. konventionelle oder hochaktive Therapieschemata, dies sowohl insgesamt betrachtet als auch nach Erst- und Folgetherapien stratifiziert,
- Erst- oder Folgetherapien und
- die immunologische Ausgangssituation.

Zusätzlich wurde wiederum die Korrelation zwischen Ausgangsviruslast und immunologischen Ausgangsstatus, sowie zwischen Ausgangsviruslast und der Anzahl der verabreichten Medikamente, nach Kendall-Tau-b berechnet.

Bei der Ermittlung der (zweiseitigen) Signifikanz einer gegenseitigen Abhängigkeit von Ausgangsviruslast und der Frage, ob es sich um eine Erst- oder Folgetherapie handelt, wurde auch hier der Mann-Whitney-Test angewandt.

Auswirkung der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente

Diese Untersuchung wurde für den Vergleich der Viruslasttiefpunkte nach den gleichen Prinzipien durchgeführt, wie zuvor der Vergleich der Viruslastsenkungen zum ersten Quartal. Der Vergleich der Viruslastsenkung nach der Anzahl der Medikamente erfolgte nach Mann-Whitney, die Korrelation zwischen der Anzahl der Medikamente und der Senkung der Viruslast nach Kendall-Tau-b (einseitige Signifikanz).

Beim Vergleich des Anteils der Therapien, in denen die Viruslast unterhalb die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte, kam zur Berechnung der einseitigen Signifikanz wiederum der Vierfelder-Chi-Quadrat-Test zum Einsatz, falls ein Wert der resultierenden Vierfeldertafel unter fünf lag alternativ der Fisher-Yates-Test. Die Untersuchung wurde wiederum zusätzlich getrennt nach Erst- und Folgetherapien durchgeführt.

Neben der Viruslastdifferenz wurde auch der Zeitraum bis zum Erreichen des Tiefpunktes untersucht. Hierzu wurden sowohl die Unterschiede in der Zeit bis zum Tiefpunkt zwischen benachbarten Medikamentenzahlen sowie deren (zweiseitige) Signifikanz untersucht als auch die Korrelation nach Kendall-Tau-b bestimmt. Die Bestimmung der Korrelation wurde ergänzt durch die Errechnung der (zweiseitigen) Signifikanz dafür, dass die Korrelation ungleich null ist.

Auswirkung von Erst- und Folgetherapien

Der Unterschied in der (logarithmischen) Viruslastsenkung bei Erst- vs. Folgetherapien wurde mit dem Wilcoxon-Test bestimmt, für die Analyse des Anteils der Viruslastsenkungen unter die Nachweisgrenze wurde der Chi-Quadrat- bzw. Fisher-Yates-Test eingesetzt und damit die einseitigen Signifikanzen berechnet. Auch hier wurde wieder nach Medikamentenzahlen stratifiziert.

Ebenfalls nach Wilcoxon wurde untersucht, ob es einen signifikanten Unterschied der Zeiträume bis zum Erreichen des Tiefpunktes bei Erst- und Folgetherapien gibt.

Auswirkung der immunologischen Ausgangssituation

Ebenso wie bei der Analyse der Viruslastveränderungen zwischen Beginn und erstem Quartal wurde auch bei der Tiefpunktanalyse zunächst die Korrelation zwischen der immunologischen Ausgangssituation und der durchschnittlichen logarithmischen Viruslastsenkung bis zum Tiefpunkt nach Kendall-Tau-b bestimmt, dazu die einseitige Signifikanz dafür, dass die Korrelation kleiner als null ist. Nach dem gleichen Prinzip wurde die Korrelation zwischen der immunologischen Ausgangssituation und dem Zeitraum bis zum Erreichen des Tiefpunktes ermittelt.

Auch diese Untersuchungen wurden getrennt nach Medikamentenzahlen durchgeführt. Eine Unterteilung in Erst- und Folgetherapien unterblieb, da die Faktorenanalyse zeigte, dass dieser Faktor in keinem nennenswerten Zusammenhang mit der immunologischen Ausgangssituation stand.

Abschließend wurde auch hier wieder die Zeit bis zum Erreichen des Tiefpunktes betrachtet. Hierzu wurde die Korrelation nach Kendall-Tau-b zwischen der Helferzellzahl zu Beginn und der Zeitspanne zwischen Beginn und Tiefpunkt errechnet und die (zweiseitige) Signifikanz der Hypothese bestimmt, dass diese Korrelation ungleich null ist.

3.5 Immunologische Effekte der antiretroviralen Therapie

3.5.1 *Immunologischer Status bei Ersterfassung, zu Therapiebeginn und am Ende des Beobachtungszeitraums*

Analog zu den virologischen Untersuchungen wurde auch bei den immunologischen Untersuchungen als erster Überblick die Veränderungen der Helferzellzahlen zwischen Erstvorstellung, Therapiebeginn und letzter Untersuchung ermittelt.

Zur Auswahl der Auswertungsmethode wurde, ebenso wie bei der Analyse des virologischen Status, zunächst mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft, ob die Helferzellzahlen mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ($p \geq 0,2$) normalverteilt sind. Da dies nicht zutraf, wurden auch hier die Helferzellzahlen mit einem nicht-parametrischen Test für verbundene Stichproben, dem Wilcoxon-Test, jeweils paarweise untersucht. Verglichen wurden die Helferzellzahlen bei Erstuntersuchung gegen die bei Therapiebeginn und die Helferzellzahlen bei Therapiebeginn gegen die bei der letzten Untersuchung im Beobachtungszeitraum. Dazu wurde die zweiseitige Signifikanz für eine gerichtete Veränderung der Werte ermittelt. Ergänzend wurde die mittlere Differenz der Helferzellzahlen zwischen den jeweiligen Zeitpunkten bestimmt.

3.5.2 *Veränderung der Helferzellzahlen unter antiretroviraler Therapie*

Ebenso wie in Kapitel 3.4.2 wurden auch bei den folgenden Untersuchungen für die Patienten, die nach dem 01.01.1997 in Behandlung waren, alle Therapien einbezogen, also auch die, die vor diesem Datum verordnet worden waren. Der Grund hierfür ist auch hier, für den statistischen Vergleich eine hinreichende Anzahl von Daten zu Mono- und Zweifachtherapien zu erhalten; solche wurden nach dem 01.01.1997 zunehmend seltener verordnet.

Zeitlicher Verlauf

Analog zu den virologischen Untersuchungen wurde auch für die immunologischen Parameter untersucht, in welchem Zeitraum nach Beginn einer Therapie signifikante Veränderungen feststellbar sind, sowohl im Verlauf über die ersten vier Monate als auch quartalsweise innerhalb der ersten 21 Monate. Hierbei wurden wiederum Paare von Helferzellzahlen zu zwei benachbarten Zeitpunkten innerhalb der gleichen Therapieverläufe verglichen. Für ein bestimmtes

Quartal wurde das arithmetische Mittel aller bei einem Patienten innerhalb dieses Quartals ermittelten Helferzellzahlen herangezogen.

Da die Helferzellzahlen nicht hinreichend normalverteilt sind, wurde auch hier der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben gewählt.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung erschien es - ebenso wie bei den Untersuchungen zu den virologischen Effekten - vertretbar, in den folgenden Analysen jeweils die Helferzellzahl zu Beginn mit den durchschnittlichen Helferzellzahlen innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn zu vergleichen. Dadurch waren mehr Werte verfügbar als bei einem Vergleich zwischen Beginn und erstem Monat. Hierdurch fließt auch hier der Aspekt der Wirksamkeit über die ersten drei Monate mit ein.

Auswirkung der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente

Um den Einfluss der Anzahl der verabreichten Medikamente auf die Helferzellzahlen zu überprüfen, wurde aufgrund der nicht hinreichend normalverteilten Helferzellzahlen der nicht-parametrische Mann-Whitney-Test für zwei unabhängige Stichproben herangezogen (vorherige Prüfung auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests). Die Medikamentenzahlen wurden in die Gruppen „konventionelle Therapien“ und „hochaktive Therapien“ zusammengefasst und überprüft, ob signifikante Unterschiede in der Veränderung der Helferzellzahlen zum erstem Quartal bestehen.

Anschließend erfolgte die Bestimmung der Korrelation zwischen der Anzahl der Medikamente und der Veränderung der Helferzellzahlen nach Kendall-Tau, daneben auch die Bestimmung der einseitigen Signifikanz.

Alle Untersuchungen wurden aufgrund der Tatsache, dass bei Ersttherapien signifikant weniger Medikamente verabreicht wurden als bei Folgetherapien, zusätzlich getrennt nach Erst- und Folgetherapien durchgeführt.

Auswirkung von Erst- und Folgetherapien

Auch die Überprüfung der Unterschiede der immunologischen Therapieeffekten bei therapie-naiven Patienten im Gegensatz zu solchen, die schon zuvor eine antiretrovirale Therapie erhalten hatten, wurde nach Mann-Whitney durchgeführt. Da bei Ersttherapien signifikant weniger

Medikamente verabreicht wurden als bei Folgetherapien, wurde zusätzlich zur Gesamtanalyse nach Mono- bis Vierfachtherapien stratifiziert (Fünffachtherapien wurden nur als Folgetherapien verabreicht).

3.6 Klinische Effekte der antiretroviralen Therapie

Die Untersuchungen zu den klinischen Effekten erfolgte auf der Grundlage der in der epidemiologischen Datenbank gesammelten Informationen zu opportunistischen Erkrankungen, AIDS-definierenden Ereignissen und Todesfällen.

Zum Vergleich der Zeit vor und nach Einführung der HAART wurde die Anzahl klinischer Ereignisse bis Dezember 1996 und ab Januar 1997 bestimmt. Der Jahreswechsel 1996/97 dient dabei als behelfsmäßige „Grenzlinie“. Saquinavir wurde zwar bei Versagen konventioneller Therapien schon seit Anfang 1996 eingesetzt, aber im Rahmen von Ersttherapien hielten die Proteasehemmer erst ab dem zweiten Halbjahr 1996 Einzug.

Für die Zeit vor und nach dem Jahreswechsel 1996/97 wurde zunächst die Anzahl der opportunistischen Infektionen, darunter nochmals gesondert die Anzahl der AIDS-definierenden Erkrankungen, ermittelt. Weiterer Gegenstand der Untersuchungen war die Anzahl der neu aufgetretenen Progressionen zum Stadium AIDS und die Anzahl der Todesfälle. Die AIDS-definierenden Erkrankungen und die Krankheitsprogressionen wurde zusätzlich dahingehend aufgegliedert, ob sie in Anwesenheit oder in Abwesenheit einer antiretroviralen Therapie auftraten.

Zum orientierenden Vergleich der klinischen Effekte vor und nach Einführung der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie wurde die Anzahl von opportunistischen Erkrankungen, Progressionen zum Stadium AIDS und Todesfällen auf jeweils 100 Patientenjahre umgerechnet und die entsprechenden Ergebnisse bis Ende 1996 mit den Ergebnissen von Januar 1997 bis Juni 1998 verglichen. Um die Signifikanz der Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen zu ermitteln, wurde für jeden Patienten jeder Monat getrennt danach überprüft, ob darin eine opportunistische Erkrankung, eine Progression zum Stadium AIDS oder ein Todesfall auftrat. Anschließend wurden die Patientenmonate bis Dezember 1996 mit denen ab Januar 1997 verglichen und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests die zweiseitige Signifikanz der Unterschiede bezüglich jedes dieser drei Ereignisse ermittelt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Beobachtungszeitraum und Gesamterfassungsdauer

In der Leber- und Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg stellten sich während des in dieser Studie erfassten Zeitraums von Januar 1997 bis Juni 1998 insgesamt 144 Patienten mit einer HIV-Infektion vor. Die Erfassungsdauer all dieser Patienten zusammengerechnet betrug 55810 Tage, den statistischen Untersuchungen liegt also eine Gesamterfassung von 152,8 Patientenjahren zugrunde. Die mediane Erfassungsdauer lag bei 519 Tagen, der Mittelwert bei 388 Tagen. Die Diskrepanz zwischen Median und Mittelwert erklärt sich dadurch, dass relativ viele über den gesamten Zeitraum der Erhebung (=545 Tage) in Behandlung waren, es dagegen aber nur wenige Patienten mit kurzen Erfassungszeiträumen gab.

66 Patienten (=46%) wurden über den gesamten erfassten Zeitraum (01.01.1996 bis 30.06.1998, also 545 Tage) betreut. Kurze Erfassungszeiträume (weniger als 100 Tage) kamen relativ selten vor, insgesamt bei 19 Patienten (=13%). Von den erfassten Patienten schieden bis zum 30.06.1998 24 (=17%) aus der ambulanten Betreuung aus, darunter neun Patienten, die verstarben. Hieraus ergibt sich eine nicht todesbedingte Abbruchrate von 9,8 Patienten in 100 Patientenjahren.

4.2 Das Patientenkollektiv: Epidemiologische Struktur der Gesamtgruppe und Ausgangssituation der neu erfassten Patienten

4.2.1 *Das Gesamtkollektiv*

Im Rahmen des hiesigen Ambulanzbetriebes waren von Januar 1997 bis Juni 1998 insgesamt 144 HIV-Patienten in Betreuung, davon 93 Männer und 51 Frauen (Verhältnis Männer:Frauen = 1,8:1). In diesem Zeitraum fanden 1038 Patientenbesuche aufgrund einer HIV-Infektion statt. Zum Vergleich: Unter den beim Robert Koch-Institut bis zum 1. Quartal 1998 eingegangenen Meldungen über positive HIV-Bestätigungsteste waren 58565 Männer und 14111 Frauen (Verhältnis = 4,2:1).⁷²

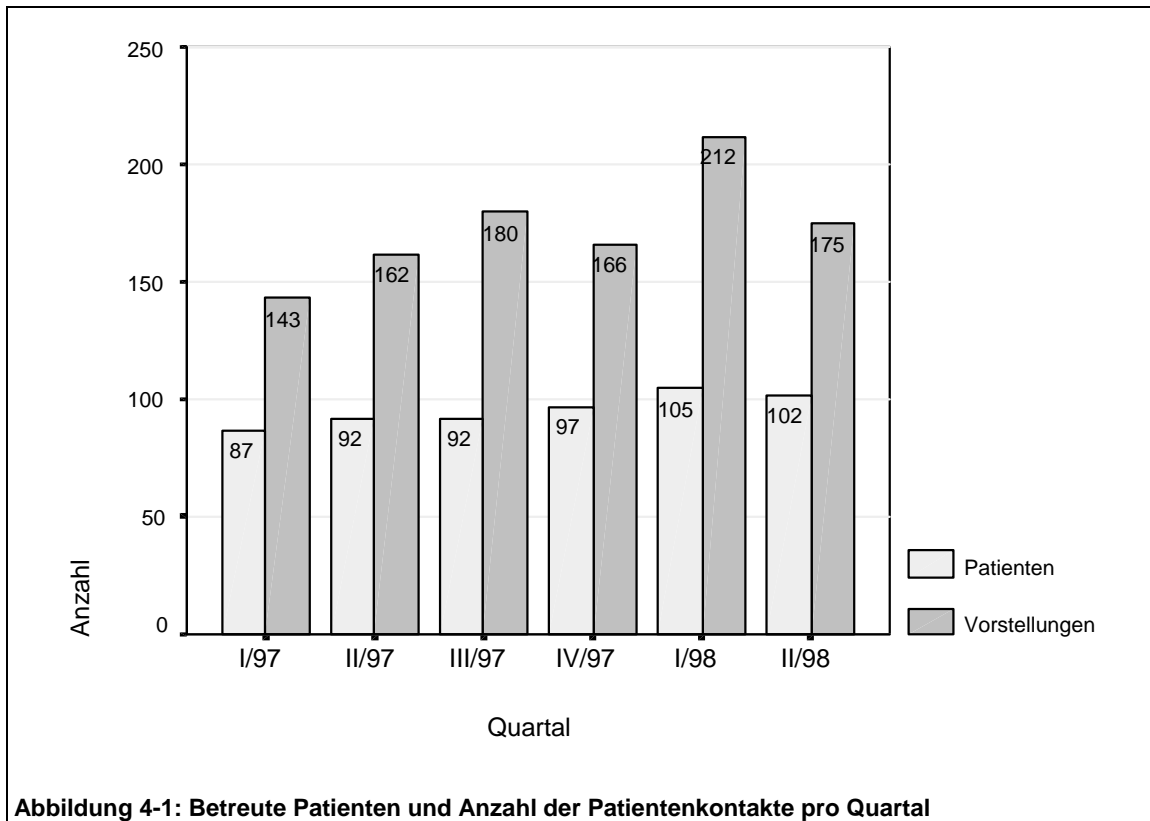
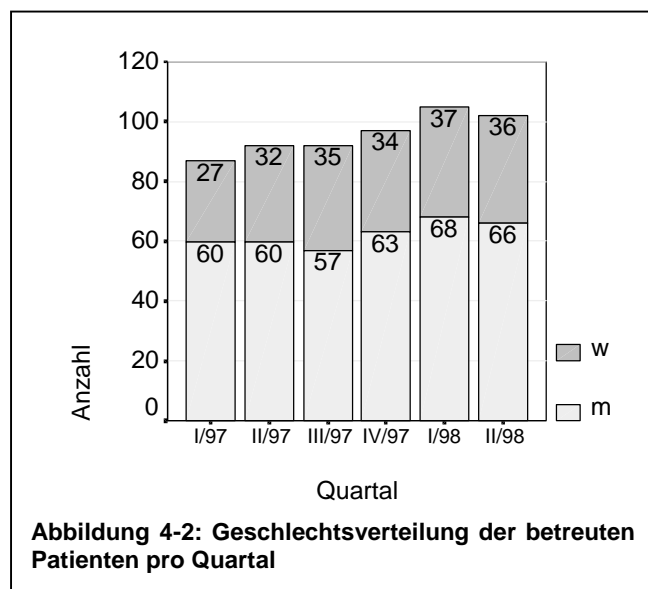
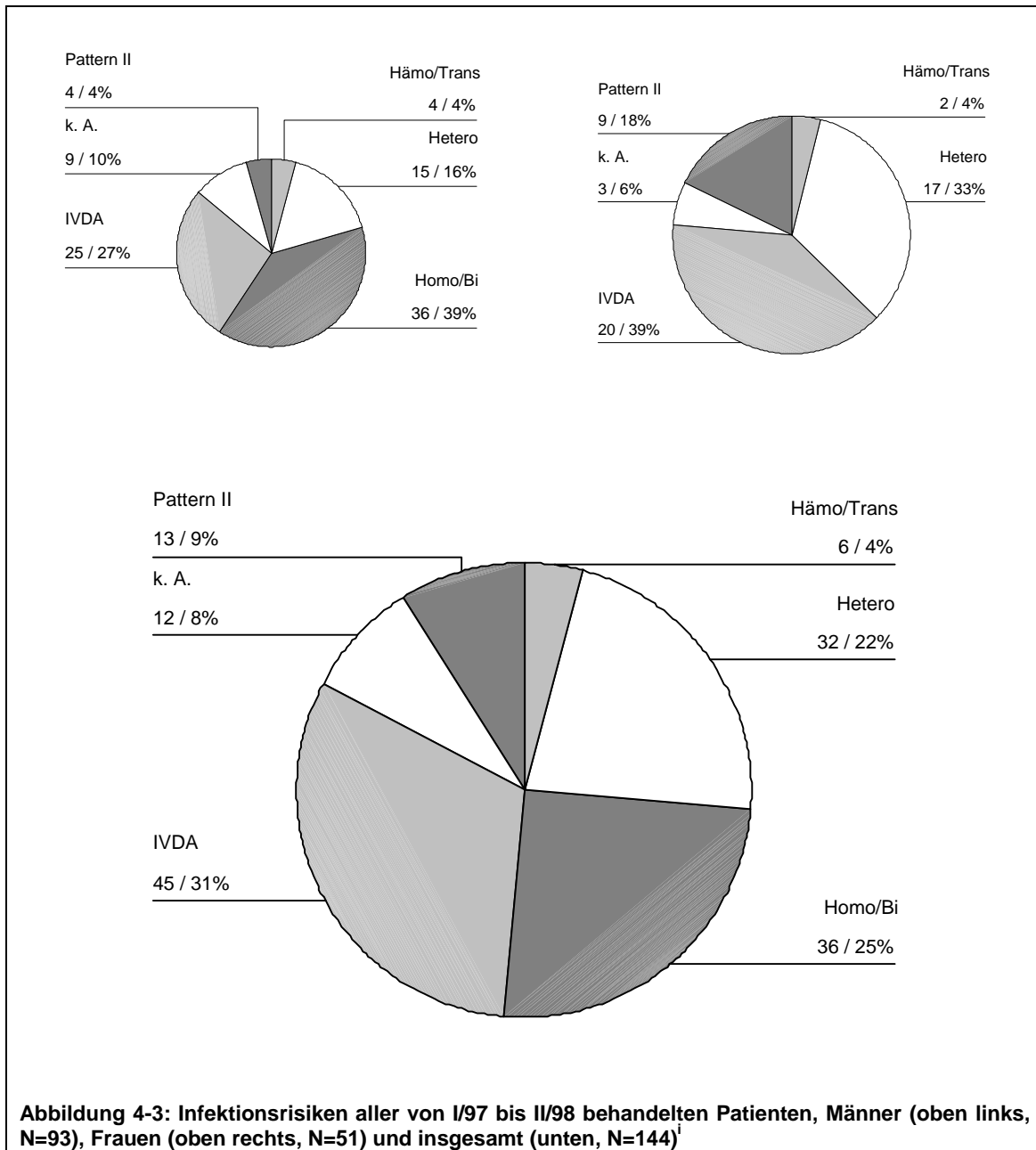


Abbildung 4-1 stellt für die untersuchten Quartale dar, wie viele verschiedene Patienten sich im Rahmen wie vieler Patientenkontakte vorstellten. Die Geschlechtsverteilung ist in Abbildung 4-2 veranschaulicht. Es fällt ein tendenzieller Anstieg der Anzahl der behandelten Patienten auf.

Die Anzahl der Besuche pro Patient lag bei ca. 1,8 Besuche pro Patient und Quartal, im Schnitt ein Besuch alle 51 Tage. Hierbei gab es allerdings eine erhebliche Streuung: Manche Patienten stellten sich monatlich oder sogar öfter vor, während andere nur einmal pro Quartal erschienen.



In Abbildung 4-3 sind die Infektionsrisiken der betreuten Patienten aufgeschlüsselt, in den kleinen Diagrammen jeweils für Männer und Frauen, im großen Diagramm als Ganzes.



Die Sterblichkeit belief sich auf neun Patienten in 18 Monaten.

ⁱ „Hämö/Trans“: Hämophile oder Empfänger von Bluttransfusionen oder Blutprodukten; „Hetero“: Heterosexuelle Kontakte; „Homo/Bi“: Homo- oder bisexuelle Männer; „IVDA“: i.v. Drogenabhängige; „k.A.“: keine Angaben; „Pattern II“: Patienten aus Endemiegebieten

4.2.2 Seit 1. Januar 1997 neu erfasste Patienten

Im beobachteten Zeitraum stellten sich 47 Personen mit einer HIV-Infektion zum ersten Mal vor, davon 29 Männer und 18 Frauen (Verhältnis = 1,6:1). Zum Vergleich: Vom 1. Quartal 1997 bis zum 1. Quartal 1998 waren unter den dem RKI gemeldeten positiven HIV-Bestätigungstests 3489 Männer und 1071 Frauen (Verhältnis = 3,3:1).⁷² Die Verteilung über die Quartale zeigt Abbildung 4-4. Die Anzahl der neu erfassten Patienten lag zwischen sieben und neun pro Quartal, ohne klare Tendenz über die erfassten Quartale.

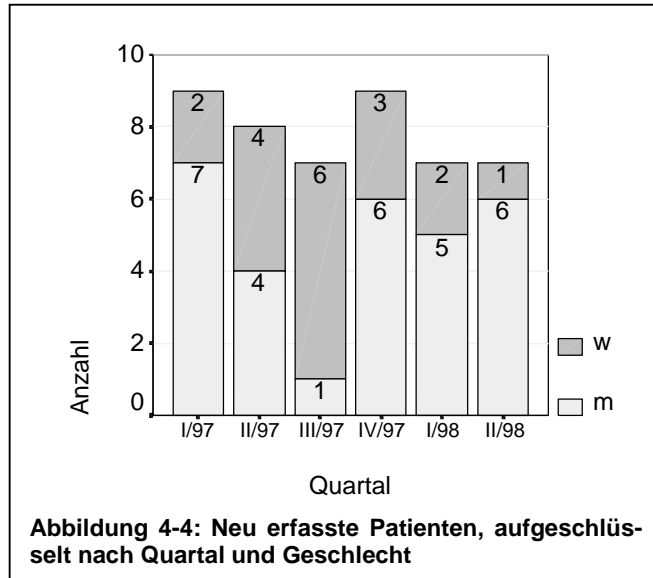


Abbildung 4-4: Neu erfasste Patienten, aufgeschlüsselt nach Quartal und Geschlecht

Die Altersverteilung der neu erfassten Patienten entspricht, wie Abbildung 4-5 zeigt, etwa der Verteilung im Bundesdurchschnitt. Zum Vergleich sind in diesem Diagramm die Daten aus Würzburg den Daten des Robert Koch-Institutes (kumulierte Daten seit Beginn der Erfassung) gegenübergestellt (Werte in Prozent).⁷² Bei all diesen Untersuchungen sind die geringen Fallzahlen in dem Würzburger Kollektiv zu beachten (N=47).

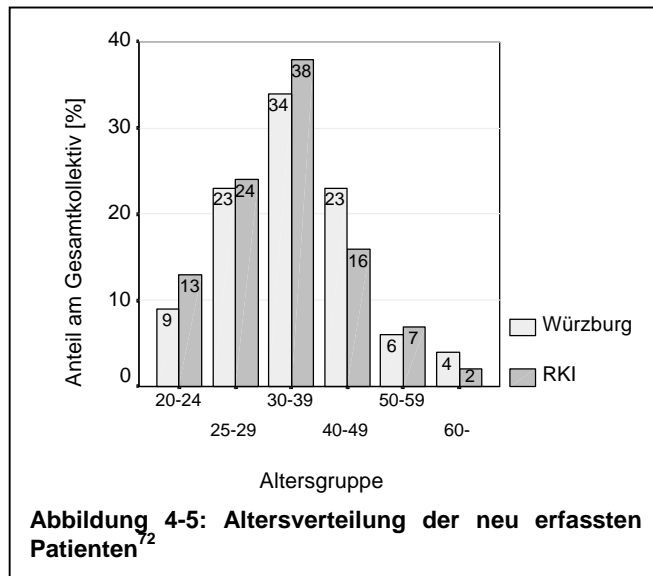
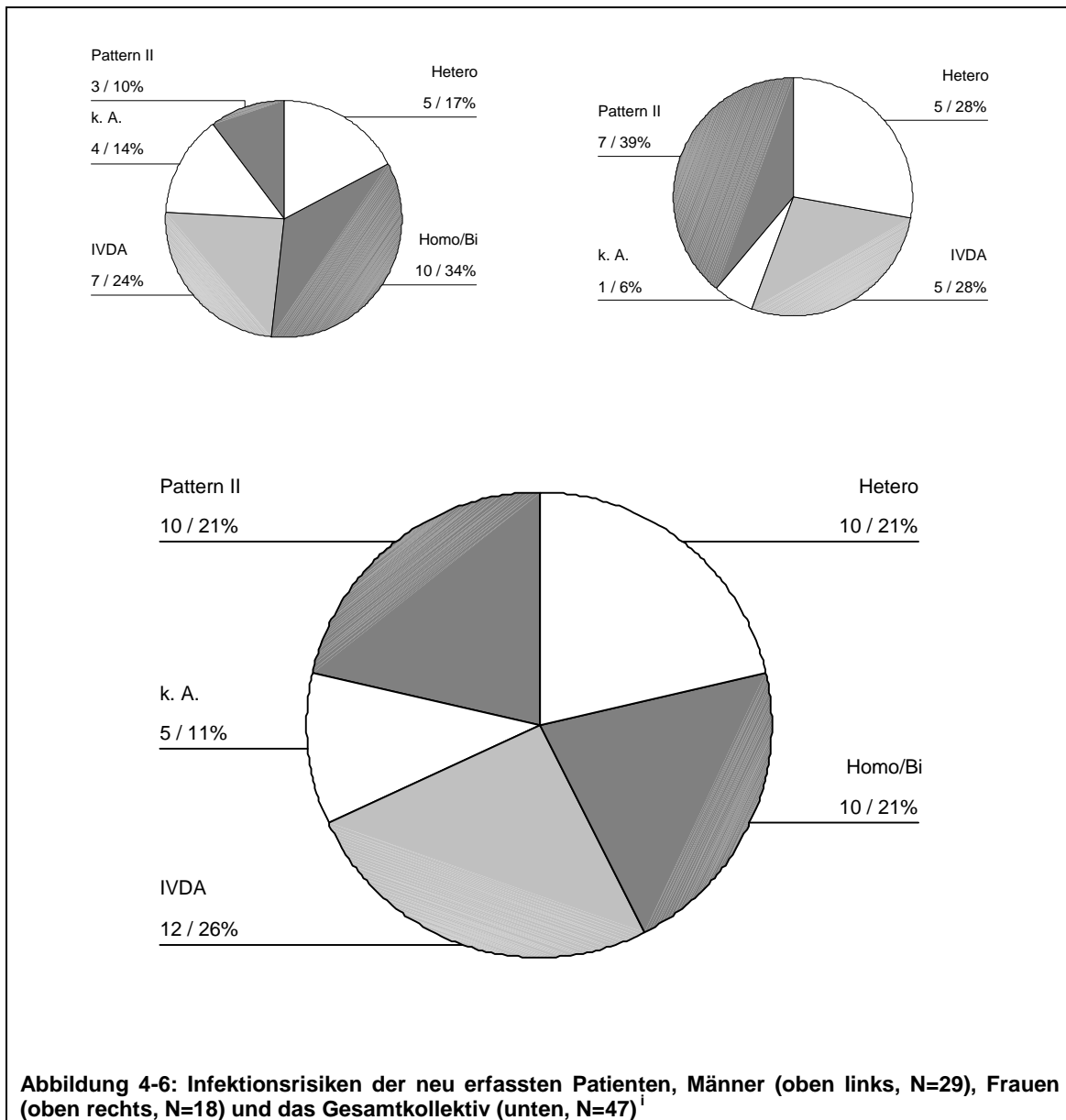


Abbildung 4-5: Altersverteilung der neu erfassten Patienten⁷²

Abbildung 4-6 zeigt die Aufschlüsselung der neu erfassten Patienten nach Risikogruppen (prozentuale Werte), wiederum jeweils für Männer, Frauen und das Gesamtkollektiv. Im Vergleich mit Abbildung 4-3 ergibt sich, dass im beobachteten Zeitraum keine neuen Patienten aufgenommen wurden, die sich über Blutprodukte infizierte hatten. 10 der 13 Patienten, die aus „Pattern II“-Ländern stammen, wurden im Beobachtungszeitraum neu aufgenommen. Der An-

teil der Patienten, die sich im Rahmen eines Drogenkonsums durch kontaminierte Nadeln infiziert haben, war bei den neu aufgenommenen Patienten etwas geringer als im Gesamtkollektiv.



In Tabelle 4-1 sind die prozentualen Werte den Daten des Robert Koch-Institutes gegenübergestellt (dort Erfassungszeitraum von April 1997 bis März 1998). Dabei zeigt sich, dass bei den Daten des RKI bei mehr als der Hälfte der dort eingegangenen Meldungen keine Angaben zum

ⁱ Bei zwei Patientinnen wurden als Infektionsmodus mögliche Zweitrisiken angegeben: Einmal bei Erstrisiko „IVDA“ Zweitrisiko „Hämo/Trans“, einmal bei Erstrisiko „Pattern II“ Zweitrisiko „Hämo/Trans“

Infektionsrisiko gemacht wurden. Nach Ausschluss der Patienten ohne Angabe des Infektionsrisikos ergeben sich die Werte in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-1: Prozentuale Verteilung der Infektionsrisiken bei neu erfassten Patienten: Vergleich Infektionsambulanz Uni Würzburg (1/97 bis 6/98) mit den bundesweiten Daten des Robert Koch-Instituts (4/97 bis 3/98)⁷²

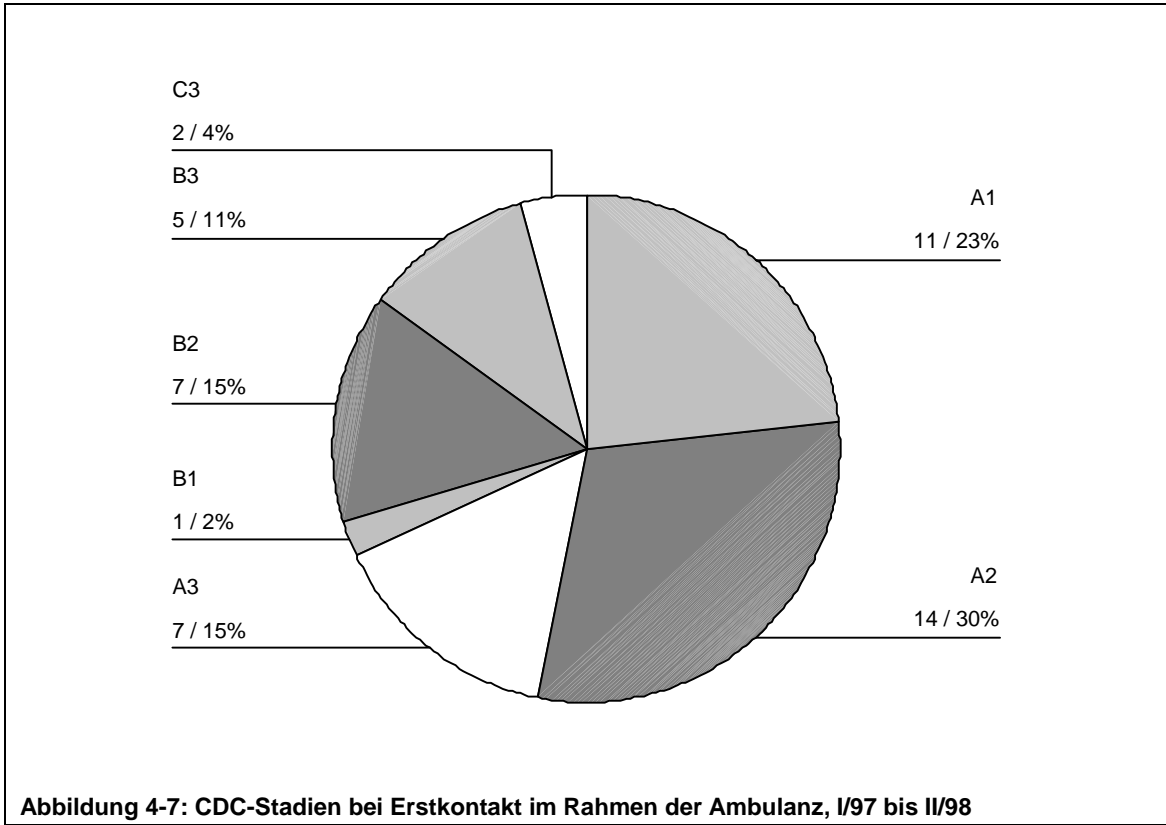
Infektionsrisiko	Würzburg			RKI		
	m	w	<i>insges.</i>	m	w	<i>insges.</i>
Homo/Bi	34	*	21	29,5	*	19,4
IVDA	24	28	26	8,3	14	8,1 ⁱ
Hetero	17	28	21	4,9	19,9	6,6
Pattern II	10	39	21	*	*	10,4
k.A.	14	6	11	56,9	65,7	55,2 ⁱ
Hämo/Trans	0	0	0	0,4	0,5	0,3

Tabelle 4-2: Prozentuale Verteilung der Infektionsrisiken ohne Berücksichtigung der Eingänge ohne Risikoangabe

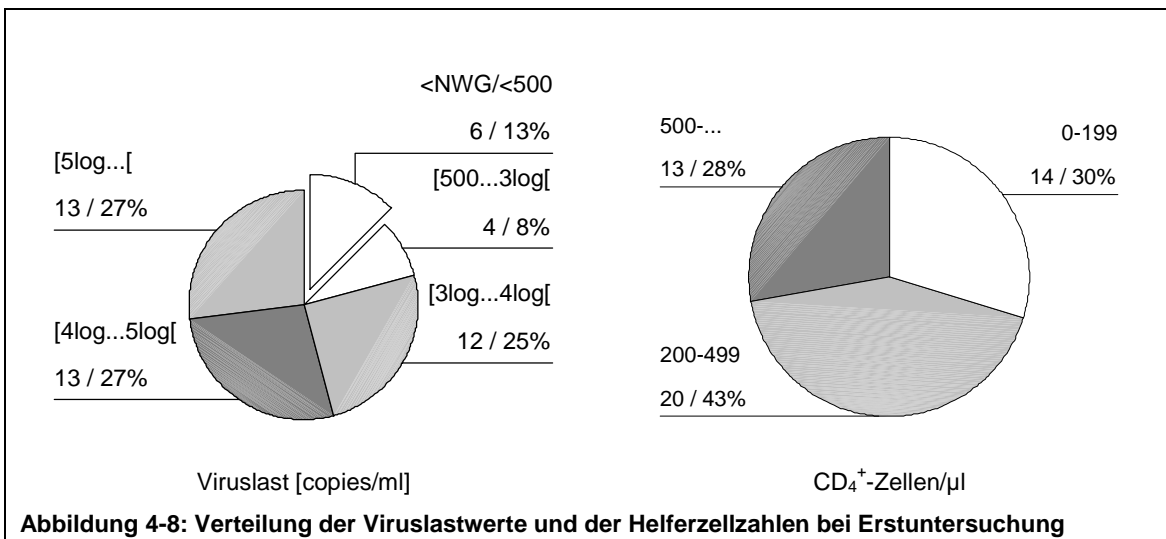
Infektionsrisiko	Würzburg			RKI		
	m	w	<i>insges.</i>	m	w	<i>insges.</i>
Homo/Bi	40	*	24	68,5	*	43,3
IVDA	28	29	29	19,3	40,7	18
Pattern II	12	41	24	*	*	23,1
Hetero	20	29	24	11,3	57,9	14,8
Hämo/Trans	0	0	0	0,9	1,4	0,7 ⁱ

In Abbildung 4-7 ist dargestellt, in welchen klinischen und immunologischen Stadien sich die Patienten bei der Erstuntersuchung befanden (CDC-Klassifikation). Hier ist auffallend, dass 68% der Patienten im asymptomatischen Stadium in Behandlung kamen, 25% in unauffälligem immunologischen Status.

ⁱ Die Tatsache, dass dieser Wert nicht zwischen den Werten für Männer und Frauen liegt, ergibt sich daraus, dass die Statistik des RKI einen hohen Anteil an Patienten ohne Geschlechtsangabe enthalten, der in die Berechnung des Gesamtwertes mit einfluss.

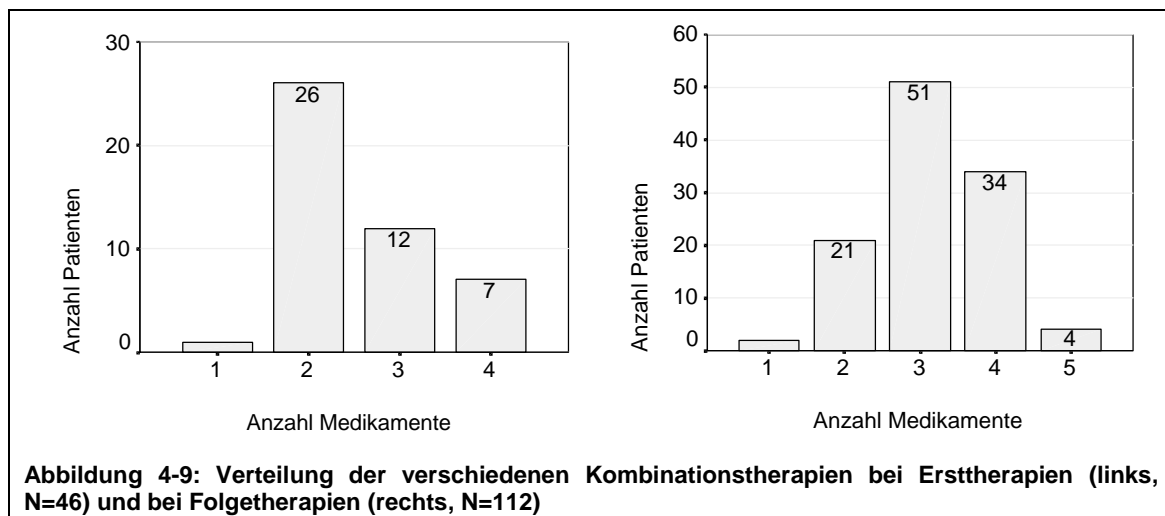


Die virologischen und immunologischen Daten bei der Erstaufnahme sind in Abbildung 4-8 dargestellt. Die Diskrepanz zwischen den in Abbildung 4-8 dargestellten Immunstatus von den in Abbildung 4-7 gezeigten CDC-Stadien erklärt sich dadurch, dass Abbildung 4-8 eine Momentaufnahme der Situation am Erstuntersuchungstermin widerspiegelt, während die Kategorisierung in Abbildung 4-7 aufgrund einer längeren Beobachtung festgesetzt wurde.

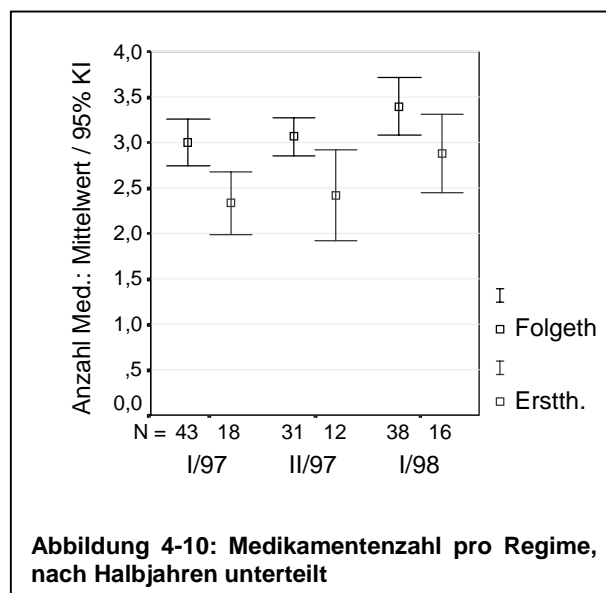


4.3 Charakterisierung der verabreichten Therapieregime

Beobachtet man alle neuverordneten Therapieregime, so zeigt sich, dass überwiegend Kombinationstherapien verordnet wurden; in drei Fällen fiel die Entscheidung zugunsten einer Monotherapie aus, davon einmal, weil die zuvor verabreichte Zweifachkombination nicht vertragen wurde. Die Verteilung von Monotherapien, Zweifach-, Dreifach-, Vierfach- und Fünffachkombinationen bei Ersttherapien und bei Folgetherapien ist in Abbildung 4-9 dargestellt.



Bei der Entwicklung der Medikamentenzahl über die Halbjahre I/1997, II/1997 und I/1998 ist sowohl für Erst- als auch für Folgetherapien ein kontinuierlicher, jedoch nicht-signifikanter Anstieg festzustellen. Bei den Ersttherapien stieg die durchschnittliche Medikamentenzahl von 2,3 über 2,42 auf 2,88 pro Regime, bei Folgetherapien von 3,00 Medikamenten über 3,06 Medikamente auf 3,39 Medikamente pro Regime (s. Abbildung 4-10).



1997 fielen erst 30% (9/30) der Ersttherapien unter die Kategorie „Hochaktive Antiretrovirale Therapie“, während es von Januar bis Juni 1998 bereits 63% (10/16) waren. Bei den Folgetherapien findet man 1997 bereits 78%

(58/74) hochaktive Therapieregime, zum ersten Halbjahr 1998 stieg dieser Anteil weiter an auf 82% (31/38).

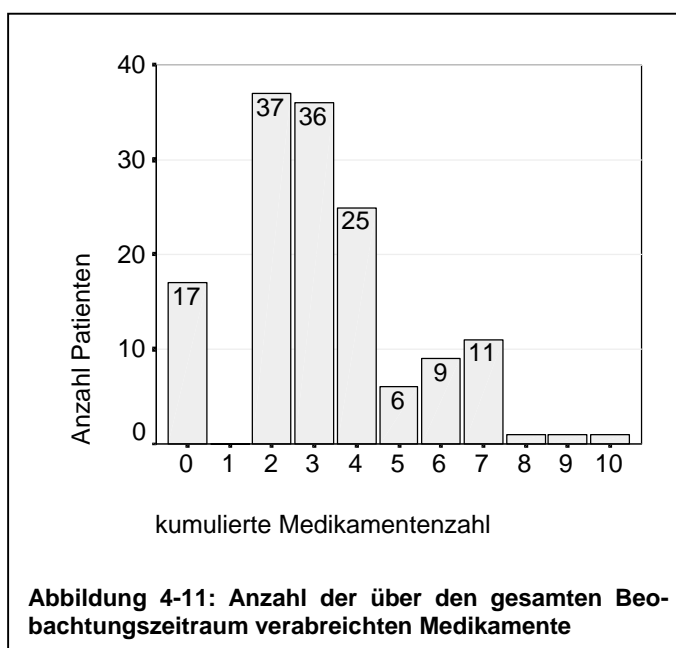
Aufgrund der Therapierichtlinien im Studienzeitraum, die zur kausalen Behandlung einer HIV-Infektion als Standard eine Kombinationstherapie unter Einschluss eines Proteasehemmers oder eines Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmers empfehlen, ist es von speziellem Interesse, wie oft diese Medikamente Bestandteil neuverordneter Therapien waren. Für die Ersttherapien von 1/97 bis 6/98 ist dies in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Anzahl von Ersttherapien, die Proteasehemmer oder Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer enthalten (insgesamt 46 Ersttherapien)

Medikament	PI				NNRTI
	SAQ	IDV	RIT	NFV	NVP
in ... Ersttherapien	13	3	5	4	1

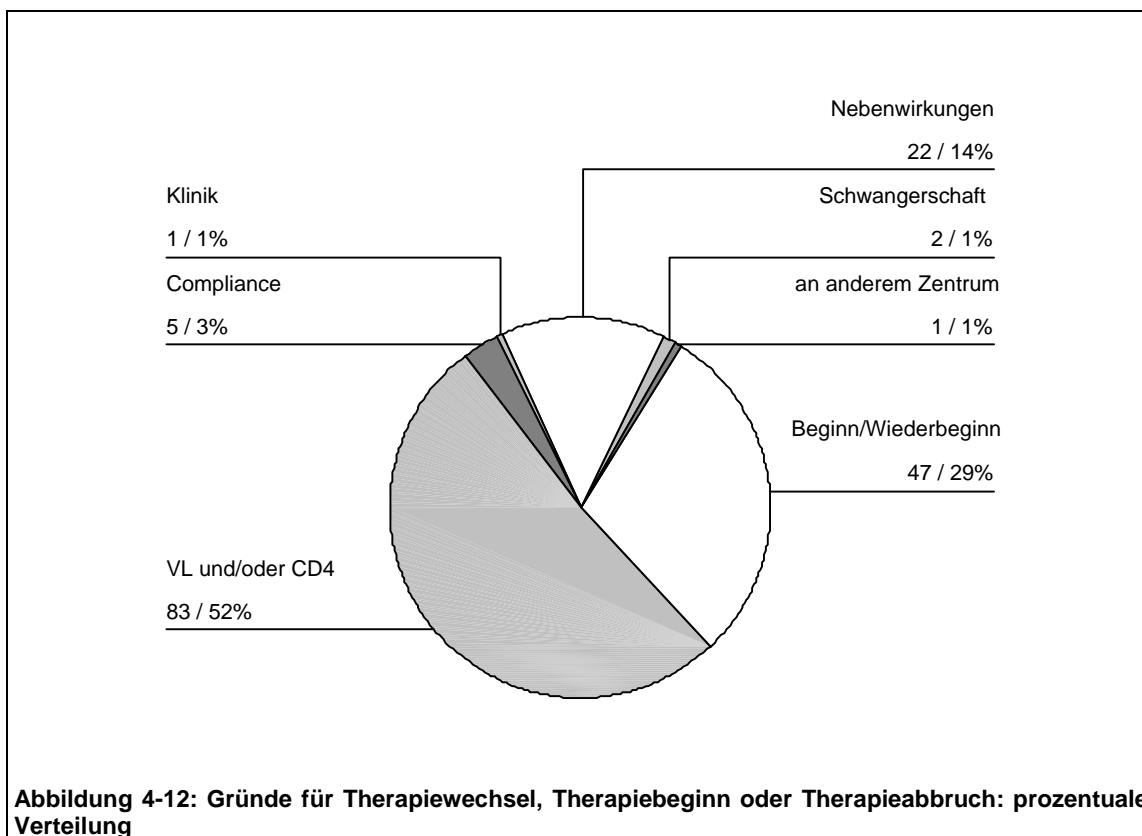
Insgesamt sind Medikamente dieser Wirkstoffklassen in 19 von 46 Ersttherapien enthalten, dies entspricht 41%; einige Kombinationen enthalten auch mehrere Medikamente dieser beiden Klassen.

Zur Abschätzung möglicher Resistenzen ist es von Interesse, wie viele verschiedene Medikamente ein Patient im Laufe des Beobachtungszeitraums erhalten hat. In Abbildung 4-11 ist aufgeschlüsselt, wie viele Patienten über ihren (je unterschiedlichen) Gesamtbeobachtungszeitraum wie viele unterschiedliche Wirkstoffe erhalten haben. Aufgrund der Seltenheit von Monotherapien gab es in dieser Zeit keinen einzigen Patienten, dem kumuliert nur ein einziges Medikament verabreicht worden wäre.



Untersucht man den Zusammenhang zwischen der kumulierten Zahl der Medikamente und der Länge des Beobachtungszeitraums, so ergibt sich erwartungsgemäß eine hochsignifikante Korrelation von $r=0.239$ ($p<0,001$).

Bei der Charakterisierung der verabreichten Therapieregime ist weiterhin von Interesse, wie oft und aus welchen Gründen ein bestehendes Regime geändert wurde. In dem beobachteten Zeitraum kam es innerhalb der 152,8 Patientenjahre zu 161 Therapieumstellungen, Therapiestarts oder Therapieabbrüchen; hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Häufigkeit von 1,05 Therapiewechseln, Therapieabbrüchen oder neu angesetzten Ersttherapien pro Patientenjahr. Abzüglich der neu begonnenen Therapien (N=47) ergibt sich eine Häufigkeit von 0,75 Therapieumstellungen oder -abbrüchen pro Patientenjahr, entsprechend einer Therapieumstellung in ungefähr 16 Monaten. Die häufigste Ursache für eine Therapieumstellung war eine Verschlechterung der virologischen und/oder immunologischen Parameter (unter Ausschluss der Neubeginne 72,8%), gefolgt von Unverträglichkeitsreaktionen (19,3%). Die prozentuale und absolute Aufschlüsselung der Ursachen, einschließlich der Neubeginne, zeigt Abbildung 4-12.



Zwei Therapiewechsel fanden aufgrund einer Schwangerschaft statt, dies betraf beides Mal die gleiche Patientin (einmal die Unterbrechung der Therapie zu Beginn der Schwangerschaft, dann der Neubeginn im zweiten Trimenon). Einmal wurde die Therapie in einem Zentrum außerhalb Würzburgs geändert, Therapieänderungen oder -abbrüche aufgrund von Complianceproblemen durch den Arzt oder auch durch den Patienten selbst traten fünfmal auf.

Zur Abschätzung, inwiefern die Dauer des Verbleibs bei einem bestimmten Therapieregime mit der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente zusammenhängt, zeigt Abbildung 4-13 eine Kaplan-Meier-Analyse des Verbleibs.

Tabelle 4-4 gibt ergänzend dazu die mediane Verbleibdauer in Abhängigkeit von der Anzahl der Medikamente wieder.

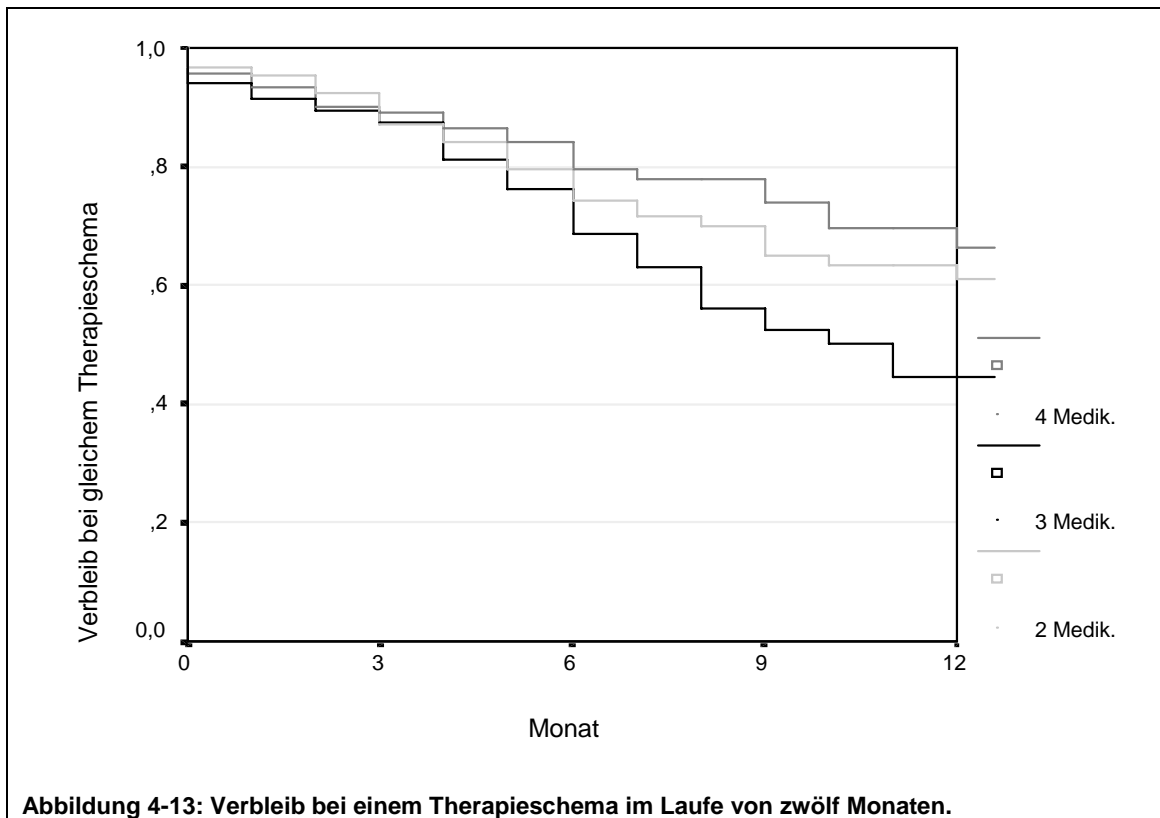


Tabelle 4-4: Mediane Verbleibdauer bei Therapieregimen, abhängig von der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente

Anzahl Medikamente	2	3	4	5
<i>N</i>	54	67	40	4
Median [Monate]	15	11	15	4

Im Vergleich der verschiedenen Therapien mittels des Mann-Whitney-Tests zeigt sich, dass die Unterschiede in der Verbleibdauer in keinem Paarvergleich signifikant sind.

4.4 Virologische Effekte der antiretroviralen Therapie

4.4.1 Virologischer Status bei Ersterfassung, zu Therapiebeginn und am Ende des Erfassungszeitraumes

Zur Übersicht über die Viruslastentwicklung ist in Abbildung 4-14 zunächst die Viruslastveränderung zwischen Erstuntersuchung, Therapiebeginn und der letzten Untersuchung im Beobachtungszeitraum wiedergegeben.

In Tabelle 4-5 finden sich die dazugehörigen numerischen Werte, dazu das Ergebnis der statistischen Auswertung nach Wilcoxon. Von Therapiebeginn zur letzten Untersuchung findet sich ein hochsignifikanter Abfall der Viruslast,

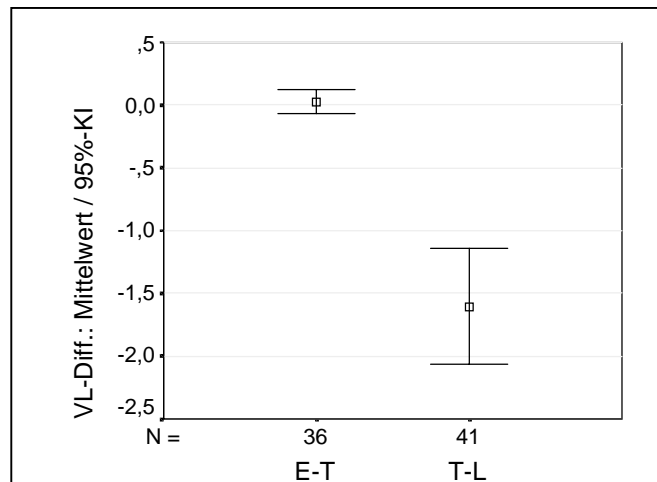


Abbildung 4-14: Logarithmische Viruslastdifferenzen zwischen Erstvorstellung, Therapiebeginn und Ende des Beobachtungszeitraums (Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall)

während die Viruslastveränderungen von Erstvorstellung zu Therapiebeginn nicht signifikant unterschiedlich sind, aber einen tendenziellen Anstieg zeigen.

Tabelle 4-5: Mittelwerte und Standardabweichung der Viruslastdifferenzen zwischen Erstvorstellung, bei Therapiebeginn und Ende des Beobachtungszeitraums

	Erstvorstellung- Therapiebeginn	Therapiebeginn- letzte Untersuchung
N	36	41
Differenz Mittelwert der VL (in log₁₀)	0,03	-1,60
Signifikanz p	n.s.	<0,001

Im Vergleich der Anzahl der Viruslasten, die unterhalb der Nachweisgrenze (bzw. unter 500 copies/ml) liegen, ergibt sich folgendes Ergebnis:

Tabelle 4-6: Vergleich des Anteils der Viruslasten unterhalb der Nachweisgrenze

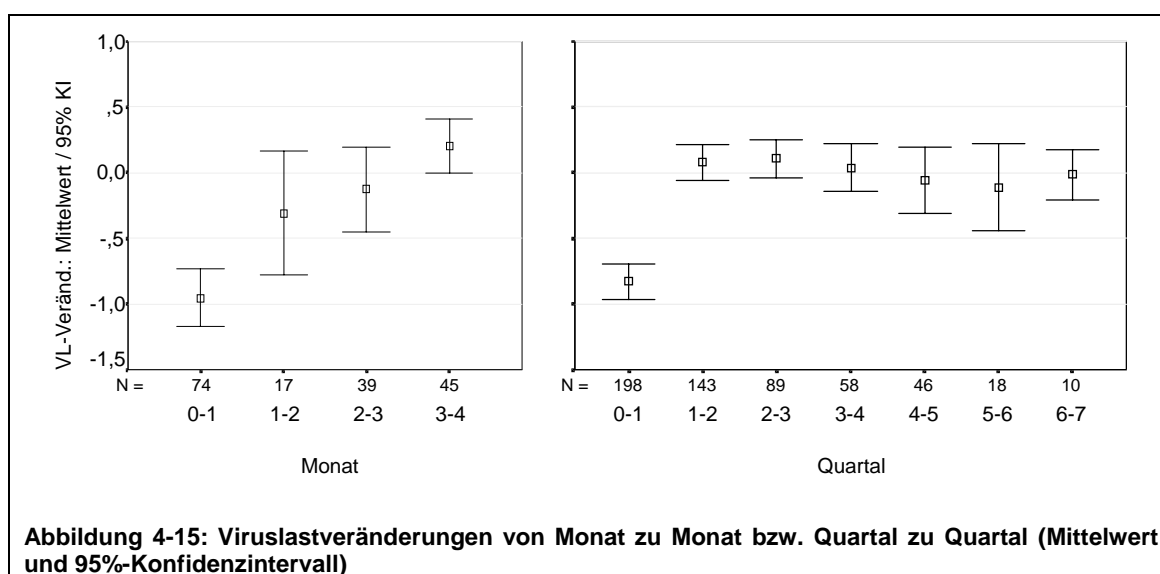
	Erstvorstellung- Therapiebeginn	Therapiebeginn- letzte Untersuchung
N	36	41
VL < NWG vorher/nachher	1/1	1/8
Signifikanz p	n.s.	<0,05

Es findet sich von Therapiebeginn zur letzten Untersuchung also eine signifikante Zunahme der Viruslastwerte, die unterhalb der Nachweisgrenze (bzw. unter 500 copies/ml) lagen.

4.4.2 Veränderung der Viruslast unter antiretroviraler Therapie

Zeitlicher Verlauf der Viruslastveränderungen

Zum ersten Überblick zunächst eine grafische Darstellung der Viruslastveränderungen zwischen benachbarten Zeitpunkten.



In Tabelle 4-7 ist wiedergegeben, wie signifikant die Veränderungen der Viruslast sind. Hochsignifikante Veränderungen finden sich zwischen Therapiebeginn und dem ersten Monat, zwischen Therapiebeginn und dem ersten Quartal, sowie zwischen dem dritten und vierten Monat.

Tabelle 4-7: Signifikanzen der Viruslastveränderungen zwischen benachbarten Monaten und Quartalenⁱ

Zeitraum	Monat				Quartal						
	0-1	1-2	2-3	3-4	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7
N	74	17	39	45	198	143	89	58	46	18	10
Mittlere Differenz	-0,95	-0,31	-0,13	0,20	-0,83	0,08	0,11	0,04	-0,06	-0,11	-0,02
Signifikanz p	<0,001	n.s.	n.s.	<0,001	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

ⁱ In den folgenden Tabellen sind alle Signifikanzen $p < 0,05$ grau unterlegt, alle Signifikanzen $p < 0,1$ sind numerisch aufgeführt. „n.s.“ = „nicht signifikant“.

Ergänzend zeigt Tabelle 4-8, wie häufig Viruslasten von einem Monat zum nächsten bzw. von einem Quartal zum nächsten unter die Nachweisgrenze gesenkt wurden. Eine signifikante Veränderung finden sich wiederum zum ersten Monat, eine hochsignifikante zum ersten Quartal.

Tabelle 4-8: Häufigkeit der Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze (bzw. unter 500 copies/ml) zwischen benachbarten Monaten und Quartalen

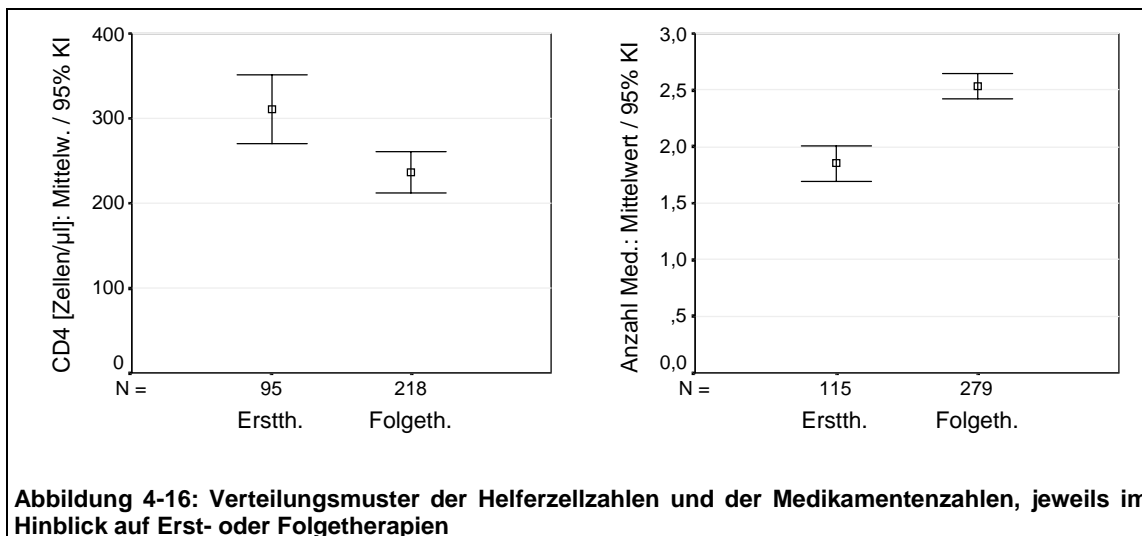
Zeitraum	Monat				Quartal						
	0-1	1-2	2-3	3-4	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7
N	74	17	39	45	198	143	89	58	46	18	10
N(VL<NWG) vorher	9	6	13	18	23	53	36	23	23	8	5
N(VL<NWG) nachher	22	8	19	16	66	55	32	22	22	10	4
Signifikanz p	<0,05	n.s.	0,07	n.s.	<0,001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Faktorenanalyse

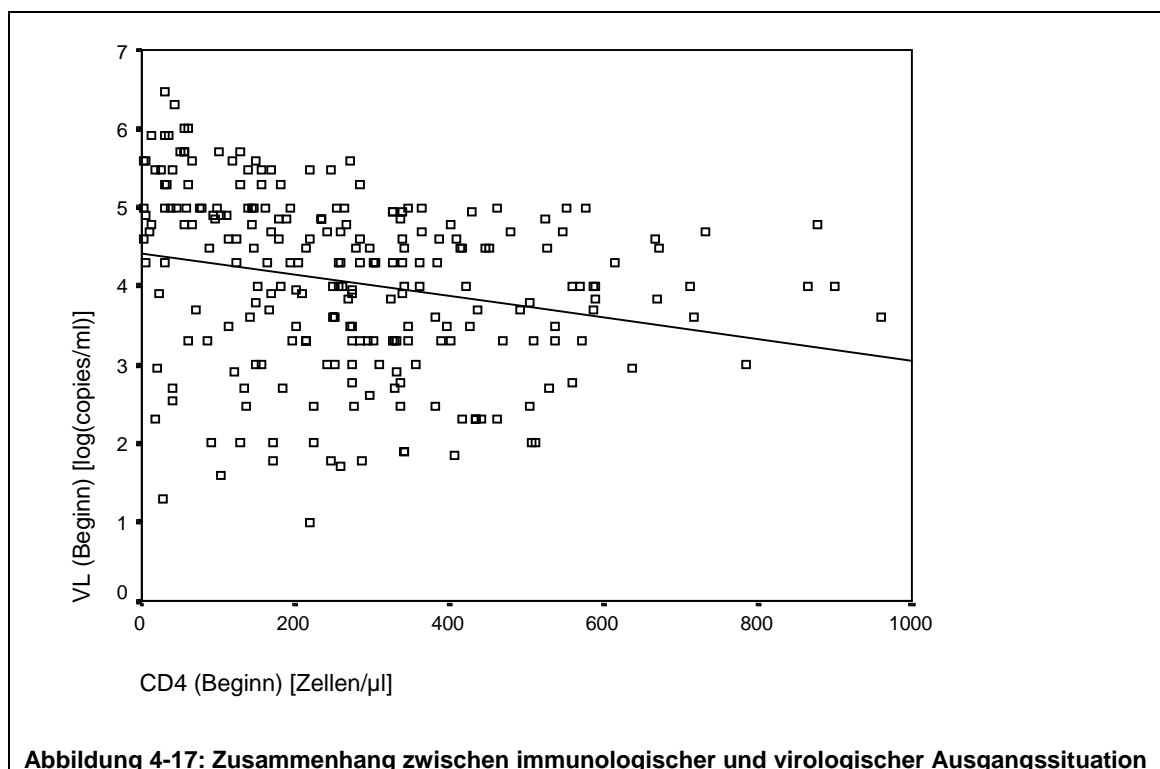
Zunächst wurde untersucht, ob die Anzahl der simultan verabreichten Medikamente im Zusammenhang mit der immunologischen Ausgangssituation, repräsentiert durch die CD4⁺-Zellzahlen, steht. Es ergab sich hierbei keine nennenswerte Korrelation ($r=-0,029$), der Zusammenhang zwischen den beiden Größen ist nicht signifikant.

Bei der Überprüfung der Abhängigkeit der immunologischen Ausgangsposition von der Frage, ob es sich um eine Erst- oder um eine Folgetherapie handelte, ergaben sich hochsignifikant höhere Helferzellzahlen bei Ersttherapien als bei Folgetherapien ($p<0,005$). Die Differenz der Mittelwerte betrug hierbei 73,7 Zellen/ μ l.

Ein hochsignifikanter Zusammenhang ergab sich bei der Abhängigkeit der Medikamentenzahlen von Erst- oder Folgetherapien ($p<0,001$), hier wurden bei Ersttherapien weniger Medikamente verabreicht als bei Folgetherapien (im Schnitt 1,85 vs. 2,53 Medikamente).



Die Frage, in welchem Zusammenhang die virologische Ausgangssituation mit den anderen genannten Faktoren steht, wird für die Interpretation der Ergebnisse noch von Bedeutung sein. Der Zusammenhang zwischen immunologischer und virologischer Ausgangssituation ist in Abbildung 4-17 veranschaulicht. Beide Faktoren korrelieren hochsignifikant ($p < 0,001$) mit dem Koeffizienten $r = -0,269$. Eine signifikante Verbindung zwischen der Ausgangsviruslast und der Anzahl der verabreichten Medikamente konnte nicht nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient liegt bei $r = -0,048$, bei einer Signifikanz von $p = 0,27$.



Zwischen der Ausgangsviruslast und der Frage, ob es sich um eine Erst- oder Folgetherapie handelt, ergab sich ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit ($p=0,77$). Der Mittelwert der logarithmisch transformierten Ausgangsviruslasten lag mit 4,27 ($N=82$) bei Ersttherapien geringfügig über dem bei Folgetherapien mit 4,00 ($N=223$).

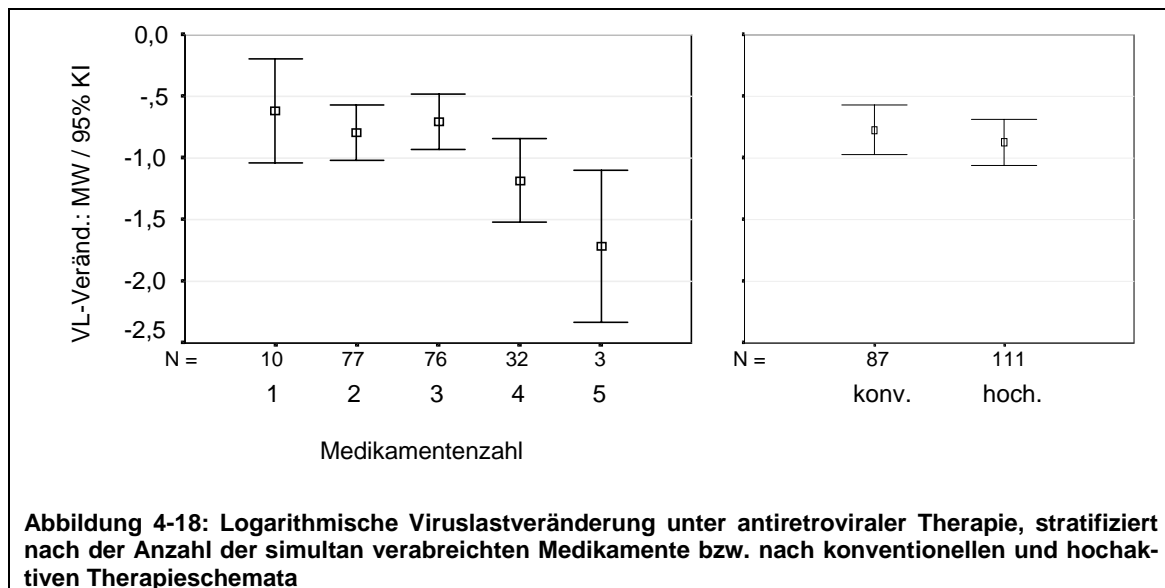
Zusammenfassend sind in Tabelle 4-9 die Zusammenhänge der Einflussfaktoren dargestellt.

Tabelle 4-9: Signifikanzen für gegenseitige Abhängigkeit der untersuchten Einflussfaktoren

Signifikanz p	Medikamentenzahl	Immunolog. Ausgangssit.	Erst-/ Folgetherapie	Virolog. Ausgangssit.
Medikamentenzahl		0,49	<0,001	0,27
Immunolog. Ausgangssit.	0,49		<0,005	<0,001
Erst-/Folgetherapie	<0,001	<0,05		0,77
Virolog. Ausgangssit.	0,27	<0,001	0,77	

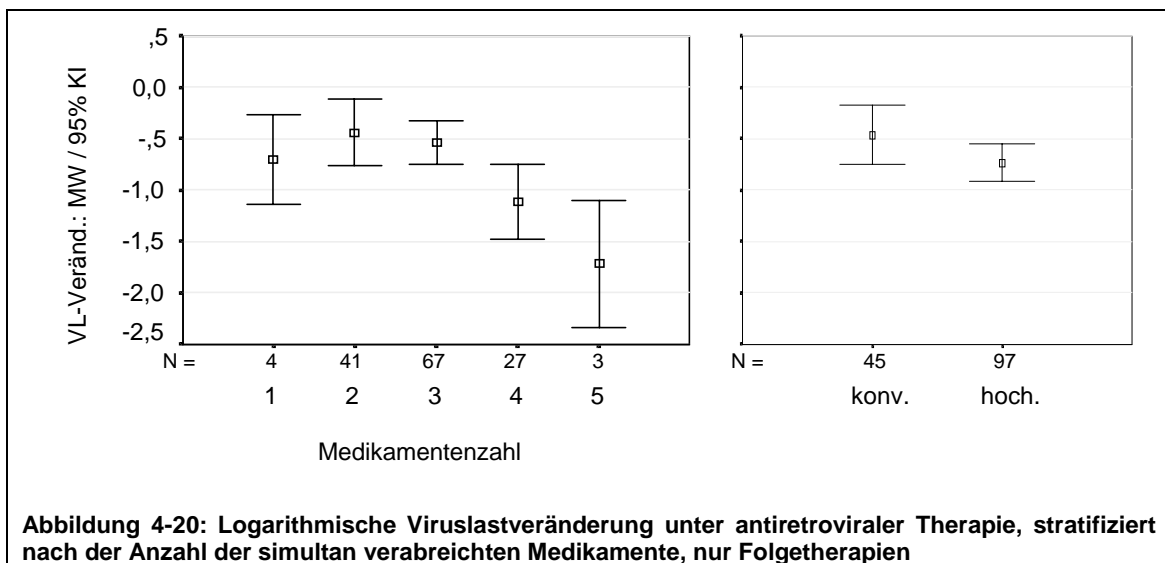
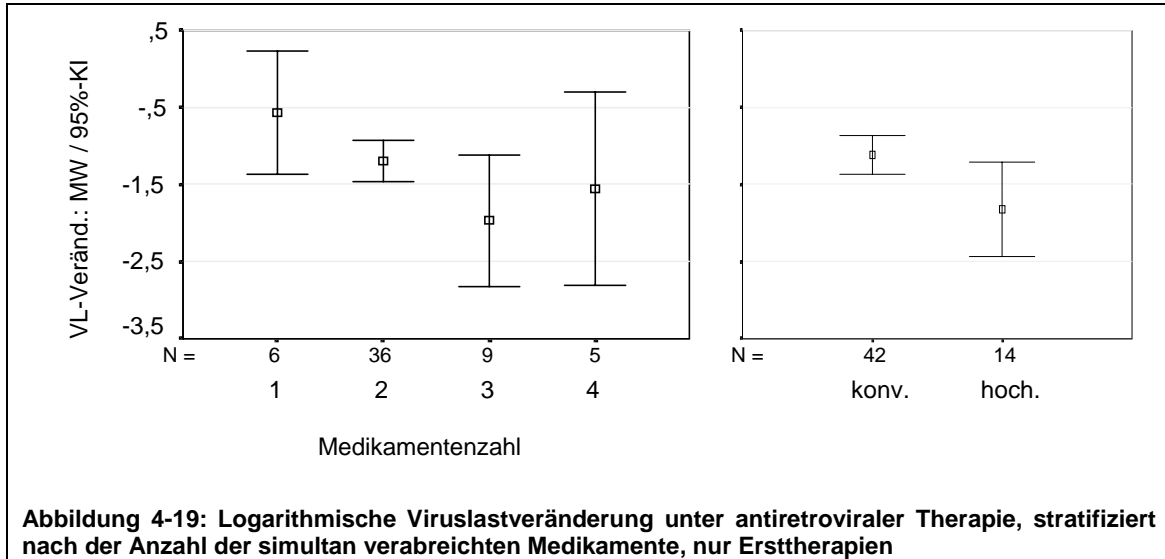
Auswirkung der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente

Zunächst der Vergleich aller untersuchten Therapien nach der Anzahl der verabreichten Medikamente. Zur grafischen Darstellung der durchschnittlichen Viruslastsenkung s. Abbildung 4-18.



Wie bereits gezeigt, war die Anzahl der verabreichten Medikamente bei Folgetherapien hochsignifikant höher als bei Ersttherapien. Um den – weiter unten beschriebenen – Zusammenhang der Viruslastsenkung von der Tatsache auszugrenzen, ob zuvor schon andere Therapien verab-

reicht wurden oder nicht, wurde obige Untersuchung ein zweites Mal durchgeführt, diesmal getrennt nach Ersttherapien (Abbildung 4-19) und Folgetherapien (Abbildung 4-20).



Inwiefern die Unterschiede der Viruslastveränderungen zwischen den verschiedenen Therapie-regimen signifikant sind zeigt Tabelle 4-10.

Tabelle 4-10: Signifikanzen der Unterschiede der Viruslastveränderungen, nach Medikamentenzahlen

		Medikamente					konv. Th.	hoch. Th.
		1	2	3	4	5		
Insgesamt	<i>N</i>	10	77	76	32	3	87	111
	VL-Senkung	-0,62	-0,79	-0,70	-1,18	-1,72	-0,77	-0,87
	Signifikanz p		n.s.	n.s.	<0,01	n.s.		n.s.
Ersttherapien	<i>N</i>	6	36	9	5	0	42	14
	VL-Senkung	-0,56	-1,20	-1,97	-1,55		-1,11	-1,82
	Signifikanz p		n.s.	<0,05	n.s.			<0,05
Folgetherapien	<i>N</i>	4	41	67	27	3	45	97
	VL-Senkung	-0,70	-0,44	-0,53	-1,11	-1,72	-0,46	-0,73
	Signifikanz p		n.s.	n.s.	<0,005	n.s.		n.s.

Es zeigt sich eine durchgängige Tendenz dahingehend, dass hochaktive Therapien zu einer stärkeren Viruslastsenkung führen als konventionelle Therapien. Dieser Unterschied ist jedoch nur für die Ersttherapien isoliert betrachtet signifikant. Besonders große Unterschiede finden sich zwischen Zweifach- und Dreifachtherapien (Ersttherapien), sowie zwischen Dreifach- und Vierfachtherapien (Folgetherapien).

Tabelle 4-11 zeigt die Korrelation zwischen der Viruslastveränderung zum ersten Quartal und der Anzahl der verabreichten Medikamente sowie die Signifikanz für einen linearen Zusammenhang zwischen beiden Größen.

Tabelle 4-11: Korrelationen zwischen Medikamentenzahl und Viruslastveränderung

	insgesamt	Ersttherapien	Folgetherapien
<i>N</i>	198	56	142
Korrelationskoeffizient	-0,075	-0,277	-0,169
Signifikanz p	n.s.	<0,01	<0,01

Für die Gesamtbetrachtung ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang, während sowohl für die Ersttherapien als auch für die Folgetherapien gesondert eine hochsignifikante Abhängigkeit sichtbar wird.

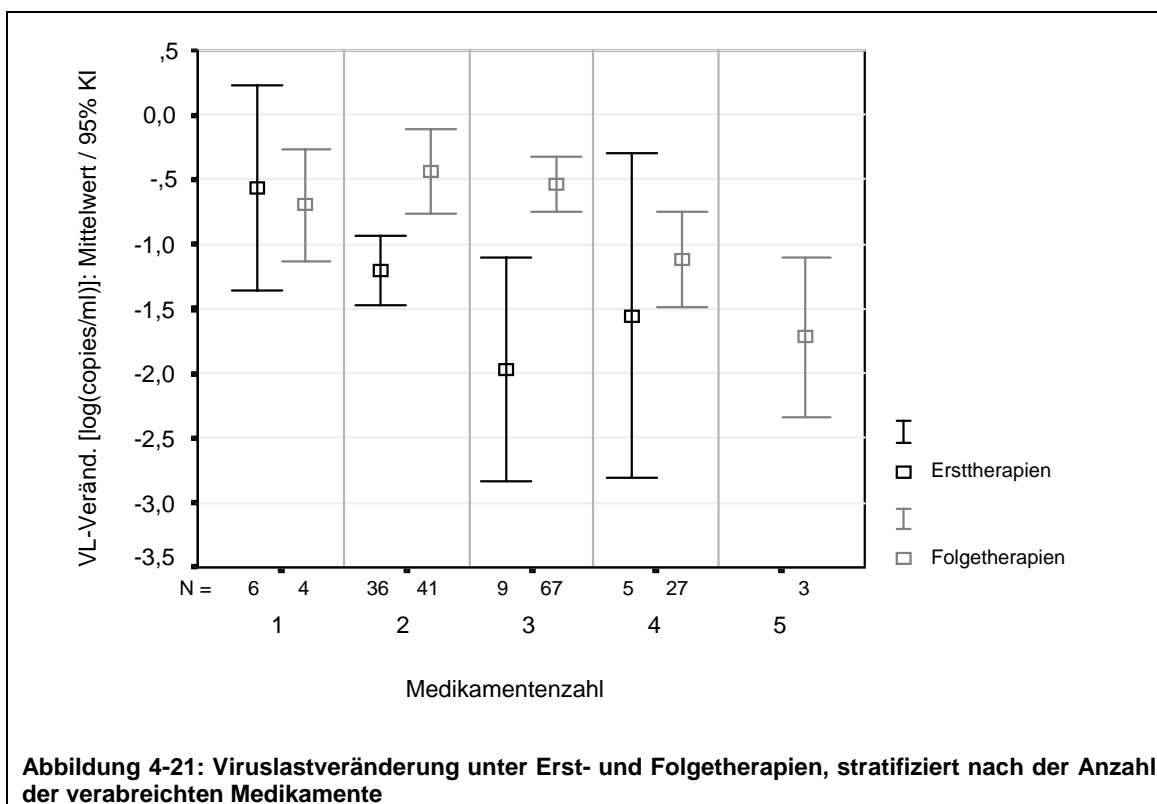
Die Anteile der Viruslastsenkungen, die während der Therapie unter die Nachweisgrenze fielen, nebst der dazugehörigen Signifikanzen, findet sich in Tabelle 4-15. Hier zeigen sich in keinem Vergleich signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-12: Signifikanzen der Unterschiede zwischen den Anteilen der Viruslasten unterhalb der Nachweisgrenze (bzw. unter 500 copies/ml), nach Medikamentenzahlen

		Medikamente					konv. Th.	hoch. Th.
		1	2	3	4	5		
Insgesamt	N	10	77	76	32	3	87	111
	davon VL<NWG	0	18	19	10	0	18	29
	[%]	0	23	25	31	0	21	26
	Signifikanz p	0,085		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
Ersttherapien	N	6	36	9	5	0	42	14
	davon VL<NWG	0	12	6	1		12	7
	[%]	0	33	67	20		29	50
	Signifikanz p	n.s.		0,075	n.s.		n.s.	
Folgetherapien	N	4	41	67	27	3	45	97
	davon VL<NWG	0	6	13	9	0	6	22
	[%]	0	15	19	33	0	13	23
	Signifikanz p	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	

Auswirkung von Erst- und Folgetherapien

Im Folgenden wurde untersucht, inwiefern die Frage, ob es sich bei einer Therapie um eine Erst- oder Folgetherapie handelt, einen Einfluss auf die Viruslastveränderungen unter eben dieser Therapie hat.



In Abbildung 4-21 zunächst wieder eine grafische Darstellung. Aufgrund der hochsignifikanten Unterschiede in den Medikamentenzahlen bei Erst- und Folgetherapien wurde die Analyse stratifiziert nach Medikamentenzahlen vorgenommen. Die im Wilcoxon-Test ermittelten Signifikanzen sind in Tabelle 4-13 wiedergegeben.

Tabelle 4-13: Signifikanzen der Unterschiede der Viruslastveränderungen unter Erst- und Folgetherapien

		Ersttherapien	Folgetherapien
1 Medikament	<i>N</i>	6	4
	VL-Veränderung	-0,56	-0,70
	Signifikanz p	n.s.	
2 Medikamente	<i>N</i>	36	41
	VL-Veränderung	-1,20	-0,44
	Signifikanz p	<0,001	
3 Medikamente	<i>N</i>	9	67
	VL-Veränderung	-1,97	-0,53
	Signifikanz p	<0,001	
4 Medikamente	<i>N</i>	5	27
	VL-Veränderung	-1,55	-1,11
	Signifikanz p	n.s.	

Es findet sich, von den zahlenmäßig schwach vertretenen Monotherapien abgesehen, eine durchgängige Tendenz dahin, dass die Viruslast in Ersttherapien stärker gesenkt wird als in anschließenden Therapien. Dieser Unterschied ist für zwei und drei Medikamente isoliert betrachtet jeweils hochsignifikant, ebenfalls für alle Therapien gemeinsam ($p < 0,05$, nicht aufgeführt).

Die gleiche Analyse im Hinblick auf den Anteil der Therapien, bei denen die Viruslast innerhalb des ersten Quartals unter die Nachweisgrenze fiel, ist in Tabelle 4-14 dargestellt. Hier findet sich ein signifikant besserer Effekt bei den Ersttherapien ebenfalls für zwei und drei simultan verabreichte Medikamente.

Tabelle 4-14: Signifikanzen der Unterschiede des Anteils der unter die Nachweisgrenze gesenkten Viruslasten, nach Erst- und Folgetherapien

		Ersttherapien	Folgetherapien
1 Medikament	<i>N</i>	6	4
	davon VL<NWG	0	0
	[%]	0	0
	Signifikanz p	n.s.	
2 Medikamente	<i>N</i>	36	41
	davon VL<NWG	12	6
	[%]	33	15
	Signifikanz p	<0,05	
3 Medikamente	<i>N</i>	9	67
	davon VL<NWG	6	13
	[%]	67	19
	Signifikanz p	<0,01	
4 Medikamente	<i>N</i>	5	27
	davon VL<NWG	1	9
	[%]	20	33
	Signifikanz p	n.s.	

Auswirkung der immunologischen Ausgangssituation

Im folgenden Abschnitt wird der Frage nachgegangen, welchen Einfluss die immunologische Situation zu Beginn einer Therapie auf die Senkung der Viruslast unter dieser Therapie hat. Als erster Überblick sind in den folgenden Abbildungen Streudiagramme dargestellt, in denen die durchschnittlichen logarithmischen Senkungen der Viruslast innerhalb des ersten Quartals den Helferzellzahlen zu Beginn der Therapie gegenübergestellt sind. Aufgrund der gezeigten Abhängigkeiten der immunologischen Ausgangssituation sowohl von der Anzahl der verabreichten Medikamente als auch von der Frage, ob es sich um Erst- oder Folgetherapien handelt, wurde zusätzlich zum Gesamtüberblick in Abbildung 4-22 nach diesen Kategorien stratifiziert und dafür jeweils getrennte Streudiagramme erstellt (Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24). Die numerische Darstellung der Korrelationen und der Signifikanzen zeigt Tabelle 4-15.

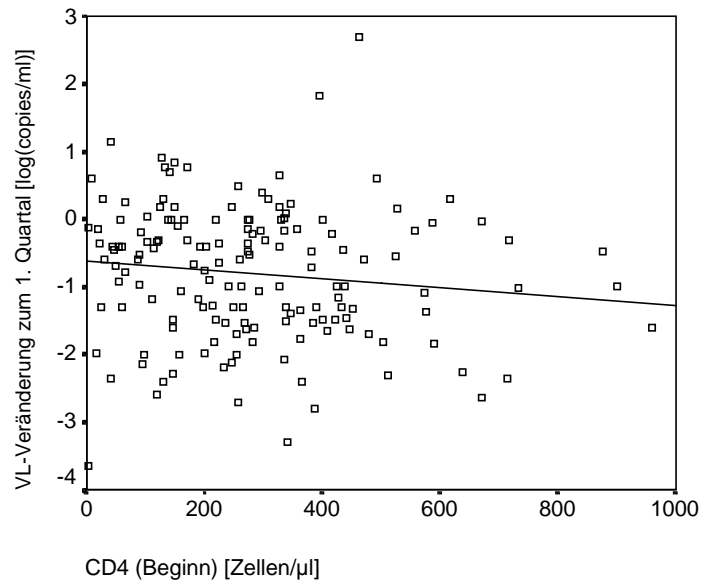


Abbildung 4-22: Alle Therapien

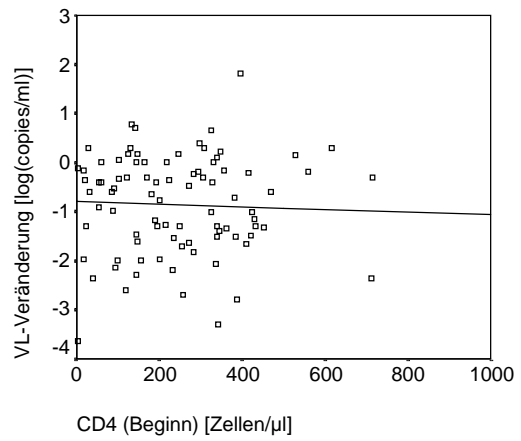
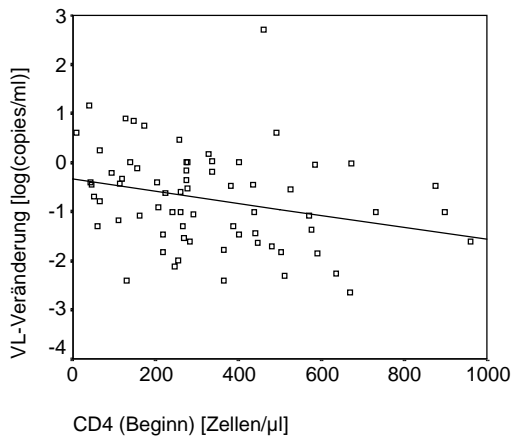


Abbildung 4-23: Konventionelle und hochaktive Therapieregime

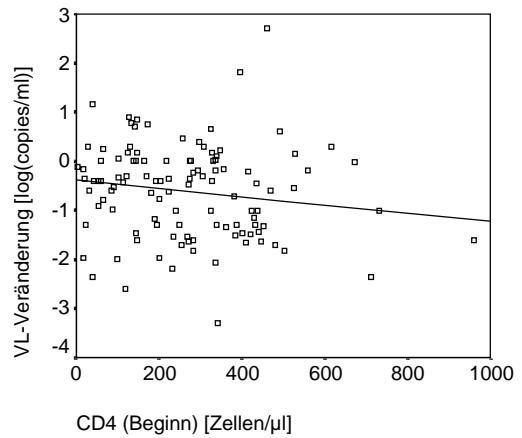
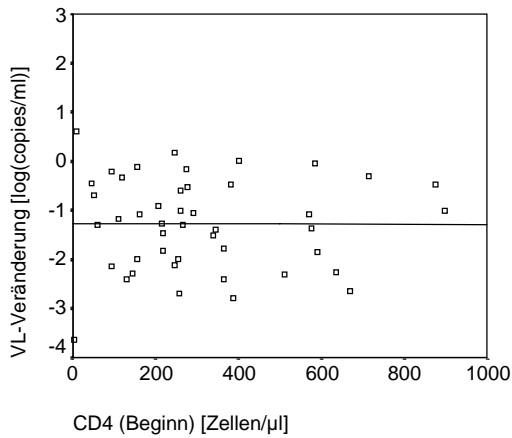


Abbildung 4-24: Erst- und Folgetherapien

Tabelle 4-15: Korrelationen und Signifikanzen für die Abhängigkeit der Viruslastsenkung von der immunologischen Ausgangssituation, insgesamt und nach Medikamentenzahlen bzw. Erst- und Folgetherapien stratifiziert

	alle Therapien	konv. Th.	hoch. Th.	Erst	Folge
N	157	69	88	45	112
Korrelation	-0,104	-0,220	-0,019	-0,046	-0,110
Signifikanz p	<0,05	<0,005	n.s.	n.s.	<0,05

	Erst/ konv.	Erst/ hochakt.	Folge/ konv.	Folge/ hochakt.
N	79	11	35	77
Korrelation	-0,177	0,309	-0,331	-0,057
Signifikanz p	0,071	0,093	<0,005	n.s.

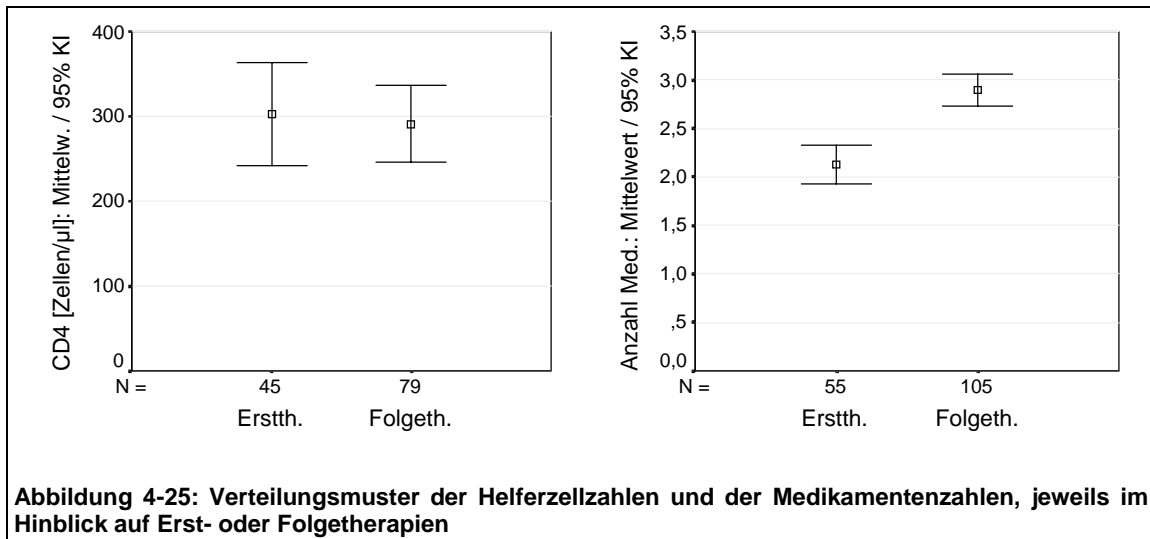
Hierbei wird folgendes deutlich: Im Gesamtbild wie auch in den einzelnen Strati mit Ausnahme der hochaktiven Ersttherapien zeigt sich, dass mit höheren Helferzellzahlen zu Beginn die Viruslastsenkung größer wird. Besonders deutlich ist dieser Effekt einerseits bei den konventionellen Therapien, andererseits bei den vorbehandelten Patienten.

4.4.3 Tiefpunktanalyse

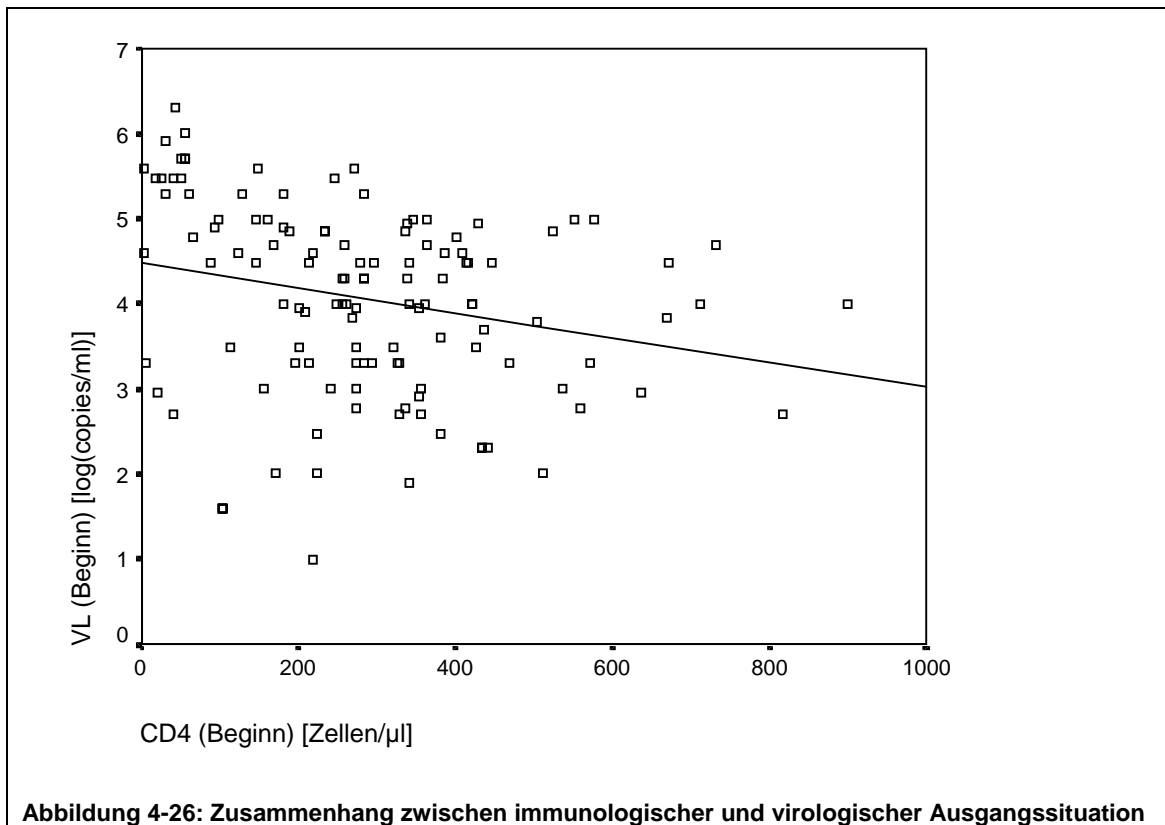
Faktorenanalyse

In der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente und der immunologischen Ausgangssituation ergab sich eine geringe, nicht signifikante Korrelation ($r=-0,111$).

Im Gegensatz zum Vergleich der Viruslastsenkungen zum ersten Quartal fand sich bei den Therapien, die die Eingangskriterien der Tiefpunktanalyse erfüllten, kein signifikanter Unterschied der Helferzellzahlen zu Beginn für Erst- und Folgetherapien (303,0 vs. 291,2 Zellen/ μ l, $p=0,992$). Dagegen fand sich auch hier ein hochsignifikanter Unterschied der Medikamentenzahlen zwischen Erst- und Folgetherapien ($p<0,001$), (im Schnitt 2,13 vs. 2,90 Medikamente). Hier eine grafische Darstellung der Ergebnisse:



Auch zwischen immunologischer und virologischer Ausgangssituation findet sich ein hochsignifikanter Zusammenhang. Veranschaulicht ist dies in Abbildung 4-26.



Der Korrelationskoeffizient liegt bei $r=-0,241$ ($p<0,001$).

Bei den Therapien, die in die Tiefpunktanalyse eingingen, konnte keine signifikante Verbindung zwischen der Ausgangsviruslast und der Anzahl der verabreichten Medikamente nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient liegt bei $r=0,003$, bei einer Signifikanz von $p=0,96$.

Ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit ergab sich zwischen der Ausgangsviruslast und der Frage, ob es sich um eine Erst- oder Folgetherapie handelt ($p=0,14$). Der Mittelwert der logarithmisch transformierten Ausgangsviruslasten lag mit 4,21 (N=55) bei Ersttherapien geringfügig über dem bei Folgetherapien mit 3,96 (N=105).

Zusammenfassend sind diese Zusammenhänge in Tabelle 4-16 dargestellt.

Tabelle 4-16: Signifikanzen für gegenseitige Abhängigkeit der untersuchten Einflussfaktoren

Signifikanz p	Medikamentenzahl	Immunolog. Ausgangssit.	Erst-/ Folgetherapie	Virolog. Ausgangssit.
Medikamentenzahl		0,11	<0,001	0,96
Immunolog. Ausgangssit.	0,11		0,99	<0,001
Erst-/Folgetherapie	<0,001	0,99		0,14
Virolog. Ausgangssit.	0,96	<0,001	0,14	

Auswirkung der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente

Einen Überblick über die durchschnittliche logarithmische Viruslastsenkung von Therapiebeginn bis zum Tiefpunkt, abhängig von der Anzahl der verabreichten Medikamente, findet sich in Abbildung 4-27.

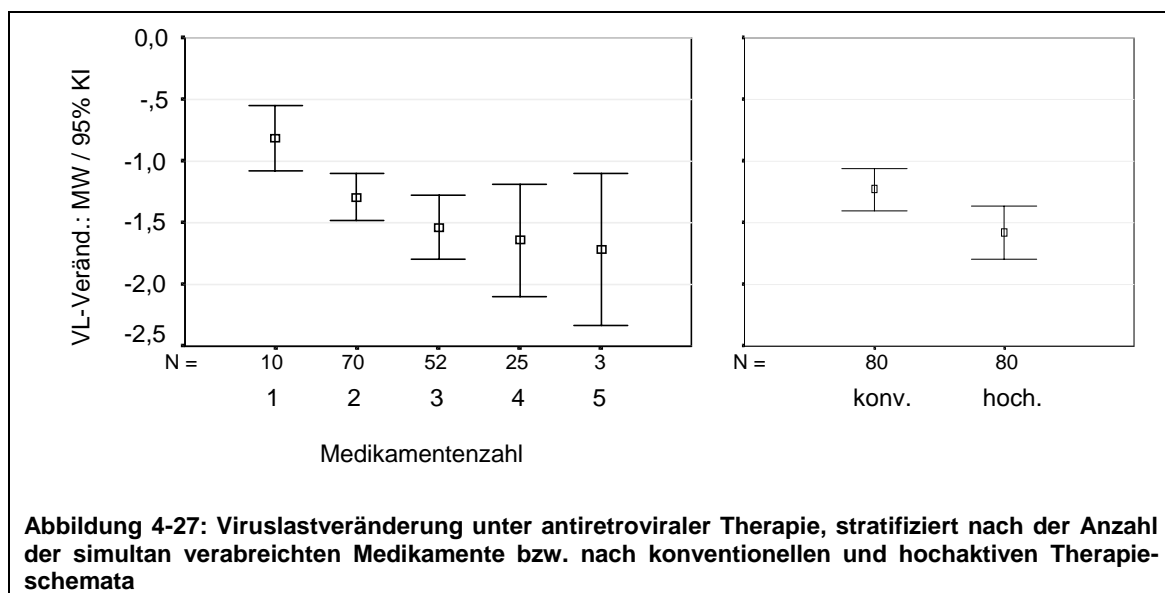


Abbildung 4-27: Viruslastveränderung unter antiretroviraler Therapie, stratifiziert nach der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente bzw. nach konventionellen und hochaktiven Therapie-schemata

Da, wie oben gezeigt, die Anzahl der verabreichten Medikamente bei Folgetherapien hochsignifikant höher als bei Ersttherapien war, wurde zum Ausschluss des durch Erst- vs. Folgetherapien erzielten Effektes die Senkung der Viruslast zusätzlich getrennt nach Ersttherapien (Abbildung 4-28) und Folgetherapien (Abbildung 4-29) durchgeführt.

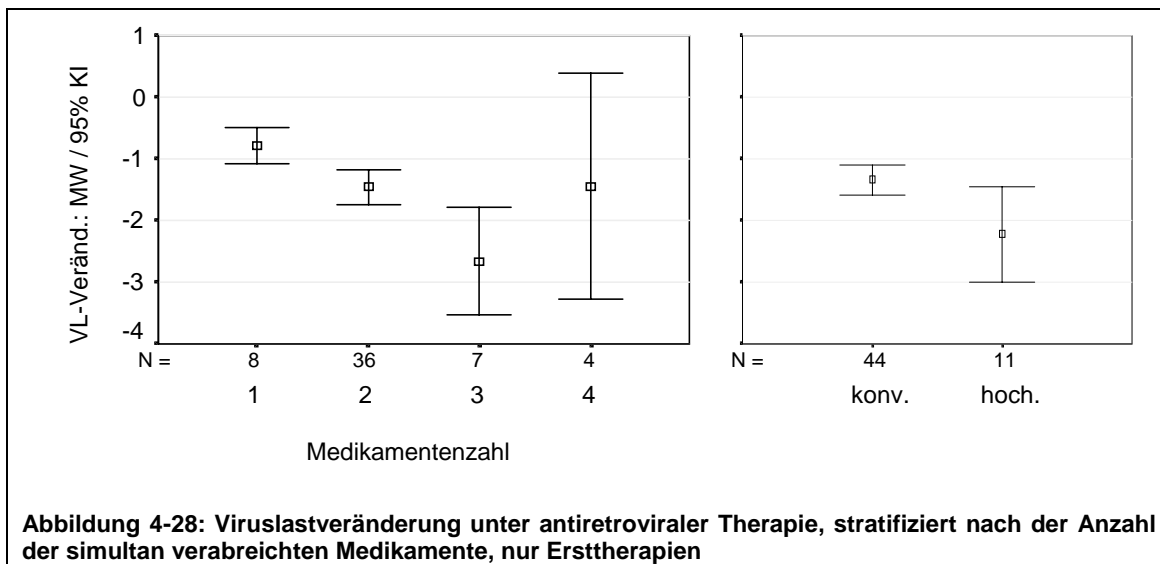


Abbildung 4-28: Viruslastveränderung unter antiretroviraler Therapie, stratifiziert nach der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente, nur Ersttherapien

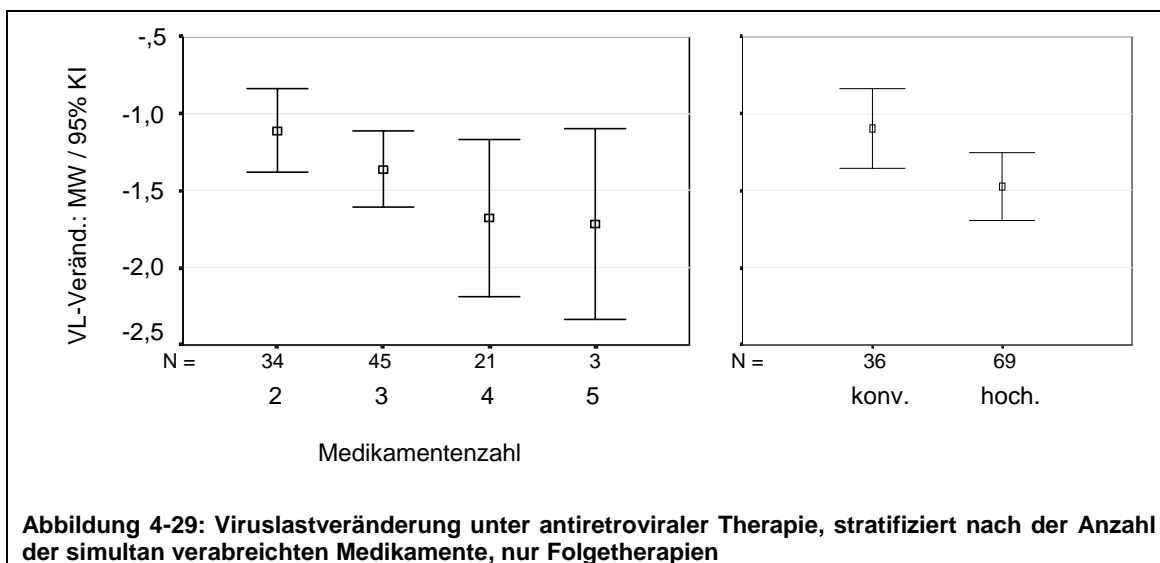


Abbildung 4-29: Viruslastveränderung unter antiretroviraler Therapie, stratifiziert nach der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente, nur Folgetherapien

Die Signifikanzen der Unterschiede der Viruslastveränderungen zwischen den verschiedenen Therapieregimen gemeinsam mit einer numerischen Darstellung der Viruslastveränderungen zeigt Tabelle 4-17.

Tabelle 4-17: Signifikanzen der Unterschiede der Viruslastveränderungen, nach Medikamentenzahlen

		Medikamente					konv. Th.	hoch. Th.
		1	2	3	4	5		
Insgesamt	<i>N</i>	10	70	52	25	3	80	80
	VL-Senkung	-0,82	-1,29	-1,54	-1,64	-1,72	-1,23	-1,58
	Signifikanz p	0,064	n.s.	n.s.	n.s.		<0,05	
Ersttherapien	<i>N</i>	8	36	7	4	0	44	11
	VL-Senkung	-0,79	-1,46	-2,66	-1,44		-1,34	-2,22
	Signifikanz p	<0,05	<0,01	n.s.			<0,05	
Folgetherapien	<i>N</i>	2	34	45	21	3	36	69
	VL-Senkung	-0,92	-1,11	-1,36	-1,68	-1,72	-1,10	-1,47
	Signifikanz p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		0,072	

Es zeigt sich, dass hochaktive Therapien die Viruslast signifikant stärker senken als konventionelle, wobei die Unterschiede für Folgetherapien alleine betrachtet die Kriterien der Signifikanz knapp verfehlen.

Tabelle 4-18 zeigt die Korrelation zwischen der Viruslastveränderung bis zum Tiefpunkt und der Anzahl der Medikamente sowie deren Signifikanz:

Tabelle 4-18: Korrelationen zwischen Medikamentenzahl und Viruslastveränderung

	insgesamt	Ersttherapien	Folgetherapien
<i>N</i>	160	55	105
Korrelationskoeffizient	-0,157	-0,323	-0,171
Signifikanz p	<0,05	<0,005	<0,05

Es zeigt sich also sowohl für die Gesamtbetrachtung als auch für Erst- und Folgetherapien getrennt eine signifikante Abhängigkeit.

Die Anteile der Viruslastsenkungen, die bei Erreichen des Tiefpunktes unter der Nachweisgrenze lagen, nebst den dazugehörigen Signifikanzen, findet sich in Tabelle 4-19. Die Signifikanzen liegen in allen Fällen über 0,05.

Tabelle 4-19: Signifikanzen der Unterschiede zwischen den Anteilen der Viruslasten unterhalb der Nachweisgrenze (bzw. unter 500 copies/ml), nach Medikamentenzahlen

		Medikamente					konv. Th.	hoch. Th.
		1	2	3	4	5		
Insgesamt	<i>N</i>	10	70	52	25	3	80	80
	davon VL<NWG	0	18	13	10	0	18	23
	[%]	0	26	25	40	0	23	29
	Signifikanz p	0,065		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
Ersttherapien	<i>N</i>	8	36	7	4	0	44	11
	davon VL<NWG	0	8	2	2		8	4
	[%]	0	22	29	50		18	36
	Signifikanz p	n.s.		n.s.	n.s.		n.s.	
Folgetherapien	<i>N</i>	2	34	45	21	3	36	69
	davon VL<NWG	0	10	11	8	0	10	19
	[%]	0	29	24	38	0	28	28
	Signifikanz p	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	

Abschließend noch die Frage, ob die Anzahl der Medikamente einen Einfluss auf die Zeit bis zum Erreichen des Tiefpunktes hatte. Zum Überblick siehe Abbildung 4-30.

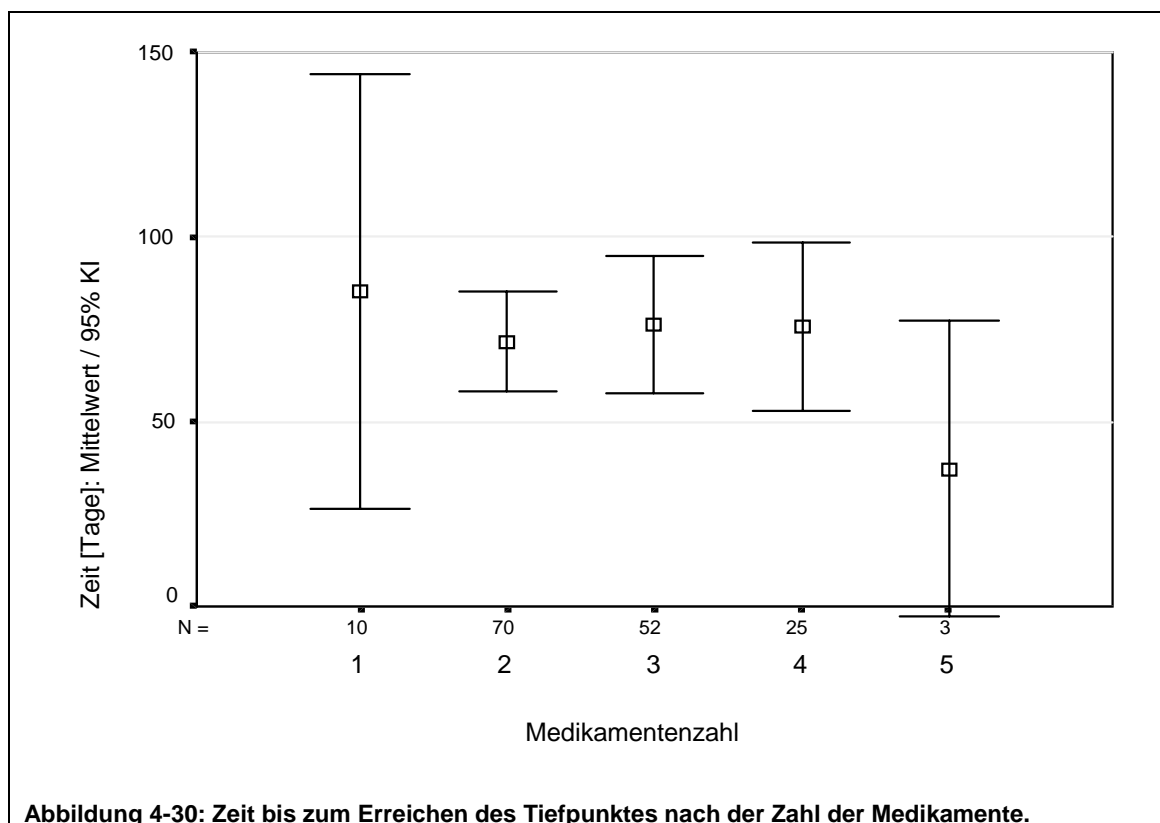


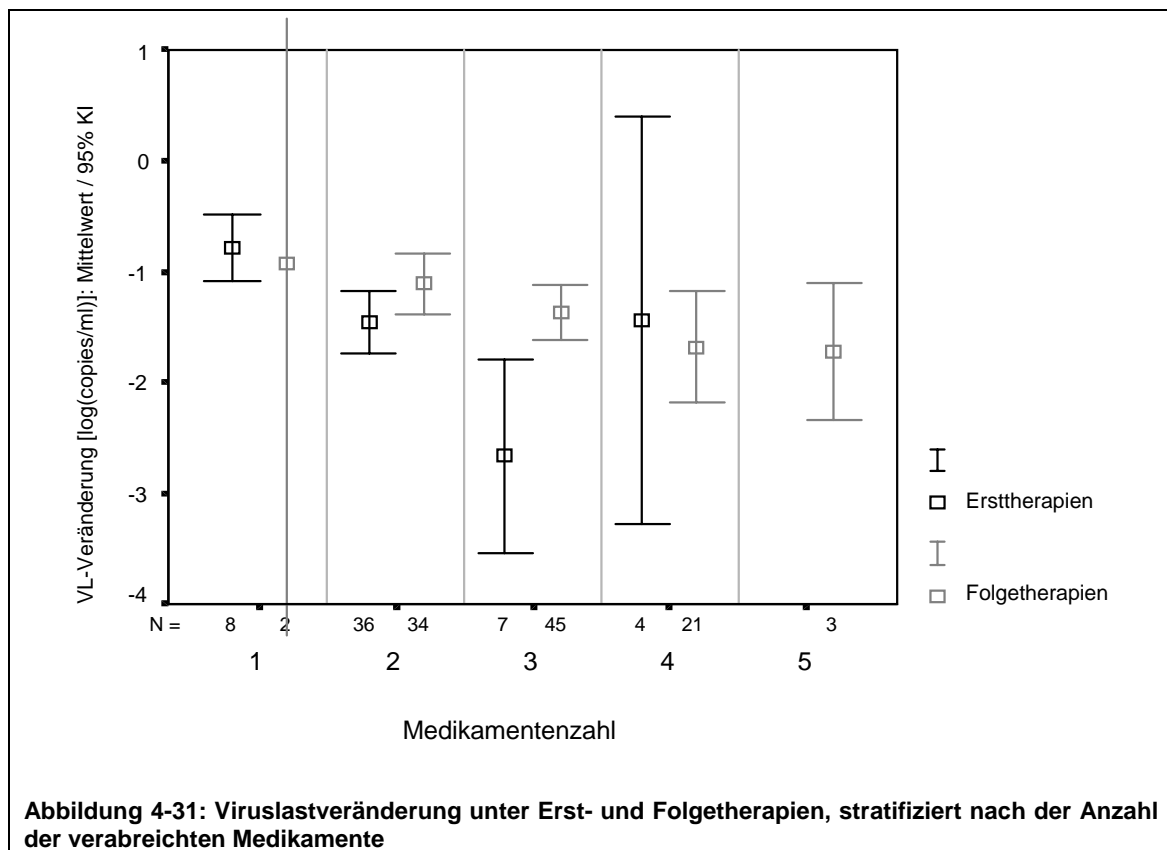
Abbildung 4-30: Zeit bis zum Erreichen des Tiefpunktes nach der Zahl der Medikamente.

Bei der Ermittlung der Signifikanzen für unterschiedliche Viruslastsenkungen, verglichen zwischen den verschiedenen Medikamentenzahlen, zeigt sich, dass sowohl für alle Therapien ge-

meinsam als auch für Erst- und Folgetherapien getrennt keine signifikanten Unterschiede nachweisbar sind. Die Korrelation zwischen der Zeit bis zum Erreichen des Tiefpunktes und Anzahl der Medikamente liegt bei $r=-0,007$, ohne signifikante lineare Abhängigkeit.

Auswirkung von Erst- und Folgetherapien

Auch die Untersuchung der Frage, inwiefern Erst- oder Folgetherapien einen Einfluss auf die Viruslastveränderungen bis zum Tiefpunkt hat, wurde aufgrund der hochsignifikanten Unterschiede der Medikamentenzahlen zwischen Erst- und Folgetherapien nach Medikamentenzahlen stratifiziert vorgenommen. Das Ergebnis ist in Abbildung 4-31 dargestellt.



Die im Wilcoxon-Test ermittelten Signifikanzen finden sich in Tabelle 4-20.

Tabelle 4-20: Signifikanzen der Unterschiede der Viruslastveränderungen, nach Erst- und Folgetherapien

		Ersttherapien	Folgetherapien
1 Medikament	<i>N</i>	8	2
	VL-Veränderung	-0,79	-0,92
	Signifikanz p	n.s.	
2 Medikamente	<i>N</i>	36	34
	VL-Veränderung	-1,46	-1,11
	Signifikanz p	n.s.	
3 Medikamente	<i>N</i>	7	45
	VL-Veränderung	-2,66	-1,36
	Signifikanz p	p<0,05	
4 Medikamente	<i>N</i>	4	21
	VL-Veränderung	-1,44	-1,68
	Signifikanz p	n.s.	

Ein signifikanter Unterschied findet sich nur für drei Medikamente. Insgesamt betrachtet ist der Unterschied zwischen Erst- und Folgetherapien nicht signifikant.

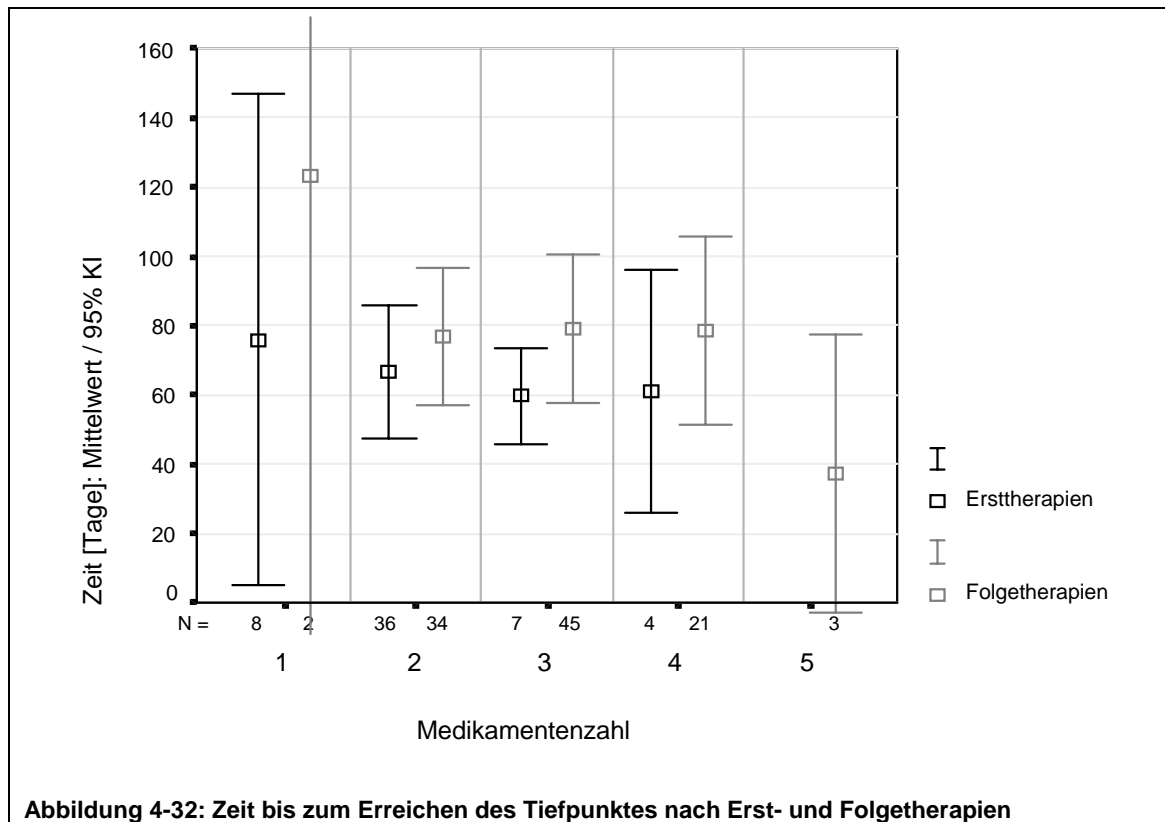
In Tabelle 4-21 ist dargestellt, wie viele Viruslastwerte am Tiefpunkt unterhalb der Nachweisgrenze lagen, bzw. die Signifikanzen der Unterschiede zwischen Erst- und Folgetherapien.

Tabelle 4-21: Signifikanzen der Unterschiede bezüglich der Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze zwischen Erst- und Folgetherapien

		Ersttherapien	Folgetherapien
1 Medikament	<i>N</i>	8	2
	davon VL<NWG	0	0
	[%]	0	0
	Signifikanz p	n.s.	
2 Medikamente	<i>N</i>	36	34
	davon VL<NWG	8	10
	[%]	22	29
	Signifikanz p	n.s.	
3 Medikamente	<i>N</i>	7	45
	davon VL<NWG	2	11
	[%]	29	24
	Signifikanz p	n.s.	
4 Medikamente	<i>N</i>	4	21
	davon VL<NWG	2	8
	[%]	50	38
	Signifikanz p	n.s.	

Ein signifikanter Unterschied findet sich in keiner der untersuchten Gruppen. Insgesamt betrachtet finden sich prozentual betrachtet bei Folgetherapien mehr Viruslastsenkungen unter die Nachweisgrenze (29/105 $\hat{=}$ 28%) als bei Ersttherapien (12/55 $\hat{=}$ 22%).

Zuletzt wiederum die Untersuchung der Frage, ob ein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Erreichen des Tiefpunktes bei Erst- und Folgetherapien besteht.



Im statistischen Vergleich von Erst- und Folgetherapien finden sich weder für alle Therapien gemeinsam noch für die nach Medikamentenzahl stratifizierte Gruppen signifikante Unterschiede. Tendenziell wurde der Tiefpunkt bei Ersttherapien früher erreicht als bei Folgetherapien (im Schnitt 55,5 vs. 63,4 Tage).

Auswirkung der immunologischen Ausgangssituation

Auch im Rahmen der Tiefpunktanalyse wurde untersucht, welchen Einfluss die immunologische Situation zu Beginn einer Therapie auf die Senkung der Viruslast hat. Zum ersten Überblick sind auch hier Streudiagramme dargestellt, in denen die logarithmische Senkung der Viruslast zum Tiefpunkt der Helferzellzahl zu Beginn der Therapie gegenübergestellt ist. Aufgrund der oben gezeigten Abhängigkeiten wurde zusätzlich zum Gesamtüberblick in Abbildung 4-33 wiederum nach konventionellen und hochaktiven Therapien stratifiziert und dafür jeweils getrennte Streudiagramme erstellt (Abbildung 4-34).

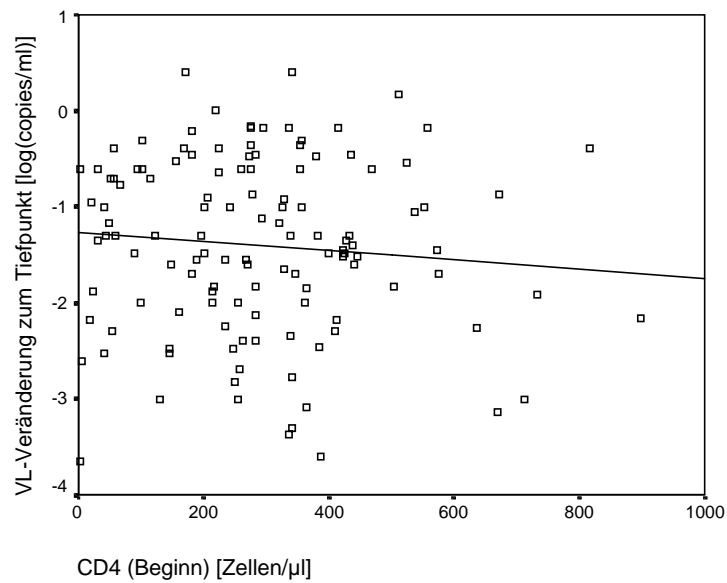


Abbildung 4-33: Alle Therapien

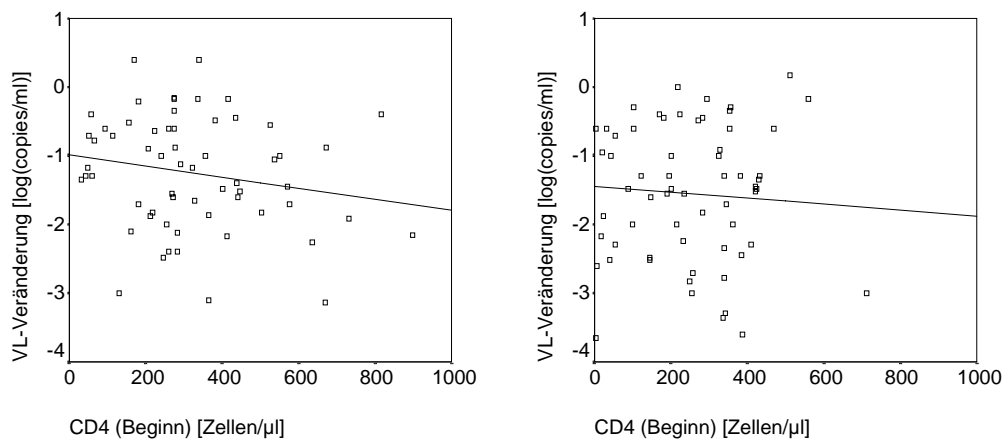


Abbildung 4-34: Konventionelle und hochaktive Therapieregime

Die numerische Darstellung der Korrelationen und der Signifikanzen zeigt Tabelle 4-22.

Tabelle 4-22: Korrelationen und Signifikanzen für die Abhängigkeit der Viruslastsenkung von der immunologischen Ausgangssituation, insgesamt und nach Erst- und Folgetherapien stratifiziert

	alle Therapien	konv. Th.	hochakt. Th.
N	124	61	63
Korrelation	-0,026	-0,101	+0,017
Signifikanz p	n.s.	n.s.	n.s.

Bei den Korrelationen zeigt sich keine durchgängige Tendenz.

Auch in diesem Kapitel zuletzt wieder die Untersuchung, ob die untersuchte Einflussgröße einen Effekt auf die Zeit bis zum Erreichen des Tiefpunktes hat. Die Korrelation zwischen der Helferzellzahl zu Beginn und der Zeitspanne bis zum Erreichen des Tiefpunktes liegt bei $r=-0,028$, für die Nullhypothese eines linearen Zusammenhangs findet sich keine Signifikanz.

4.5 Immunologische Effekte der antiretroviralen Therapie

4.5.1 Immunologischer Status bei Ersterfassung, zu Therapiebeginn und am Ende des Beobachtungszeitraums

Zur Übersicht über die Entwicklung der $CD4^+$ -Zellzahlen ist in Abbildung 4-35 zunächst die durchschnittliche Veränderung der Helferzellen zwischen Erstuntersuchung, Therapiebeginn und der letzten Untersuchung im Beobachtungszeitraum wiedergegeben.

In Tabelle 4-23 finden sich die zugehörigen Absolutwerte, dazu das Ergebnis der Signifikanzprüfung nach Wilcoxon.

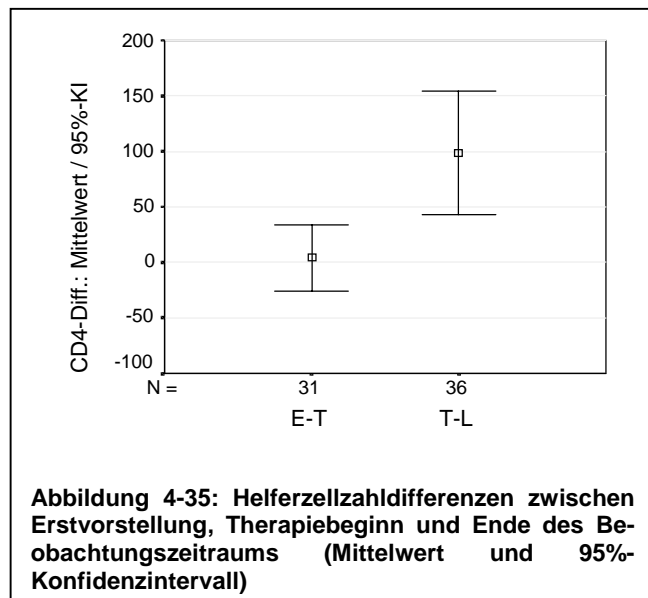


Tabelle 4-23: Mittelwerte und Standardabweichung der Helferzellzahlen bei Erstvorstellung, bei Therapiebeginn und am Ende des Beobachtungszeitraums

	Erstvorstellung- Therapiebeginn	Therapiebeginn- letzte Untersuchung
N	31	36
Differenz Mittelwert der $CD4^+$-Zellzahlen	4,2	98,6
Signifikanz p	n.s.	<0,001

Es findet sich von Therapiebeginn zur letzten Untersuchung ein hochsignifikanter Anstieg der Helferzellzahlen, zwischen Erstvorstellung und Therapiebeginn gibt es dagegen keine signifikanten Unterschiede.

4.5.2 Veränderung der CD4⁺-Zellzahlen unter antiretroviraler Therapie

Zeitlicher Verlauf der CD4⁺-Zellzahlveränderungen

Zunächst sollen zur Übersicht die Helferzellzahldifferenzen zwischen den ersten Monaten und Quartalen grafisch dargestellt werden.

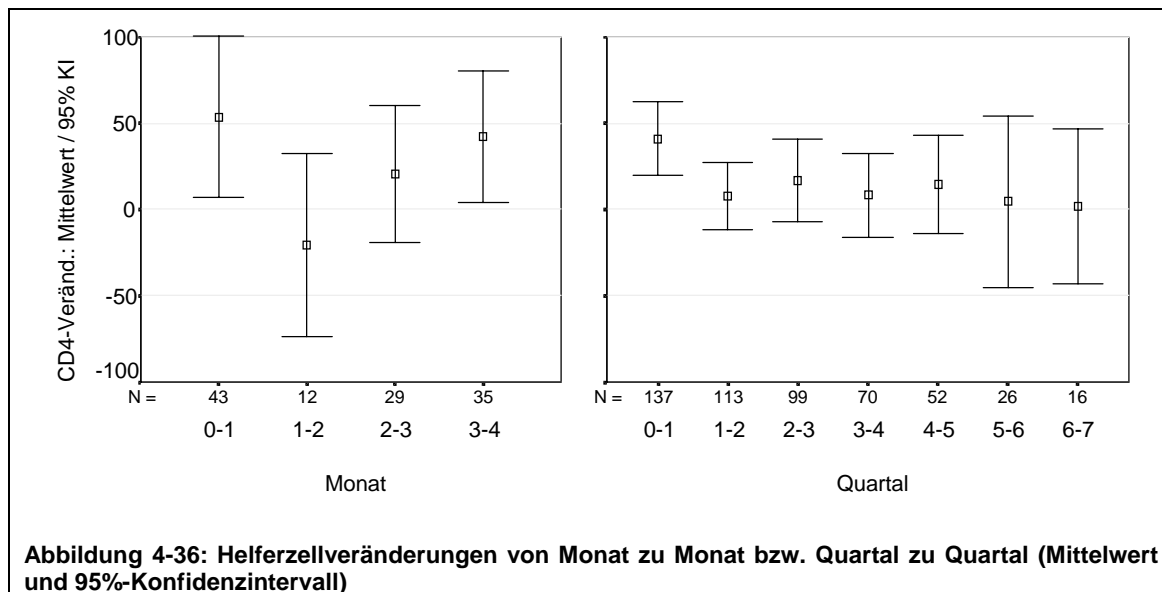


Tabelle 4-24: Signifikanzen der Helferzellzahlveränderungen zwischen benachbarten Monaten und Quartalen

Zeitraum	Monat				Quartal							
	0-1	1-2	2-3	3-4	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	
N	43	12	29	35	137	113	99	70	52	26	16	
Mittlere Differenz	53,9	-20,8	20,6	42,2	41,2	7,8	17,1	8,6	14,8	4,5	1,8	
Signifikanz p	<0,05	n.s.	n.s.	<0,05	<0,001	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	

Die Signifikanz der Helferzellanstiege und -verluste zwischen Monaten und Quartalen findet sich in Tabelle 4-24. Signifikante Veränderungen finden sich, ebenso wie bei den Viruslasten, zwischen Therapiebeginn und dem ersten Monat, zwischen Therapiebeginn und dem ersten Quartal, sowie zwischen dem dritten und vierten Monat, außerdem zwischen zweiten und dritten Quartal.

Auswirkung der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente

Um einen ersten Überblick über Auswirkung der Zahl der verabreichten Medikamente zu bieten, sind in Abbildung 4-37 die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle in Abhängigkeit von den Medikamentenzahlen dargestellt.

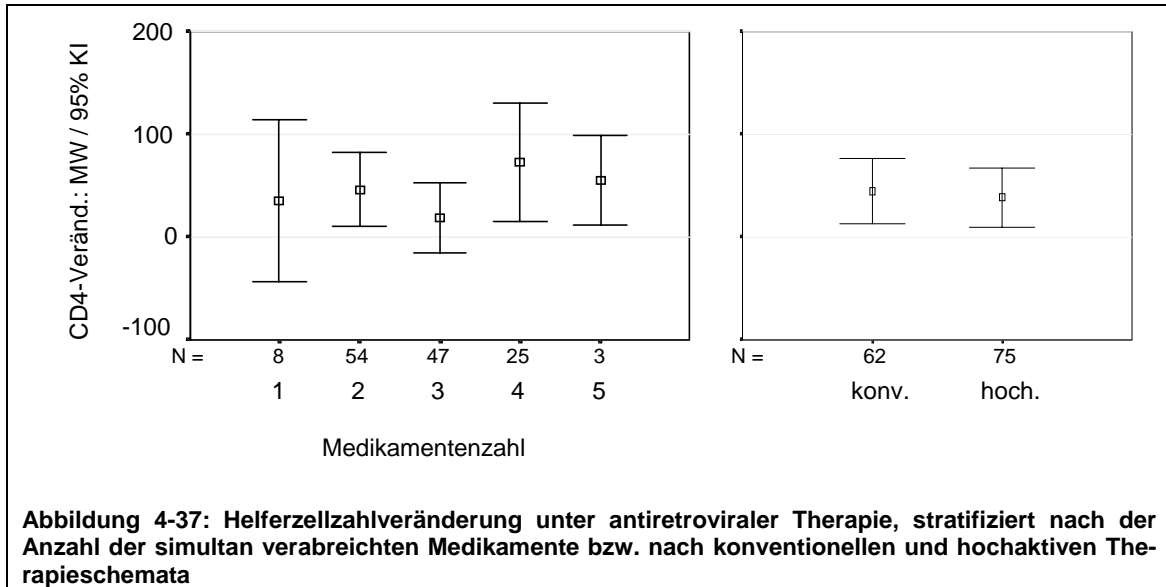


Abbildung 4-37: Helferzellzahlveränderung unter antiretroviraler Therapie, stratifiziert nach der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente bzw. nach konventionellen und hochaktiven Therapieschemata

Aufgrund der in der Faktorenanalyse ermittelten hochsignifikanten Unterschiede der Medikamentenzahlen bei Erst- und Folgetherapien wurde im Anschluss obige Untersuchung nach Ersttherapien (Abbildung 4-38) und Folgetherapien (Abbildung 4-39) getrennt durchgeführt.

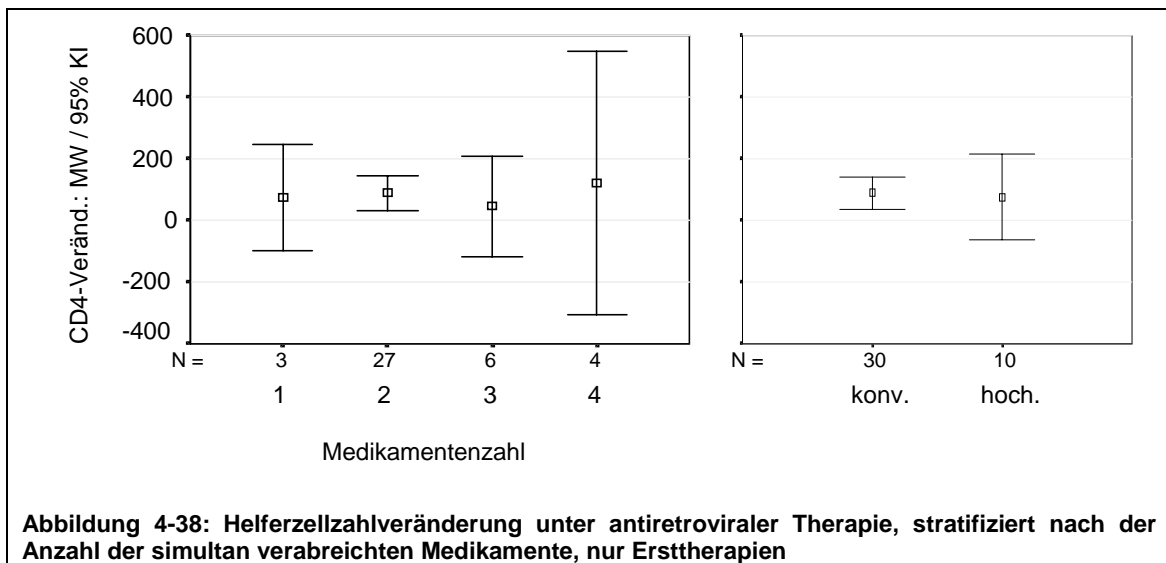


Abbildung 4-38: Helferzellzahlveränderung unter antiretroviraler Therapie, stratifiziert nach der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente, nur Ersttherapien

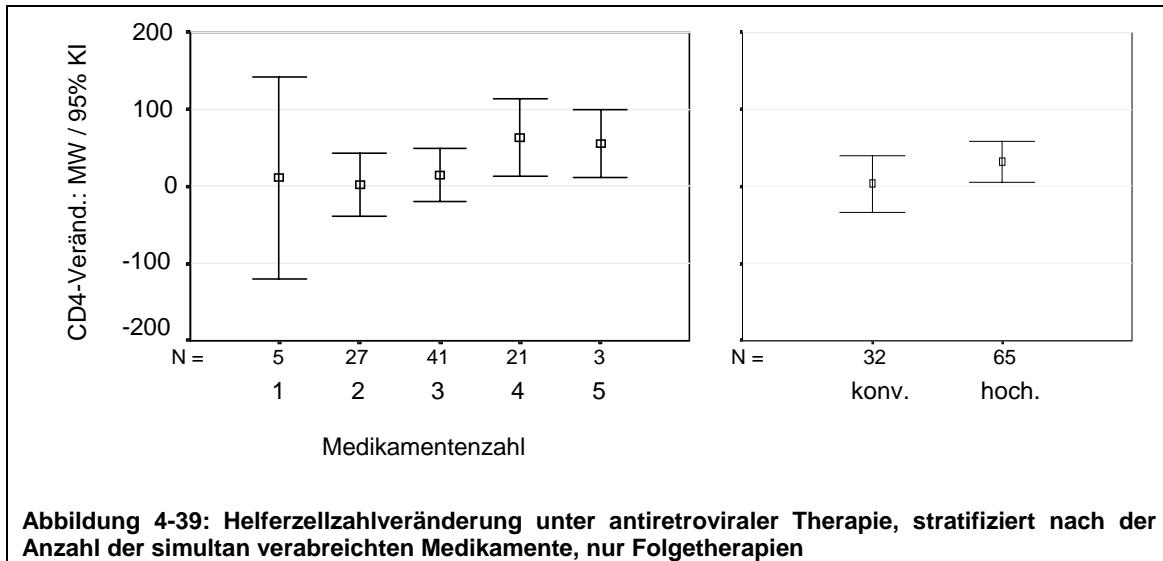


Tabelle 4-25 zeigt eine numerische Darstellung der immunologischen Veränderungen mit den Signifikanzen der Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapieregimen.

Tabelle 4-25: Signifikanzen der Unterschiede der Helferzellzahlveränderungen, nach Medikamentenzahlen

		Medikamente					konv. Th.	hoch. Th.
		1	2	3	4	5		
Insgesamt	N	8	54	47	25	3	62	75
	CD4⁺-Veränderung	35,1	46,0	18,7	73,2	55,7	44,6	38,3
	Signifikanz p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.
Ersttherapien	N	3	27	6	4	0	30	10
	CD4⁺-Veränderung	75,3	89,7	46,6	121,1		88,3	76,4
	Signifikanz p		n.s.	n.s.	n.s.			n.s.
Folgetherapien	N	5	27	41	21	3	32	65
	CD4⁺-Veränderung	11,0	2,3	14,6	64,1	55,7	3,7	32,5
	Signifikanz p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.

Signifikante Unterschiede bestehen zwischen den verschiedenen Therapieregimen nicht, auch eine Tendenz ist nicht abzulesen.

Tabelle 4-26 zeigt die Korrelation zwischen der Helferzellzahlveränderung zum ersten Quartal und der Anzahl der Medikamente, sowie die Signifikanz eines linearen Zusammenhangs.

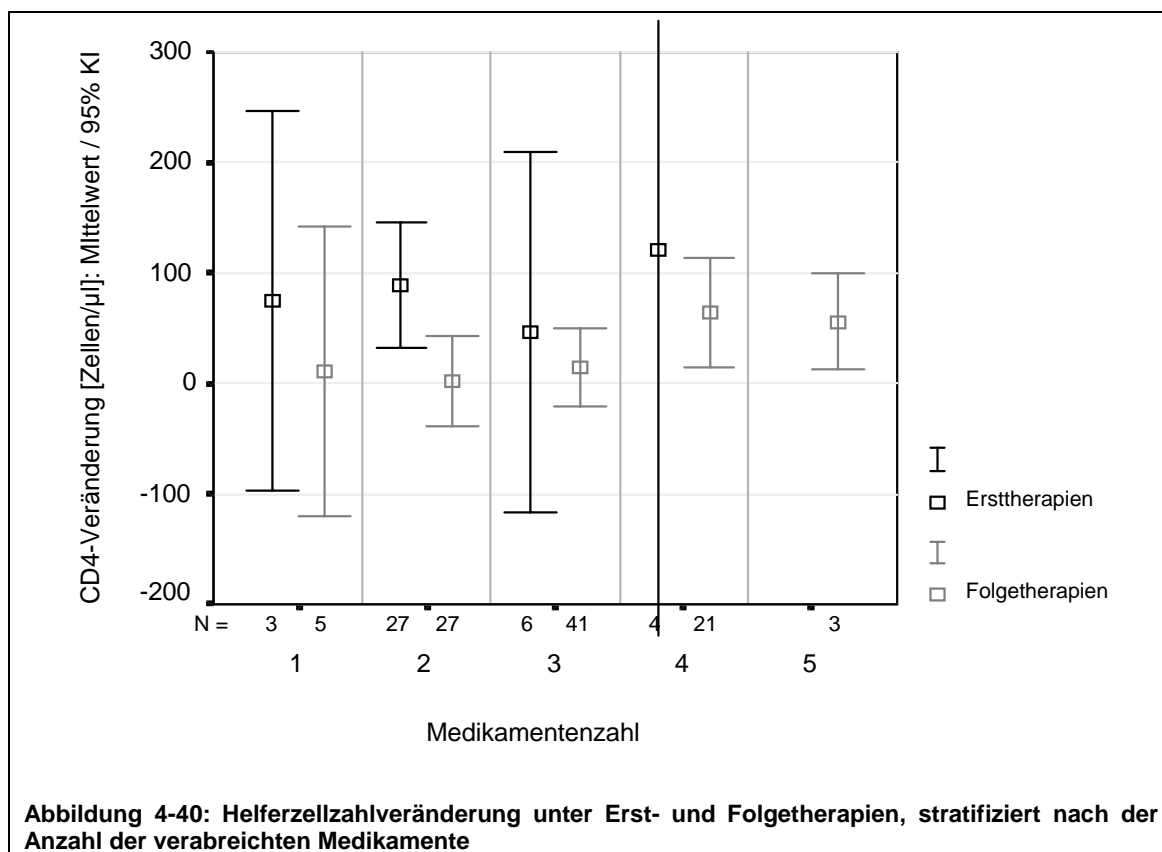
Tabelle 4-26: Korrelationen zwischen Medikamentenzahl und Helferzellzahlveränderung

	Insgesamt	Ersttherapien	Folgetherapien
N	313	95	218
Korrelationskoeffizient	-0,029	-0,004	+0,047
Signifikanz p	n.s.	n.s.	n.s.

Man sieht, dass sich auch in der Betrachtung der Korrelationen kein signifikanter Zusammenhang findet.

Auswirkung von Erst- und Folgetherapien

Zur Untersuchung der Frage, ob Erst- und Folgetherapien zu unterschiedlichen Veränderungen der Helferzellzahlen führen, wurde aufgrund der zuvor gezeigten hochsignifikanten Unterschiede der Medikamentenzahlen in beiden Gruppen zunächst nach der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente stratifiziert. Eine grafische Präsentation der Ergebnisse zeigt Abbildung 4-40.



Die im Wilcoxon-Test ermittelten Signifikanzen finden sich in Tabelle 4-27. Es zeigt sich eine durchgängige Tendenz dahingehend, dass die Helferzellzahlen bei Ersttherapien stärker anstei-

gen als bei anschließenden Therapien. Für zwei Medikamente ist dieser Unterschied hochsignifikant, für alle Therapien gemeinsam signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 4-27: Signifikanzen der Unterschiede der CD4⁺-Zahlveränderungen, nach Erst- und Folgetherapien

		Ersttherapien	Folgetherapien
1 Medikament	<i>N</i>	3	5
	CD4 ⁺ -Veränderung	75,3	11,0
	Signifikanz p	n.s.	
2 Medikamente	<i>N</i>	27	27
	CD4 ⁺ -Veränderung	89,7	2,3
	Signifikanz p	<0,01	
3 Medikamente	<i>N</i>	6	41
	CD4 ⁺ -Veränderung	46,6	14,6
	Signifikanz p	n.s.	
4 Medikamente	<i>N</i>	4	21
	CD4 ⁺ -Veränderung	121,1	64,1
	Signifikanz p	n.s.	

4.6 Klinische Effekte der antiretroviralen Therapie

In diesem Abschnitt wird untersucht, wie viele klinische Ereignisse vor und nach Einführung der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie auftraten. Wie bereits erläutert, wird als „Grenzlinie“ der Ära vor und nach Einführung der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie vereinfachend der Jahreswechsel 1996/97 angenommen.

Im Zeitraum Januar 1997 bis Juni 1998 traten bei den 144 behandelten Patienten insgesamt 29 opportunistische Infektionen auf. Diese verteilten sich auf 22 Patienten; 122 von 144 Patienten erkrankten also innerhalb des Beobachtungszeitraums an keinerlei opportunistischer Erkrankung. 13 opportunistische Erkrankungen fielen in die Kategorie „AIDS-definierende Erkrankung“, bei fünf Patienten war ein Fortschreiten der Erkrankung zum Stadium AIDS festzustellen. Von den AIDS-definierenden Erkrankungen traten dabei aber nur sechs von 13 Ereignissen unter einer antiretroviralen Therapie auf, dabei nur eine von fünf Progressionen zum Stadium AIDS.

Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29 stellen die Häufigkeiten der AIDS-definierenden Erkrankungen und der sonstigen opportunistischen Infektionen dar. Rechnet man die Anzahl dieser Ereignisse

auf die Länge des Beobachtungszeitraumes um, so ergibt sich eine Häufigkeit von 19,0 opportunistischen Erkrankungen pro 100 Patientenjahre.

Tabelle 4-28: AIDS-definierende Erkrankungen Januar 1997 bis Juni 1998

Erkrankung	insgesamt	unter ART
PcP ⁱ	2	0
CMV-Retinitis ⁱⁱ	4	4
MOTT ⁱⁱⁱ	1	1
Lungen-TBC	1	0
Disseminierte TBC	1	0
Soor-Ösophagitis	2	0
HSV ^{iv}	1	0
Sonstige	1	1
Summe	13	6

Tabelle 4-29: Sonstige opportunistische Infektionen Januar 1997 bis Juni 1998

Erkrankung	Anzahl	unter ART
Herpes zoster	2	2
Aspergillose	1	1
Soor-Stomatitis	4	2
Haarleukoplakie	3	0
sonstige	6	3
Summe	16	8

Im Vergleich dazu traten im Zeitraum bis zum 31.12.1996 (Gesamtbeobachtungsdauer 654,0 Patientenjahre^v) 518 opportunistische Erkrankungen auf; dies ergibt eine Häufigkeit von 79,2 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Die Anzahl der Begleitinfektionen und -erkrankungen pro Patientenjahr ging somit seit Anfang 1997 auf etwa 27% der Häufigkeit bis Ende 1996 zurück.

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei der Betrachtung der Häufigkeit des Fortschreitens der HIV-Infektion zum AIDS-Stadium. Während der Zeit von Erfassungsbeginn im Jahre 1984 bis Ende 1996 traten bei 150 Patienten zum ersten Mal AIDS-definierende Erkrankungen auf, umgerechnet 22,9 neue AIDS-Fälle in 100 Patientenjahren. Seit 1997 waren es fünf neue AIDS-Fälle, 3,3 in 100 Patientenjahren – eine Reduktion auf 14%. Auch bei den Todesfällen ist ein deutlicher Rückgang festzustellen. Starben bis Ende 1996 insgesamt 115 der in der Infektionsambulanz der

ⁱ Pneumocystis carinii-Pneumonie

ⁱⁱ Zytomegalie-Retinitis

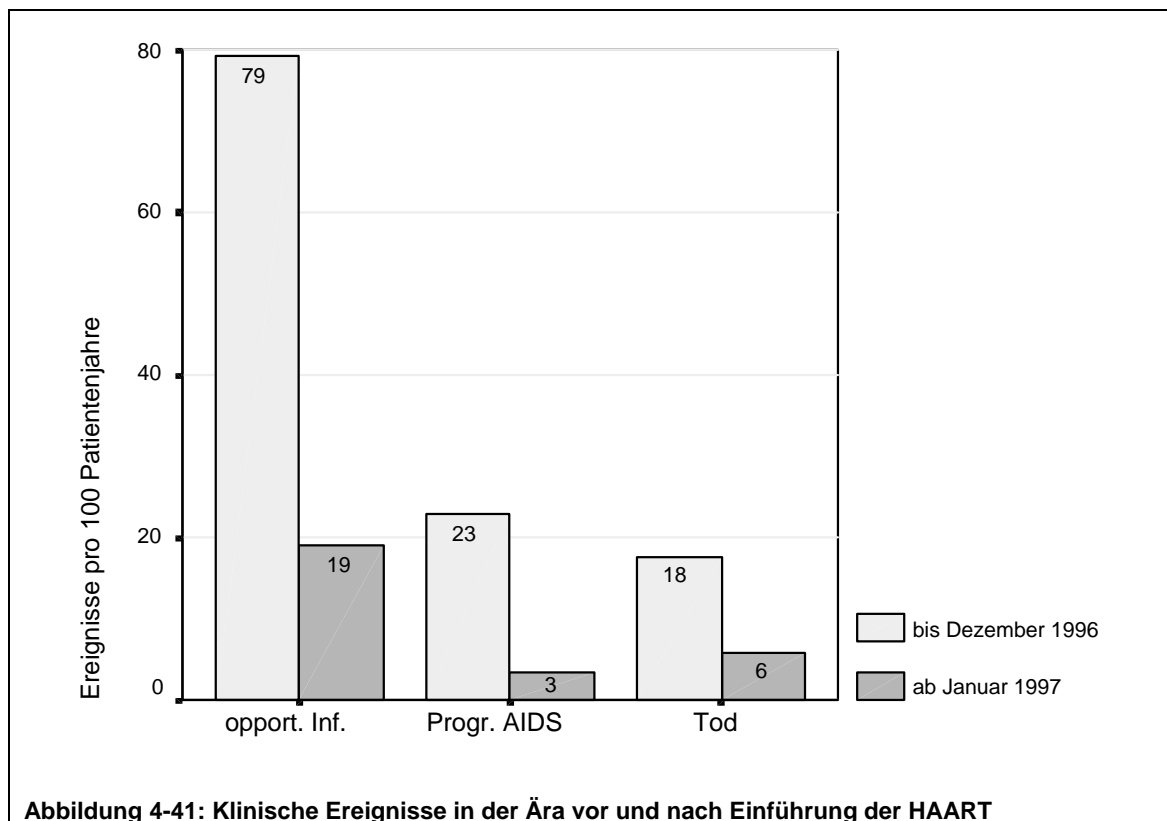
ⁱⁱⁱ Infektion mit atypischen Mykobakterien („mycobacteria other than tuberculosis“)

^{iv} Chronische Herpes simplex-Ulcera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis

^v Berechnung s. Kapitel 3.1

Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg betreuten Patienten, so waren es seitdem noch neun Patienten; dies ergibt eine Häufigkeit von 17,6 Todesfällen pro 100 Patientenjahre bis zum 31.12.1996 und 5,9 Todesfällen pro 100 Patientenjahre danach, also ein Rückgang auf 33%.

Eine graphische Gegenüberstellung der klinischen Ereignisse bis Dezember 1996 und ab Januar 1997 zeigt Abbildung 4-41.



In der Gegenüberstellung der klinischen Ereignisse in den Patientenmonaten bis Dezember 1996 und ab Januar 1997 ergeben sich für alle drei Ereignisse hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Zeiträumen ($p < 0,001$ für jedes der Ereignisse).

5 DISKUSSION

5.1 Beobachtungszeitraum und Gesamterfassungsdauer

Bei der Betrachtung der Verteilung der Beobachtungszeiträume der einzelnen Patienten fällt auf, dass 46% der Patienten Dauerpatienten sind, die sowohl zu Beginn als auch am Ende des in dieser Studie beobachteten Zeitraums in der Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik betreut wurden. Die Zahl der Therapieabbrüche, die nicht durch Tod des Patienten bedingt waren, lag bei lediglich 10% aller Patienten - dies deutet auf eine hohe Konstanz in der ambulanten Betreuung hin.

Vergleicht man die Rate der nicht-todesbedingten Therapieabbrüche mit der Zahl von Probanden, die bei kontrollierten Studien aus nicht-vordefinierten Gründen aus der Studie ausschieden („lost to follow-up“), so ist die Rate der Therapieabbrüche in der hier durchgeführten Studie mit 9,8 pro 100 Patientenjahre deutlich höher. Zum Vergleich sind in Tabelle 5-1 die Abbruchraten in drei großen kontrollierten Studien aufgelistet.

Tabelle 5-1: Abbruchraten in drei kontrollierten Studien

Studie	Erfasste Patientenjahre	Anzahl Abbrüche	Abbrüche pro 100 Patientenjahre
Concorde ⁵⁰	5419	127	2,3
Delta ³⁰	7638	284	3,2
Caesar ⁷³	1315	45	3,4
Collier et al. ⁴¹	127,4	7	5,5
Gulick et al. ⁴⁶	65,4	1	1,5

Eine Ursache für diese Unterschiede liegt sicherlich in den äußeren Anreizen, die bei kontrollierten Studien den Probanden zum Verbleib in der Studie geboten werden. Weiterhin war die primäre Intention bei dem dieser Studie zugrundeliegenden Procedere nicht, möglichst reliable Ergebnisse bezüglich der Effekte verschiedener Therapien zu erhalten, sondern die wissenschaftliche Erhebung war dem Ziel der individuellen und optimalen Behandlung der Patienten untergeordnet, sie war also quasi ein „Nebenprodukt“ der klinischen Tätigkeit in unserer Ambulanz. Es wurde kein Therapieregime um der Studie willen aufrechterhalten.

Hier zeigt sich ein Unterschied in den Bedingungen zwischen kontrollierten Studien und einer Intention-to-Treat-Analyse, wie sie hier durchgeführt wurde. Dieser Unterschied wird auch später beim Vergleich der Therapieeffekte noch von Bedeutung sein.

5.2 Das Patientenkollektiv: Epidemiologische Struktur der Gesamtgruppe und Ausgangssituation der neu erfassten Patienten

Im Vergleich der epidemiologischen Daten aus unserer Ambulanz mit denen des Robert-Koch-Instituts fällt auf, dass das Übergewicht von männlichen Patienten in Würzburg deutlich geringer ist. Dies korrespondiert damit, dass der Anteil der (neu erfassten) Patienten, die sich im Rahmen homosexueller Kontakte infiziert haben, in Würzburg deutlich niedriger liegt. Außer der sehr kleinen Gruppe der Hämophilie-Patienten ist dies die einzige Gruppe, die per definitionem nur Männer umfasst, daher führen geringe Fallzahlen in dieser Gruppe zu einer relativen Verringerung des Anteils von Männern. Entsprechend des geringeren Anteiles dieser Gruppe sind die übrigen Gruppen im Würzburger Kollektiv prozentual stärker vertreten als im Bundesdurchschnitt. Es ist anzunehmen, dass diese Unterschiede aus der regionalen Verteilung der Risikogruppen im Einzugsgebiet der Universitätsklinik Würzburg resultieren. Die Altersverteilung ist in beiden Kollektiven ähnlich.

Die Tatsache, dass es sich bei den Würzburger Daten um Patienten handelt, die von Januar 1997 bis Juni 1998 in Behandlung waren, während den Daten des Robert Koch-Institutes alle bis März 1998 eingegangenen Bestätigungstests zugrunde liegen (eine Berichtspflicht für positive HIV-Tests besteht seit Dezember 1987), verändert den entstandenen Eindruck nicht, da das Geschlechterverhältnis bei den beim RKI seit Januar 1997 eingegangenen Meldungen mit 3,3:1 immer noch deutlich höher ist. Eine Abnahme des Verhältnisses Männer:Frauen zeigt sich auch bei den im Beobachtungszeitraum in Würzburg neu erfassten Patienten, hier beträgt es nur noch 1,6:1.

Die von uns beobachtete tendenzielle Zunahme der Patientenzahlen steht im Einklang mit den Erhebungen des Robert-Koch-Instituts, welches über ein leichtes Anwachsen der zu versorgenden HIV- bzw. AIDS-Patienten berichtet.⁷⁴ Als Ursache hierfür wird gesehen, dass bei einer stabilen Zahl von Neuinfektionen die Todesfälle durch die verbesserten therapeutischen Möglichkeiten abnehmen.

Im Vergleich der Infektionsrisiken der neu aufgenommen und der Gesamtmenge der behandelten Patienten zeigt sich, dass seit Januar 1997 keine neuen Patienten hinzukamen, die sich über Blutprodukte mit HIV infiziert hatten. Die sechs Patienten, die sich seitdem noch in Behandlung befanden, hatten sich bereits zwischen Oktober 1988 und Februar 1996 zum ersten Mal vorgestellt. Diese Entwicklung spiegelt sich auch in der Erhebung des European Centre for the Epi-

demiological Monitoring of AIDS wider:⁷⁵ Lag der Anteil der auf diesem Wege Infizierten zwischen 1991 und 1994 noch bei 2,9-5,5%, so sank er bis 1997 auf 0,8% ab; 1998 wurde kein solcher Fall mehr registriert.⁷⁵ Ähnliche Verhältnisse zeigen die Daten des Robert Koch-Instituts: Unter den kumulierten Fällen bis März 1998 fanden sich 8,8% mit einem Infektionsweg über Blut oder Blutprodukte, zwischen April 1997 und März 1998 nur noch 0,7%.⁷² Hier zeigt sich der Erfolg der Kontrollen der Transfusionsmedizin und der pharmazeutischen Industrie.

Womit der im Vergleich hohe Anteil der neu erfassten Patienten aus „Pattern II“-Ländern zusammenhängt scheint fraglich. Auch bundesweit war diese Entwicklung festzustellen: Bei dem entsprechenden Wertepaar des RKI findet sich eine Steigerung von 7,4% auf 23,1%. Bei den dort erfassten Werten erklärt sich ein Teil dieser Entwicklung durch die Abnahme der absoluten Fallzahlen bei vermutlicher Konstanz oder Zunahme der neu erfassten Patienten aus Endemiegebieten. So nahm die Anzahl der dem RKI gemeldeten positiven Bestätigungstests von 1991 bis 1997 um 45% ab.⁷² Im Würzburger Kollektiv ist allerdings eine deutliche *absolute* Zunahme festzustellen.

Die Abnahme des Anteils der Drogenabhängigen an den neu mit HIV Infizierten zeigt sich auch in den epidemiologischen Erhebungen des RKI. Unter den kumulierten Werten bis März 1998 waren es 25,1%, zwischen April 1997 und März 1998 dagegen nur noch 18,0%. Diese Entwicklung lässt ein erhöhtes Risikobewusstsein bezüglich einer möglichen HIV-Infektion unter Drogenabhängigen vermuten.

Bei der Betrachtung der klinischen Ausgangssituation der neu erfassten Patienten zeigt sich, dass sich die große Mehrheit frühzeitig, d.h. im klinisch asymptomatischen Stadium, in Behandlung begibt. Zu diesem Zeitpunkt war jedoch in den meisten Fällen der immunologische Laborstatus reduziert, worin sich der fortschreitende Krankheitsverlauf trotz fehlender Symptomatik zeigt. Die virologische Situation bei Erstvorstellung war sehr variabel. In den meisten Fällen waren nachweisbare Viruslasten in unterschiedlicher Höhe festzustellen.

5.3 Charakterisierung der verabreichten Therapieregime

Bei der Analyse der neu verordneten Therapieregime zeigt sich zunächst, dass fast ausschließlich Kombinationstherapien verabreicht wurden. Unter 158 Therapieschemata befanden sich nur

drei Monotherapien. Ergänzend ist ein kontinuierlicher, wenn auch nicht signifikanter Anstieg der durchschnittlichen Medikamentenzahl bei Erst- und Folgetherapien über die drei beobachteten Halbjahre zu bemerken. Der bei detaillierter Betrachtung im Verlaufe der eineinhalb Jahre bis zum Juni 1998 erkennbare Trend fort von Monotherapien und Zweifachkombinationen hin zu hochaktiven Therapieregimen wird insbesondere bei den Ersttherapien in der Steigerung des Anteils von 30% in 1997 auf 62,5% im ersten Halbjahr 1998 deutlich. Das Bild bei allen Therapien gemeinsam ist mit einer Steigerung von 63% auf 75% nicht so ausgeprägt, weist aber in die gleiche Richtung.

Im Vergleich mit einer in Deutschland durchgeführten prospektiven Erhebung an 823 Patienten (ART '96), die im Herbst 1996 eine antiretrovirale Therapie begannen, zeigt sich ein ähnliches Bild. In den ersten 24 Wochen dieser Studie wurden 63% eine Zweifachkombination verabreicht, 33% erhielten eine Dreifachkombination und 4% begannen mit einer Monotherapie.⁷⁶

Die Ursache für den höheren Anteil an hochaktiven Therapieschemata unter der Gesamtzahl der Regime liegt darin begründet, dass zu Beginn des betrachteten Zeitraumes häufig zunächst Zweierkombinationen verabreicht wurden und erst bei deren Versagen ein hochaktives Regime gewählt wurde. Dies erklärt auch die im Schnitt niedrigere Medikamentenzahl sowie den hohen Anteil an Zweifachkombinationen unter den Ersttherapien. Der in dieser Studie erkennbare Trend zeigt in die Richtung der während des beobachteten Zeitraumes veröffentlichten nationalen^{14,34} und internationalen³³ Therapieempfehlungen, die übereinstimmend hochaktive Regime aus zwei Nukleosidanaloga und einem Proteaseinhibitor zur Initialbehandlung empfehlen. Dies war im zunehmenden Maße das Vorgehen in unserer Ambulanz. Bestehende niedrigpotente Regime wurden bei zufriedenstellender Wirksamkeit naturgemäß nicht ausgetauscht.

Bei der Beurteilung der kumulierten Anzahl der Medikamente ergibt sich eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen der Medikamentenzahl und der Länge des individuellen Beobachtungszeitraums. Dies ist zu erwarten, da es mit zunehmender Behandlungsdauer häufiger zu Therapieversagen oder anderen Ereignissen kommt, die eine Modifikation der Therapie erforderlich machen. Die meisten der Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes antiretroviral behandelt wurden ($73/127=57\%$), erhielten ein bis drei Medikamente, nur 43% ($54/127$) erhielten vier oder mehr verschiedene Medikamente.

Bedeutung erhält diese Beobachtung im Zusammenhang mit der Beurteilung zukünftiger Therapieoptionen. Bei Umstellung einer bestehenden Therapie werden dem Patienten in der Regel

Medikamente verabreicht, mit denen er bisher noch nicht in Berührung gekommen ist. Insbesondere wenn es zuvor zu einem Anstieg der Viruslast gekommen ist ist zu erwarten, dass die Virusstämme, die der entsprechende Patient beherbergt, gegen diese Wirkstoffe resistent sind. Mit jedem neuen Medikament schränken sich dabei die Möglichkeiten für zukünftige Therapieoptionen ein, da es durch sukzessive Selektion resistenter Virusstämme zu einer Kumulierung von Resistenzen gegen bereits verabreichte Medikamente kommen kann. Außerdem treten in allen drei Wirkstoffklassen verschiedentlich Kreuzresistenzen gegen strukturell ähnliche Substanzen auf.^{12,14,77} Zu beachten ist aber, dass auch das Phänomen einer Resensibilisierung auftreten kann: Eine Mutation, die zu einer Resistenz gegen einen Wirkstoff führt, kann die Sensibilität für einen anderen Wirkstoff erhöhen (z. B. die 3TC-Resistenz durch Mutation der Reverse Transkriptase an Codon 184, die teilweise die Empfindlichkeit gegen AZT wiederherstellt).⁷⁸ Außerdem kann sich nach Absetzen eines Medikamentes der Wildtyp des Virus wieder durchsetzen.¹⁴ Insofern ist die kumulierte Anzahl der Medikamente nur ein Hinweis, kein sicherer Beleg, bezüglich möglicher Resistenzen der Viruspopulation eines Patienten.

Bei den Patienten, die schon vor dem 01.01.1997 in Behandlung waren, fanden teilweise vor dem beobachteten Zeitraum Therapieumstellungen statt, die zukünftige Therapieoptionen weiter einschränken. Betrachtet man isoliert den Beobachtungszeitraum, so gäbe es bei den zur Verfügung stehenden Medikamenten (fünf Nukleosidanaloga, vier Proteaseinhibitoren und ein Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor) bei der großen Mehrheit der Patienten im Falle einer erneuten Therapieumstellung immer noch eine hinreichende Anzahl von Substanzen, die innerhalb dieses Zeitraumes nicht verabreicht wurden. Im Einzelfall wäre zu prüfen, welche dieser Substanzen wirksam sind und welche durch Kreuzresistenzen keine hinreichende antiretrovirale Wirksamkeit mehr entfalten. Häufigen Kreuzresistenzen wurde im Beobachtungszeitraum in entsprechenden Therapieempfehlungen Rechnung getragen. So wird in einem Diskussionsentwurf des Robert-Koch-Institutes von einer Umstellung von RTV auf IDV abgeraten.¹⁴ In der klinischen Praxis beruhte das An- oder Absetzen neuer Medikamente einerseits auf Empfehlungen und Erkenntnissen, andererseits auf der klinischen Erfahrung im individuellen Fall.

Laufend werden antiretrovirale Substanzen entwickelt und zugelassen, seit Ende unserer Erhebung die Substanzen Abacavir, Efavirenz und Amprenavir. Hierdurch eröffnen sich fortwährend neue Therapieoptionen, vergleichbar mit der Entwicklung neuer Antibiotika gegen bakterielle Infektionen.

Bei der Betrachtung der neu- und erstverordneten Therapien zeigt sich, dass im Schnitt etwa einmal pro Patient und Jahr eine Therapie geändert oder zum ersten Mal verordnet wurde. Der Anteil der Neuverordnungen betrug dabei 29%. Bei den Umstellungen bestehender Therapien war der mit Abstand häufigste Grund eine Verschlechterung der virologischen und/oder immunologischen Parameter, wobei die Bedeutung der virologischen Parameter überwiegt. Eine Verschlechterung des klinischen Zustandes war dagegen nur in einem Fall Grund für eine Therapieumstellung. Hierin wird deutlich, welche zentrale Stellenwert insbesondere die Viruslastbestimmung im klinischen Alltag eingenommen hat. Verschiedene kontrollierte Studien zeigten die Überlegenheit der Viruslast über die Helferzellzahlen als Einzelprädiktor für die klinische Entwicklung.^{16,59,61} In einer Studie von Mellors et al. wurde die Korrelation zwischen Viruslast und Helferzellzahlen untersucht, hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang.¹⁶ Katzenstein et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Viruslastveränderung ein prädiktiver Faktor für die Veränderung der CD4⁺-Zellzahlen ist.⁶¹ In der gleichen Studie wurde gezeigt, dass die Viruslast ein unabhängiger Prädiktor für den klinischen Verlauf ist, der immunologische Status jedoch unabhängig von der Viruslast keine signifikanten Voraussagen zulässt. O'Brien et al. konnten dagegen nachweisen, dass bei Berücksichtigung der Viruslast die Einbeziehung der Helferzellzahlen zusätzliche prognostische Informationen liefert⁵⁹, übereinstimmend kamen Mellors et al. zu dem Ergebnis, dass die zuverlässigsten Voraussagen durch Berücksichtigung beider Parameter ermöglicht werden.¹⁶

Diese Ergebnisse fanden Eingang in nationale^{14,34} und internationale³³ Therapieempfehlungen, die während des beobachteten Zeitraumes veröffentlicht wurden. Übereinstimmend wird dort vorgeschlagen, Therapieentscheidungen aufgrund der virologischen und immunologischen Parameter zu treffen. Das Robert-Koch-Institut empfiehlt in seinen Richtlinien regelmäßige Messungen der Viruslast alle drei bis vier Monate und der Helferzellzahlen alle drei bis sechs Monate.¹⁴ Die gemeinsamen Richtlinien der DAIG und der ÖAG schlagen Messungen beider Parameter alle zwei bis vier Monate vor.³⁴

Dass es die Messung der virologischen und immunologischen Parameter erlaubt, einer klinischen Verschlechterung zuvorzukommen, belegen auch die Ergebnisse unserer Studie.

Die Tatsache, dass es trotz der langfristigen Einnahme verschiedener Medikamente, wie sie bei Kombinationstherapien erforderlich ist, nur selten zu Therapieumstellungen aufgrund von Nebenwirkungen kam, spricht für die generell gute Verträglichkeit antiretroviraler Substanzen. Diese Rate (22 in 152,8 Patientenjahren, entsprechend 14,4 in 100 Patientenjahren) ist höher als

die in kontrollierten Studien beobachtete. So kam es in einer Studie von Collier et al., bei der 297 Patienten mit Zweifach- oder Dreifachkombinationen behandelt wurden, zu 11,7 nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen in 100 Patientenjahren,⁴¹ in einer Studie von Gulick et al., in der 97 Patienten mit Mono- bis Dreifachkombinationen behandelt wurden, sogar zu lediglich 1,5 Therapieabbrüchen in 100 Patientenjahren.⁴⁶ Hierbei spielt wiederum eine Rolle, dass bei einer Studie, bei der die wissenschaftliche Fragestellung im Vordergrund steht, die Kriterien für einen Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen härter definiert werden als in unserer Erhebung, bei der die möglichst effiziente und verträgliche Behandlung des Patienten oberstes Ziel war. Außerdem ist die durchschnittliche Medikamentenzahl (2,33 bzw. 2,02) in diesen Studien geringer als in unserer Erhebung, somit ist eine geringere Häufigkeit und Ausprägung von Nebenwirkungen zu erwarten.

Die geringe Anzahl von Therapieabbrüchen aufgrund von Non-Compliance, lediglich zwei in 100 Patientenjahren, erstaunt, wenn man die vielfach ungünstigen psychosozialen Umstände der Patienten und die hohen Anforderungen an die Einnahmedisziplin in Erwägung zieht. Dies ist vermutlich maßgeblich auf die regelmäßige Patientenbetreuung, die in unserer Ambulanz auch immer mit einem Arztgespräch verbunden war, zurückzuführen. Auch in den Richtlinien des Robert-Koch-Institutes wird diesem Gesichtspunkt Rechnung getragen und der Compliance-erhaltung ein größerer Abschnitt gewidmet.¹⁴

Bei der Betrachtung der Verbleibdauer bei einem Therapieregime in Abhängigkeit der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente zeigt sich kein klarer Zusammenhang; die Unterschiede sind in keinem der Paarvergleiche signifikant und eine klare Tendenz ist ebenfalls nicht zu erkennen.

Eine Erklärung könnte sein, dass der zu erwartende Effekt, dass eine höhergradige Therapie längerfristig die Viruslast supprimiert als eine niedriggradige und dadurch der Verbleib erwartungsgemäß länger sein sollte, dadurch neutralisiert wird, dass höhergradige Therapien gerade bei Patienten, die schon länger in Behandlung waren, vielfach erst bei Versagen niedriggradiger Therapien verabreicht wurden und daher deren Wirkung durch vorbestehende Resistenzen eingeschränkt wurde. Diese Erklärung scheidet aber von daher aus, als auch bei alleiniger Betrachtung der Ersttherapien (nicht dargestellt) kein klarer Zusammenhang dahingehend besteht, dass höhergradige Therapien zu einem längeren Verbleib führen würden.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass höhergradige Therapien öfter zu Therapieabbrüchen aufgrund von Complianceproblemen oder Nebenwirkungen führen. Bei Therapieabbrüchen aufgrund mangelnder Compliance lag die Medikamentenzahl im Schnitt bei 2,8, bei solchen aufgrund von Nebenwirkungen bei 2,45 – in beiden Fällen unter der durchschnittlichen Medikamentenzahl von 2,97. Somit ist auch diese Erklärung anhand der Daten nicht zu bestätigen.

Ein evtl. Langzeiteinfluss der Anzahl der Medikamente auf nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche würde in unserer Erhebung aufgrund der auf eineinhalb Jahre begrenzten Beobachtung allerdings nicht erkannt. Es bliebe zu überprüfen, ob bei größeren Patientenkollektiven und längerer Beobachtungsdauer signifikante Unterschiede erzielt werden.

5.4 Virologische Effekte der antiretroviralen Therapie

5.4.1 Virologischer Status bei Ersterfassung, zu Therapiebeginn und am Ende des Erfassungszeitraumes

Bei dem einleitenden Vergleich der Viruslasten zwischen Erstvorstellung und Therapiebeginn bzw. zwischen Therapiebeginn und Erfassungsende zeigte sich das zu erwartende Bild, dass es von Erstvorstellung bis zum Therapiebeginn zu einem geringen, nicht signifikanten Anstieg der Viruslast kam und von Therapiebeginn bis zur letzten Messung im Beobachtungszeitraum die Viruslast signifikant sank.

Im Vergleich der Viruslasten zu Erfassungs- und Therapiebeginn zeigt sich die Praxis der frühzeitigen therapeutischen Intervention bei nachgewiesener HIV-Infektion: Eine Therapie wird sowohl im Hinblick auf die virologischen Parameter als auch auf die klinische Entwicklung prophylaktisch, also vor relevantem Viruslastanstieg oder manifester Erkrankung, eingeleitet. Dies steht in Übereinstimmung mit den schon erwähnten nationalen und internationalen Therapierichtlinien, die eine zunehmend frühere therapeutische Intervention empfehlen. Das Robert-Koch-Institut empfahl im November 1997, bei asymptomatischer HIV-Infektion und Helferzellzahlen über 350/ μ l eine Hochaktive Antiretrovirale Therapie einzuleiten, falls die Viruslast über 50 000 copies/ml (bei Messung mit der bDNA-Methode) bzw. über 100 000 copies/ml (bei Messung mit der auch in Würzburg angewandten PCR-Methode) liegt oder die Helferzellzahlen

unter 350/μl sinken.¹⁴ Die „Deutsch-Österreichischen Richtlinien zur antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion“ empfahlen im Dezember 1997 einen Therapiebeginn, falls im asymptomatischen Stadium die Viruslast auf 10 000-20 000 copies/ml ansteigt oder die Helferzellzahlen unter 350-400/μl sinken.³⁴ Die Empfehlung des „USA Panel“ der „International AIDS Society“ vom April 1997 geht noch weiter und empfiehlt die Einleitung einer HAART bei Viruslasten über 5000-10 000 copies/ml oder Helferzellzahlen unter 500/μl, insbesondere unter 350/μl.³³ Schon 1995, also vor der Einführung von Proteaseinhibitoren und NNRTIs in die klinische Praxis, sprach sich Ho für eine möglichst potente antiretrovirale Therapie aus, wenn möglich während der Phase der Primärinfektion.⁶⁶ Der Einsatz einer HAART bei Viruslasten unter 5000 copies/ml wurde 1997 noch kontrovers diskutiert.¹²

Die Senkung der Viruslast von Therapiebeginn bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes gibt einen ersten Eindruck über die in der Praxis erreichte Viruslastsenkung, die im Folgenden noch differenziert betrachtet werden soll. In der Gesamtbetrachtung hatten unsere Therapien eine hochsignifikante und beträchtliche Wirksamkeit. Der letzte Erfassungszeitpunkt kann im Hinblick auf die Viruslast als ein willkürlicher Zeitpunkt betrachtet werden, zu dem der Effekt weder besonders hoch noch besonders gering ist. Zu diesem willkürlichen Zeitpunkt lag die Viruslast im Schnitt um den Faktor 40 (entsprechend 1,6 log₁₀-Stufen) niedriger als zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung.

5.4.2 Veränderung der Viruslast unter antiretroviraler Therapie

Zeitlicher Verlauf der Viruslastveränderungen

Die Betrachtung der Viruslastveränderung nach Verordnung eines neuen Therapieregimes zeigt einen hochsignifikanten Abfall der Viruslast um durchschnittlich 0,95 log₁₀-Stufen innerhalb der ersten vier Wochen, eine nicht-signifikante Veränderung (tendenziell weiter Senkung) bis zum Monat 3 und einen hochsignifikanten Anstieg zwischen Monat 3 und Monat 4 um durchschnittlich 0,2 log₁₀-Stufen. Über die Quartale hinweg finden sich nach drei Monaten keine signifikanten Veränderungen der Viruslast mehr, in allen bis dahin vorgenommenen Messungen beträgt der Abfall durchschnittlich 0,83 log₁₀-Stufen. Der Anteil der Viruslastmessungen, die unterhalb der Nachweisgrenze lagen, nahm nur innerhalb der ersten vier Wochen signifikant zu, danach finden sich auch hier keine signifikanten Veränderungen mehr.

Der Abfall der Viruslast unter antiretroviraler Therapie deckt sich mit den Beobachtungen, die in verschiedenen Studien zur Viruskinetik gemacht wurden. Ho et al.⁵ errechneten unter der Voraussetzung einer vollständigen Suppression der Virusreplikation eine Halbwertszeit der Viruselimination von 1,3 bis 3,3 Tagen, Wei et al.⁶ ermittelten 0,9 bis 4,7 Tage und Perelson, Neumann et al.¹⁸ 1,7 bis 2,5 Tage. Diese Viruskinetik vorausgesetzt, käme es bei vollständiger Unterdrückung der Virusreplikation innerhalb von vier Wochen zu einem Viruslastabfall zwischen 1,8 und 9,4 log₁₀-Stufen. Perelson, Essunger et al.⁶² nehmen einen zweiphasigen Abfall der Viruslast an: Eine Senkung um 2 log₁₀-Stufen in den ersten zwei Wochen, die durch die Elimination freier Virionen und den Verlust aktiv virusproduzierender Zellen bedingt ist, und eine zweite Phase mit einer Halbwertszeit von ein bis vier Wochen, in der die Kinetik durch virusinfizierte langlebige Zellen bestimmt wird. Unsere Beobachtung einer durchschnittlichen Viruslastsenkung von Woche 4 zu Woche 8 um 0,31 log₁₀-Stufen (entsprechend einer Halbwertszeit von 27 Tagen) würde sich mit dieser Theorie decken, wobei dem von uns beobachteten Wert keine Signifikanz zukommt.

Die Ursache des geringen, aber hochsignifikanten Wiederanstiegs der Viruslast von Monat 3 zu Monat 4 (0,2 log₁₀-Stufen; p<0,001) bleibt unklar. In der quartalsweisen Betrachtung zeigt sich vom ersten Quartal (in dem Monat 3 liegt) zum zweiten Quartal (welches Monat 4 enthält) ein sehr geringer, nicht signifikanter Anstieg der Viruslast (0,08 log₁₀-Stufen, p=0,32).

Die einzige signifikante Veränderung in der Betrachtung über die Quartale findet sich erwartungsgemäß zwischen Beginn und Quartal 1. Die Veränderungen in den folgenden Quartalen zeigen keine einheitliche Tendenz.

Die Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze ging hiermit konform: Ein signifikanter Effekt zeigte sich wiederum zwischen Therapiebeginn und Monat 1, bzw. ein hochsignifikanter Effekt zwischen Therapiebeginn und dem ersten Quartal. Danach ergaben sich keine signifikanten Veränderungen mehr, auch Tendenzen waren anschließend nicht erkennbar. Der signifikante Anstieg der Viruslast zwischen Monat 3 und Monat 4 schlägt sich nicht in einem signifikanten Abfall des Anteils der Viruslastmessungen, die unter der Nachweisgrenze lagen, nieder (p=0,73).

Dass, wie in unserer Untersuchung zu sehen, in der Praxis nur ein Teil der Viruslasten unter die Nachweisgrenze gesenkt wird, zeigt den Unterschied zwischen einem mathematischen Modell, welches von einer völligen Unterdrückung der Virusreplikation ausgeht, und der klinischen

Praxis. In erwähnten Studien wurden kurzfristig antiretrovirale Mono- oder Kombinationstherapien verabreicht, von denen man eine möglichst vollständige Unterdrückung der Viruslast für kurze Zeit erwartete. Hierbei stand das wissenschaftliche Interesse im Vordergrund. Im klinischen Alltag steht die vorausschauende effiziente Therapie unter Abwägung von Wirkung, Nebenwirkungen und zukünftigen Therapieoptionen im Vordergrund, kurz: die optimale Versorgung des Patienten. Bei dem in kontrollierten Studien gewählten Vorgehen, bei dem das primäre Ziel die wissenschaftliche Erkenntnis ist und erwähnter Selektionseffekt vermieden wird, kommt es vielfach nach vier bis zwölf Wochen zu einem Wiederanstieg der Viruslast.^{37,41,46,55}

Die von uns vollzogene Beschränkung des Vergleichs der virologischen und immunologischen Effekte auf die ersten zwölf Wochen nach Therapiebeginn lässt sich mit den von uns beobachteten und von anderen Studien bestätigten Verläufen der Viruslast rechtfertigen. Zusätzlich wird auf diesem Wege noch eine weitere systematische Fehlerquelle eingeschränkt. Diese liegt darin, dass unter den klinischen Bedingungen einer Intent-to-treat-Analyse die Patienten nur so lange bei einem Therapieregime verbleiben, wie diese Therapie als wirksam eingeschätzt wird; die Patienten, bei denen z. B. die Viruslast wieder ansteigt, werden auf ein neues Therapieregime eingestellt. Die Übertragbarkeit dieser Statistik auf die generelle langfristige Wirkung von Mono-, Zweifach-, Dreifach- und Vierfachtherapien scheitert also daran, dass aufgrund der klinischen Zielsetzung mit zunehmender Behandlungsdauer eine zunehmende Selektion eintritt: Patienten, bei denen die Therapie versagt, erhalten eine neue Therapie und fallen damit aus der Erhebung heraus; es werden also immer nur die Durchschnittswerte der Patienten angegeben, die sich nach einer bestimmten Zeit noch in dem entsprechenden Schema befinden (und bei denen daher dieses Schema vermutlich noch hinreichend wirksam ist). Das Ziel der Therapie unter klinischen Bedingungen ist die optimale Versorgung der Patienten und nicht die Evaluierung eines bestimmten Therapieschemas. Der hierdurch bewirkte Selektionseffekt nimmt mit zunehmender Dauer nach Therapieumstellung zu, wird also durch die Betrachtung der Viruslastsenkung über die ersten drei Monate begrenzt.

Faktorenanalyse

Auch bei der Betrachtung der Faktoren, deren Einfluss auf die virologische Effizienz der Therapie untersucht wurde, zeigen sich die Charakteristika der klinischen Praxis. Bei Folgetherapien wurden signifikant mehr Medikamente verabreicht als bei Ersttherapien. Die Ursachen hierfür liegen einerseits darin, dass konventionelle Ersttherapien, die über lange Zeit eine hinreichende virologische Wirksamkeit zeigten, so lange beibehalten wurden, bis deren Wirksamkeit nachließ, und erst dann durch hochaktive Regime abgelöst wurden. Zum anderen wurden auch hoch-

aktive Regime, deren Wirksamkeit nachließ, ersetzt, wobei anschließend zum Teil andere Kombinationen mit gleich vielen Medikamenten, zum Teil Kombinationen mit mehr Medikamenten verabreicht wurden. Nur sehr selten wurden nach einer Therapieumstellung weniger Substanzen als zuvor verabreicht.

Die Ursache dafür, dass bei Folgetherapien der immunologische Ausgangsstatus hochsignifikant schlechter war als bei Ersttherapien, die Viruslasten dagegen nicht signifikant unterschiedlich sind, bleibt insofern fraglich, als die Viruslast frühzeitiger Veränderungen zeigt als die Helferzellzahl und daher zu erwarten wäre, dass eine Verschlechterung der Viruslast häufiger den Ausschlag für eine Therapieumstellung gibt als eine Verschlechterung des immunologischen Status. Ursächlich könnte sein, dass die Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine Folgetherapie erhielten, naturgemäß in der Regel schon länger in Behandlung waren als die, die eine Ersttherapie erhielten, daher der Krankheitsverlauf bei ihnen in der Regel schon länger dauerte und das Immunsystem dementsprechend über einen längeren Zeitraum in Mitleidenschaft gezogen war. Die Viruslast gibt dagegen tendenziell eher einen Aufschluss über die Wirksamkeit der momentanen Therapie, der Zeitfaktor fließt hier in wesentlich geringerem Maße mit ein.

In unserer Untersuchung beobachteten wir einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der virologischen und der immunologischen Ausgangssituation einer Therapie. Da eine hohe Virusmenge im Blut ein Indikator für eine Virusreplikation auf hohem Niveau ist, die ursächlich einen beschleunigten Abbau des Immunstatus nach sich zieht, wird man bei einer hohen Viruslast in der Regel eine niedrige Helferzellzahl messen. Das Absinken der Helferzellzahl korreliert nach den erwähnten Modellen mit dem Integral der Viruslast über die Zeit. Die immunologische Situation unterliegt jedoch zusätzlich anderen Einflussfaktoren, wie individuellen konstitutionellen Unterschieden der Patienten, der Regenerationsfähigkeit des Immunsystems und der Virulenz der jeweiligen Virusstämme.

Interessant erscheint, dass die Anzahl simultan verabreichter Medikamente und die immunologische Ausgangssituation zwar jeweils in signifikantem Zusammenhang mit der Frage, ob es sich um Erst- oder Folgetherapien handelt, stehen, jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Medikamente und der immunologischen Ausgangssituation besteht.

Auswirkung der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente

Bei der Untersuchung der Auswirkung der Medikamentenzahl auf die Viruslastentwicklung unter Therapie zeigt sich zunächst, dass zwischen benachbarten Strati (Mono- vs. Zweifach-

kombination, Zweifach- vs. Dreifachkombination, etc.) meist keine signifikanten Unterschiede bestehen. Hochsignifikante Unterschiede zeigen sich für alle Therapien gemeinsam betrachtet und bei den Folgetherapien zwischen Dreifach- und Vierfachkombinationen (0,48 log₁₀-Stufen entsprechend dem Faktor 3,0 bei Folgetherapien, 0,38 log₁₀-Stufen entsprechend Faktor 2,4 bei allen Therapien), signifikante Unterschiede bei Ersttherapien zwischen Zweifach- und Dreifachkombinationen (0,77 log₁₀-Stufen, entsprechend dem Faktor 5,9). Ein signifikanter Unterschied zwischen konventionellen und hochaktiven Therapien findet sich nur bei zuvor therapie-naiven Patienten (0,71 log₁₀-Stufen, entsprechend Faktor 5,1), was mit dem signifikanten Unterschied zwischen Zweifach- und Dreifachkombinationen in dieser Gruppe korrespondiert. Daneben findet sich auch bei den Folgetherapien eine tendenziell stärkere Viruslastsenkung für hochaktive Regime.

Sowohl für Erst- als auch für Folgetherapien korreliert die Anzahl der Medikamente und die Viruslastsenkung hochsignifikant in dem Sinne, dass mehr Medikamente zu einer stärkeren Viruslastsenkung führen.

In der Untersuchung, wie häufig unter bestimmten Regimen die Viruslast unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Regimen, jedoch eine fast durchgehende Tendenz dahingehend, dass mehr Medikamente einen besseren Effekt erzielten.

Beim Vergleich der Ausmaße der Viruslastsenkungen ist zu beachten, dass hier die gemittelten Werte über die Messungen der ersten zwölf Wochen nach Therapiebeginn zugrunde liegen, nicht die maximale Viruslastsenkung, die im Rahmen der Tiefpunktanalyse betrachtet wird.

Die Unterteilung der antiretroviralen Therapien in konventionell und hochaktiv suggeriert, dass eine scharfe Trennlinie in der Wirksamkeit zwischen Mono- und Zweifachkombinationen auf der einen Seite und höhergradigen Kombinationen unter Einschluss von PIs bzw. NNRTIs auf der anderen Seite besteht. Vom Standpunkt der Viruslastsenkung können wir durch unsere Ergebnisse diese Aussage nur bedingt bestätigen, nämlich nur insofern es sich um zuvor therapie-naive Patienten handelt. Bei den schon vorbehandelten Patienten findet sich eine signifikante Trennlinie dagegen zwischen Dreifach- und Vierfachkombinationen. Es entsteht in unserer Untersuchung das Bild, dass mit jedem zusätzlichen Medikament eine weitere Verbesserung der antiretroviralen Effekte erzielt wird. Der signifikante Sprung von zwei zu drei Medikamenten bei Ersttherapien und von drei zu vier Medikamenten bei Folgetherapien wäre anhand einer

Studie mit größeren Fallzahlen und kontrollierten Bedingungen zu überprüfen. Sollte sich unsere Beobachtung dabei bestätigen, so würde dies für eine Bevorzugung von Dreifachtherapien bei Ersttherapien und Vierfachtherapien bei Folgetherapien sprechen. Bei mehr Medikamenten stünde einem nicht-signifikanten Zuwachs der Wirkung ein Zuwachs an Nebenwirkungen gegenüber, bei weniger Medikamenten würden dagegen die therapeutischen Möglichkeiten nicht optimal ausgenutzt.

Im Folgenden seien unsere Ergebnisse mit denen verschiedener kontrollierter Studien verglichen.

In einer Studie von Eron et al.³⁵ aus dem Jahr 1995 wurde eine 3TC-Monotherapie und zwei Kombinationstherapien mit verschiedenen Dosen AZT und 3TC auf der einen Seite mit einer AZT-Monotherapie auf der anderen Seite verglichen. Nach einem Zeitraum von 52 Wochen zeigten die Kombinationstherapien hochsignifikant bessere virologische Effekte als die AZT-Monotherapie. Zwischen der Monotherapie mit 3TC und der mit AZT gab es keine signifikanten Unterschiede. Als Mittelwert der logarithmischen Viruslastveränderungen in der vierten, achten und zwölften Woche nach Therapiebeginn ergaben sich für die beiden Monotherapien 0,4 bzw. 0,6 log₁₀-Stufen, für die Kombinationstherapien 1,2 log₁₀-Stufen.¹ Dies entspricht in etwa den Werten, die wir für therapienaive Patienten ermittelten (0,56 log₁₀-Stufen für Monotherapien, 1,20 log₁₀-Stufen für Zweifachtherapien). Da in dieser Studie nur zwischen 11 und 20 Prozent der Patienten zuvor antiretroviral behandelt wurden, finden wir hier eine sehr gute Übereinstimmung, wenn auch in unserer Studie die Unterschiede aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht die Signifikanzkriterien erfüllten.

Schooley et al.⁵⁵ verglichen in einer 1996 veröffentlichten Studie ebenfalls Mono- und Zweifachtherapien, als Monotherapie wiederum AZT, welches in den Zweifachkombinationen mit DDC oder DDI kombiniert wurde. Die rekrutierten Patienten waren maximal vier Wochen lang mit AZT vorbehandelt. Zwölf Wochen nach Therapie fanden sich Viruslastsenkungen von 0,3 log₁₀-Stufen bei den Monotherapien, 0,6 log₁₀-Stufen für AZT+DDI und 1,0 log₁₀-Stufen für AZT+DDC; die Unterschiede waren jeweils hochsignifikant. Im Vergleich mit unseren Ergebnissen zeigen sich hier niedrigere Werte. Ein Grund hierfür mag darin liegen, dass nach einem initialen Viruslastabfall insbesondere bei niedrigpotenten Therapieregimen in der zweiten bis vierten Woche die Viruslast wieder ansteigt.^{35,37,41} In dieser Studie wurden, wie erwähnt, die

¹ Werte aufgrund einer graphischen Darstellung geschätzt

Werte zwölf Wochen nach Therapiebeginn miteinander verglichen, während in unseren Ergebnisse die Mittelwerte der Logarithmen aller Viruslastsenkungen der ersten zwölf Wochen miteinander verglichen wurden und diese aufgrund des erwähnten Viruslastverlaufes höher sind.

Gulick et al.⁴⁶ verglichen in einer kontrollierten Studie Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapien. Als Monotherapie wurde untypischerweise ein Proteaseinhibitor (IDV) verabreicht, als Zweifach- und Dreifachkombinationen die gängigen Regime AZT+3TC bzw. AZT+3TC+IDV. Alle Patienten waren mindestens ein halbes Jahr lang mit AZT vorbehandelt. Als mittlere Viruslastsenkung über die Wochen 4, 8 und 12 nach Therapiebeginn ergab sich für die Monotherapie 1,6 log₁₀-Stufen, für die Zweifachkombination 0,8 log₁₀-Stufen und für das hochaktive Regime 1,9 log₁₀-Stufen.¹ Über einen 24-Wochen-Zeitraum ergab sich in einer AUC-Analyse eine signifikante Überlegenheit zum einen der Dreifachkombination über die anderen Kombinationen und zum anderen der IDV-Monotherapie über die Kombination der beiden Nukleosidanaloga. Auffällig ist hierbei, dass die Monotherapie mit IDV einen stärkeren virologischen Effekt hatte als die gängige Kombinationstherapie mit AZT+3TC. Andererseits finden sich auch in unserer Studie unter den Folgetherapien bei Monotherapien höhere Viruslastsenkungen als bei Zweifachkombinationen, wobei die Aussagekraft dieser Werte durch die geringe Anzahl an Monotherapien (N=4) eingeschränkt ist. Im Vergleich fällt weiterhin auf, dass Gulick et al. unter kontrollierten Verhältnissen deutlich höhere Viruslastsenkungen beobachteten als wir bei den Folgetherapien. Eine Ursache hierfür könnte die zum Teil extensive Vorbehandlung unserer Patienten sein, von denen sich einige schon Jahre in unserer Behandlung befanden, während in der Studie die Vorbehandlung insgesamt geringer war.

Weiterhin wurde in dieser Studie untersucht, wie viele der Viruslastwerte unter 500 copies/ml lagen, also vergleichbar zu unserem Vorgehen. Wie bereits erläutert, definierten wir ein positives Ereignis so, dass bei einer Ausgangsviruslast von über 500 copies/ml mindestens eine Messung innerhalb des ersten Quartals unter 500 copies/ml lag. Da sich in der Veröffentlichung von Gulick et al. prozentuale Werte für jedes Therapieregime für die Wochen 4, 8 und 12 finden, nehmen wir zum Vergleich jeweils den höchsten Wert. Dies ist für die Monotherapie 18% (Woche 4), für die Zweifachkombination 42% und für die Dreifachkombination 81% (jeweils Woche 12). Wir fanden auch hier unter den Folgetherapien geringere Werte, nämlich 0%, 15% und 19%, obgleich mit unserer Auswertungsmethode höhere Werte erzielt werden.

¹ Werte aufgrund einer graphischen Darstellung geschätzt

D'Aquila et al.³⁷ veröffentlichten 1996 eine kontrollierte Studie, in der die Kombinationen AZT+DDI und AZT+DDI+NVP miteinander verglichen wurden. Auch hier waren die Patienten mindestens sechs Monate mit einem Nukleosidanalogon vorbehandelt. Die Mittelwerte der Messungen nach vier und acht Wochen ergaben für die Zweifachkombination eine Viruslastsenkung von 0,33 log₁₀-Stufen, für die Dreifachkombination 0,91 log₁₀-Stufen.ⁱ In einer AUC-Analyse zeigte sich eine hochsignifikant bessere Wirkung der Dreifachkombination. Einen derart deutlichen Unterschied konnten wir unter den vorbehandelten Patienten nicht nachweisen, bei uns waren die absoluten Viruslastsenkungen wie die Unterschiede geringer. Lediglich unter den therapie-naiven Patienten ergaben sich signifikante Unterschiede, dabei allerdings mit höheren absoluten Viruslastsenkungen.

Collier et al.⁴¹ ermittelten in einer doppelblinden Studie, die eine konventionelle Zweifachkombination (AZT+3TC), eine Zweifachkombination unter Einschluss eines Proteaseinhibitors (AZT+SAQ) und eine hochaktive Therapie (AZT+3TC+SAQ) miteinander verglich, eine Überlegenheit der Dreifachkombination über die Zweifachkombinationen und eine Überlegenheit der konventionellen Zweifachkombination über die Kombination aus AZT+SAQ. Die Patienten waren mindestens vier Monate mit AZT vorbehandelt. Die mittlere Viruslastsenkung in Woche 4, 8 und 12 betrug für die Zweifachkombinationen 0,03 bzw. 0,37 log₁₀-Stufen und für die Dreifachkombination 0,75 log₁₀-Stufen.ⁱ Die Unterschiede sind somit wiederum größer als bei uns beobachtet.

Hammer, Squires et al.⁴⁵ ermittelte in einer kontrollierten Studie an Patienten, die mindestens drei Monate zuvor schon AZT erhalten hatten, für die Kombination AZT+3TC in Woche 4 und 8 eine Senkung von 0,9 bzw. 0,6 log₁₀-Stufen, für das hochaktive Regime AZT+3TC+IDV 1,8 bzw. 2,3 log₁₀-Stufen. Zu beiden Zeitpunkten war die Wirkung der Dreifachkombination signifikant besser. Auch diese Werte sind höher als bei uns beobachtet.

Für die gleichen Therapieregime untersuchten Gerstoft et al.⁴⁴ an therapie-naiven Patienten den Anteil der Viruslastmessungen unter 500 copies/ml in Woche 52. Bei der Zweifachkombination waren dies 23%, bei der Dreifachkombination 75%. Diese Werte liegen in der gleichen Größenordnung wie die, welche wir im ersten Quartal bei den therapie-naiven Patienten sahen (33% bzw. 67%).

ⁱ Werte aufgrund einer graphischen Darstellung geschätzt

Abschließend sei noch eine Studie erwähnt, bei der die Wirksamkeit von Dreifach- und Vierfachkombinationen untersucht wurde. Daly et al.⁷⁹ verglichen in einer offenen Studie die Kombinationen AZT+3TC+IDV, AZT+DLVⁱ+IDV, 3TC+DLV+IDV und AZT+3TC+DLV+IDV. Nach vier Wochen sank unter der Kombination von AZT+DLV+IDV die Viruslast um mehr als 3 log₁₀-Stufen, unter den anderen drei Kombinationen um durchschnittlich mehr als 1,6 log₁₀-Stufen. Auffallend ist, dass die Vierfachkombination hier der Dreifachkombination aus einem Nukleosidanalogen, einem NNRTI und einem Proteaseinhibitor unterlegen war. Eine tendenzielle Unterlegenheit der Vierfachkombination beobachteten auch wir bei den therapie-naiven Patienten, wobei dieses Ergebnis aufgrund niedriger Fallzahlen wenig valide ist.

Auswirkung von Erst- und Folgetherapien

In unserer Erhebung wird deutlich, dass nach Stratifizierung nach Medikamentenzahlen die antiretroviralen Effekte bei Ersttherapien größer sind als bei Folgetherapien. Hochsignifikant sind diese Ergebnisse für Zweifach- und Dreifachkombinationen (bzw. einfach signifikant, wenn der Anteil der Viruslastsenkungen unter 500 copies/ml bei Zweifachkombinationen betrachtet wird). Bei den Monotherapien kam es zu einer tendenziellen, geringfügig höheren Senkung bei den Folgetherapien.

Dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen: Jede antiretrovirale Therapie birgt die Möglichkeit der Entwicklung von Resistenzen und Kreuzresistenzen in sich, die weitere Therapien in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigen können. Eine Folgetherapie wird also möglicherweise durch vorangegangene Therapien in ihrer Wirksamkeit gemindert. Diesem Effekt wird auch in den gemeinsamen Richtlinien der Deutschen und Österreichischen AIDS-Gesellschaft³⁴, sowie in denen der Internationalen AIDS-Gesellschaft³³ Rechnung getragen, die deswegen bei Umstellung bestehender Therapieregime eine vorsichtige Haltung empfehlen.

Auswirkung der immunologischen Ausgangssituation

In unserer Untersuchung beobachteten wir eine signifikante Korrelation zwischen dem immunologischen Status zu Beginn einer Therapie und der Veränderung der Viruslast während der Therapie. Der immunologische Status korrelierte hierbei positiv mit der Viruslastsenkung, daher negativ mit der Viruslastveränderung. Besonders deutlich wurde dies einerseits bei den konventionellen Therapien, andererseits bei den vorbehandelten Patienten, also unter zwei Bedingungen, die die Wirksamkeit der Therapie per se einschränken. Bei den hochaktiven Regimen wur-

ⁱ DLV=Delavirdin, in Deutschland mittlerweile nicht mehr zugelassener Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Hemmer.

de dieser Effekt möglicherweise durch die therapiebedingt höhere antiretrovirale Wirksamkeit überlagert.

Der tatsächliche Effekt ist aufgrund eines nicht zu eliminierenden systematischen Fehlers möglicherweise noch größer als von uns beobachtet. Wie zuvor gezeigt, korrelieren die immunologische Ausgangssituation und die Viruslast zu Beginn negativ und hochsignifikant. Ein guter immunologischer Ausgangsstatus verbindet sich in der Gesamtschau also mit einer geringen Viruslast zu Beginn der Therapie. Eine niedrige Viruslast führt wiederum zu einem rascheren Erreichen der Nachweisgrenze unter Therapie, somit zu einer stärkeren Beschränkung der maximal messbaren Viruslastsenkung. Aus technischen Gründen ist also die messbare Viruslastsenkung bei guter immunologischer Ausgangssituation eher niedriger.

Hammer, Squires et al.⁴⁵ beobachteten in ihrer Studie einen ähnlichen Effekt: Bei einer Stratifizierung in eine Gruppe mit 50 oder weniger CD₄⁺-Zellen/ μ l und eine Gruppe mit 51-200 CD₄⁺-Zellen/ μ l war die Viruslastsenkung in der Gruppe mit der besseren immunologischen Ausgangssituation höher. Bei einer Kombination aus AZT und 3TC fiel bei der Gruppe mit weniger als 50 CD₄⁺-Zellen/ μ l bis zu Woche 4 die Viruslast um 0,4 log₁₀-Stufen, bei der Gruppe mit 51-200 CD₄⁺-Zellen um 1,2 log₁₀-Stufen. Unter einer Therapie mit AZT, 3TC und IDV fiel bei der ersten Gruppe die Viruslast um 1,5 log₁₀-Stufen, bei der zweiten Gruppe um 2,0 log₁₀-Stufen.ⁱ

Unsere Beobachtung zeigt eine gegenseitige Unterstützung der zellulären Immunabwehr und der antiretroviralen Therapie bei der Viruselimination. Je besser der Immunstatus ist, desto effizienter wirkt die Therapie. Besonders deutlich wird dies einerseits bei den konventionellen Therapien, andererseits bei den vorbehandelten Patienten. Unsere Ergebnisse legen weiterhin den Schluss nahe, dass der Einfluss der immunologischen Ausgangssituation bei hochaktiven Regimen geringer ist als bei konventionellen.

5.4.3 Tiefpunktanalyse

Die maximale Viruslastsenkung unter einer antiretroviralen Therapie ist in verschiedener Hinsicht von Bedeutung. Einerseits gibt sie neben der Senkung der Viruslast zu einem definierten Zeitpunkt zusätzliche Informationen über die Effizienz einer bestimmten Therapie bei einem

ⁱ Werte aufgrund einer graphischen Darstellung geschätzt

bestimmten Patienten. Wir erhalten darüber Aufschluss über die *maximale* Suppression der Virusreplikation durch ein bestimmtes Therapieregime bei einem bestimmten Patienten.

Wie Kempf et al.⁸⁰ in einer Metaanalyse zeigen konnten, besteht eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Viruslast zum Tiefpunkt und der Dauer der Virussuppression unter einer Therapie mit Proteaseinhibitoren. Die Viruslast zum Tiefpunkt war hierbei ein stärkerer Prädiktor als die Ausgangsviruslast zu Beginn der Therapie oder der initiale Viruslastabfall. Somit kommt der durch uns untersuchten Viruslastsenkung bis zum Tiefpunkt eine erhebliche prognostische Bedeutung zu.

Faktorenanalyse

Wie zu erwarten zeigte sich auch bei den der Tiefpunktanalyse zugrunde liegenden Daten eine hochsignifikante Abhängigkeit der Medikamentenzahl von der Frage, ob es sich um eine Erst- oder Folgetherapie handelte. Die Begründung ist, wie im Zusammenhang mit der Viruslast zum ersten Quartal erörtert, in der klinischen Praxis zu suchen.

Im Gegensatz zu dort finden wir bei der Tiefpunktanalyse dagegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der immunologischen Ausgangssituation und einer evtl. antiretroviralen Vorbehandlung. Warum dieser Zusammenhang in der der Analyse über das erste Quartal zugrunde liegenden Daten signifikant ist und hier kein auch nur tendenzieller Zusammenhang besteht, bleibt unklar. Die Anzahl der zugrundeliegenden Daten ist relativ hoch (N=124) und daher als Begründung unwahrscheinlich. Auch die Viruslast ist, ebenso wie dort, bei Erst- und Folgetherapien nicht signifikant unterschiedlich. Aufgrund dieser Ergebnisse wird bei der Betrachtung des Einflusses der immunologischen Ausgangssituation im Rahmen der Tiefpunktanalyse das Kollektiv nicht getrennt nach Erst- und Folgetherapien betrachtet.

Der Zusammenhang zwischen der virologischen und der immunologischen Ausgangssituation ist dagegen auch hier wieder hochsignifikant. Wie bereits erläutert, hat die Viruslast prognostischen Wert bezüglich des Abbaus der CD4⁺-Zellen, was diese Beobachtung erklären würde.

Ebenso wie bei der Betrachtung der Viruslastverläufe über die ersten drei Monate findet sich auch bei der Tiefpunktanalyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen der immunologischen Ausgangssituation und der Anzahl der verabreichten Medikamente.

Auswirkung der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente

Analog zur Untersuchung der Viruslastsenkung zum ersten Quartal zeigt sich auch bei der Tiefpunktanalyse, dass zwischen benachbarten Strati (Mono- vs. Zweifachkombination, Zweifach- vs. Dreifachkombination, etc.) meist keine signifikanten Unterschiede bestehen. Hochsignifikante Unterschiede zeigen sich nur beim Vergleich der Zweifach- und Dreifachkombinationen unter den Ersttherapien (1,20 log₁₀-Stufen entsprechend Faktor 16), signifikante Unterschiede für alle Therapien gemeinsam betrachtet sowie für Ersttherapien zwischen konventionellen und hochaktiven Regimen (0,35 bzw. 0,88 log₁₀-Stufen entsprechend Faktor 2,2 bzw. 7,6), zusätzlich bei Ersttherapien zwischen Mono- und Zweifachtherapien (0,67 log₁₀-Stufen entsprechend Faktor 4,7).

Über alle Strati betrachtet zeigt sich aber eine fast durchgehende Tendenz einer stärkeren Viruslastsenkung bis zum Tiefpunkt, eine Ausnahme bildet lediglich der Vergleich Dreifach- und Vierfachkombinationen bei Ersttherapien mit N=7 bzw. N=4. Die größten Differenzen zeigen sich für Ersttherapien zwischen Zweifach- und Dreifach-, für Folgetherapien zwischen Dreifach- und Vierfachkombinationen. Diese Beobachtung wäre zur Verifizierung unter kontrollierten Bedingungen zu überprüfen und gäbe, eine Bestätigung vorausgesetzt, Informationen über die optimale Anzahl simultan verabreichter Medikamente.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich auch in der Tiefpunktanalyse eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Medikamente und der Viruslastsenkung, sowohl für Erst- und Folgetherapien als auch für beide gemeinsam betrachtet. Für Ersttherapien erreicht diese sogar das Niveau $p < 0,005$. Unter Berücksichtigung der bereits erwähnten Ergebnisse von Kempf et al.⁸⁰ bedeutet dies, dass mit zunehmender Anzahl von simultan verabreichten Medikamenten eine zunehmend längere Wirksamkeit der Therapie zu erwarten ist.

In der Untersuchung, wie häufig unter bestimmten Regimen die Viruslast unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte, zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Regimen. Die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen der Tiefpunkte unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Strati, ein nennenswerter Zusammenhang mit der Anzahl der Medikamente findet sich ebenfalls nicht.

Der Vergleich mit den Ergebnissen kontrollierten Studien stößt hier insofern auf ein methodisches Problem, als dass dort jeweils die Tiefpunkte der verschiedenen Subpopulationen aufgeführt sind, nicht dagegen die der Individuen. Da der Tiefpunkt nicht bei allen Individuen einer

Subpopulation gleichzeitig auftreten wird, ist durch die Mittelwertbildung zu den verschiedenen Messzeitpunkten die Viruslastsenkung zum Tiefpunkt geringer als die der Individuen. Der Vergleich mit kontrollierten Studien unterliegt also einem systematischen Fehler. Unter Beachtung dieser Einschränkung sollen hier trotzdem diese Werte verglichen werden.

In der bereits zitierten Studie von Eron et al.³⁵ (Vergleich von AZT, 3TC und AZT+3TC) fanden sich bei beiden Monotherapien maximale Viruslastsenkungen von 0,52 bzw. 1,19 log₁₀-Stufen, bei den Zweifachtherapien von 1,55 bzw. 1,56 log₁₀-Stufen, jeweils zu Woche 2 oder 4.ⁱ Diese Werte liegen in der Größenordnung der in unserer Population bei zuvor therapienaiven Patienten gefundenen Werten (in der Population von Eron et. al. waren 80 bis 89% der Patienten therapienaiv).

In der kontrollierten Studie von Gulick et al.⁴⁶, in der die Wirkungen von Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapien bei therapieerfahrenen Patienten miteinander verglichen wurden, zeigten sich maximale Viruslastsenkungen von 1,7 log₁₀-Stufen bei Monotherapien (in Woche 12), 1,3 log₁₀-Stufen bei Zweifachtherapien (in Woche 2) und 2,2 log₁₀-Stufen bei Dreifachkombinationen (in Woche 24).ⁱ Hierbei ist jedoch zu beachten, dass als Monotherapie mit IDV ein Proteaseinhibitor verabreicht wurde, was nicht der üblichen Praxis entsprach, da in der Ära der konventionellen antiretroviralen Therapien Proteaseinhibitoren nicht zur Verfügung standen und auch später zunächst Nukleosidanaloga verabreicht wurden. Die Zweifachtherapie enthielt jedoch die auch bei uns übliche Kombination AZT+3TC. Die bei uns beobachteten maximalen Viruslastsenkungen bei Monotherapien waren mit 0,92 log₁₀-Stufen erheblich niedriger, die Werte für Zweifachtherapien lagen mit 1,11 log₁₀-Stufen etwa in der gleichen Größenordnung und die Wirksamkeit der Dreifachkombination war in unserer Erhebung mit 1,36 log₁₀-Stufen wiederum niedriger (nur Folgetherapien berücksichtigt). Die stärkere Viruslastsenkung an den Tiefpunkten korrespondiert damit, dass auch die Viruslastsenkung zu definierten Zeitpunkten in dieser Studie höher ausfiel als bei uns.

D'Aquila et al.³⁷ erzielten in ihrer Studie zu den kollektiven Tiefpunkten der Subpopulationen unter einer Zweifachkombination (AZT+DDI) bis zu Woche 4 eine durchschnittliche Viruslastsenkung um 0,43 log₁₀-Stufen, bei einer Dreifachkombination (AZT+3TC+SAQ) im gleichen Zeitraum eine Viruslastsenkung um 1,12 log₁₀-Stufen.ⁱ Auch hier hatten die Patienten schon vor Beginn der Studie eine antiretrovirale Therapie erhalten. Beide Werte liegen unter den von uns

ⁱ Werte aufgrund einer graphischen Darstellung geschätzt

beobachteten. Zu beachten ist einerseits der eingangs erwähnte systematische Fehler im Vergleich dieser Werte, der dazu führt, dass die Werte der Studien nach oben zu korrigieren sind, andererseits die Tatsache, dass in unsere Tiefpunktanalyse nur zwei Patienten mit einer Monotherapie mit einfließen, der Wert für diese Gruppe also wenig valide ist.

Die in der kontrollierten Studie an therapieerfahrenen Patienten von Collier et al.⁴¹ ermittelten maximalen Viruslastsenkungen liegen deutlich unter den unsrigen. Für die gängige Kombination AZT+3TC sank dort bis Woche 8 die Viruslast um 0,41 log₁₀-Stufen, für das hochaktive Regime AZT+3TC+SAQ bis Woche 4 um 0,84 log₁₀-Stufen.ⁱ Auch hier wären bei identischer Methodik die Werte der Studie nach oben zu korrigieren.

Hammer, Squires et al.⁴⁵ erreichten mit einer konventionellen Zweierkombination (AZT+3TC) bis zu Woche 4 eine Senkung der Viruslast um 0,9 log₁₀-Stufen, mit einem hochaktiven Dreierregime (AZT+3TC+IDV) bis zu Woche 24 eine Senkung um 2,8 log₁₀-Stufen.ⁱ Hier findet sich also in der Gesamtschau der Subpopulation mit drei Medikamenten eine sehr effiziente und relativ langfristige Senkung der Viruslast, die mehr als doppelt so hoch war als die von uns beobachtete. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Methodik wäre dieser Wert noch höher anzusiedeln. Gerstoft et al.⁴⁴, die die gleichen Therapieregime wie Hammer, Squires et al. untersuchten, erreichten sogar noch stärkere Senkungen der Viruslasten. Unter der Zweifachkombination sank die Viruslast bis zu Woche 4 um 2,4 log₁₀-Stufen, für die Dreifachkombination bis zu Woche 12 um 3,2 log₁₀-Stufen.

Der Vergleich der Zeit bis zum Erreichen der Tiefpunkte zwischen den genannten Studien und unserer Erhebung scheitert an dem inhomogenen und z.T. groben Zeitraster, welches unseren Werten durch den klinischen Alltag bedingt zugrunde liegt. Daneben fällt aber auch auf, dass auch in den zitierten Studien dieser Zeitraum keineswegs einheitlich ist.

Auch die Ergebnisse der Tiefpunktanalyse rechtfertigen keine scharfe Trennung zwischen Mono- und Zweifachtherapien auf der einen und Dreifach- oder höhergradige Kombinationen auf der anderen Seite. Unter Berücksichtigung aller Therapien beobachteten wir einen Anstieg der maximalen Viruslastsenkung über das Spektrum von ein bis fünf simultan verabreichten Medikamenten, bei einer signifikanten Korrelation beider Größen. Diese Beobachtung wird auch durch die Ergebnisse der zitierten Studien untermauert, die einen Anstieg der Wirksamkeit von

ⁱ Werte aufgrund einer graphischen Darstellung geschätzt

konventionellen Monotherapien über konventionelle Zweifach- bis zu hochaktiven Dreifachkombinationen belegen.

Auswirkung von Erst- und Folgetherapien

Bei der Untersuchung, welchen Einfluss vorherige Therapien auf die Viruslastsenkung bis zum Tiefpunkt haben, findet sich in der nach Medikamenten stratifizierten Analyse ein signifikantes Wertepaar für Dreifachkombinationen. Auffallend sind die vielfach geringen Fallzahlen, die die Validität der Ergebnisse beschränken.

Dieser eine signifikante Unterschied beträgt 1,3 \log_{10} -Stufen. Eine Dreifachkombination bei Ersttherapien führte also in unserer Untersuchung im Schnitt zu einer 20-fach höheren Absenkung der Viruslast als bei Folgetherapien.

Dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen, die sich aus theoretischen Überlegungen zu vorherigen Therapien und deren Einfluss auf Resistenzen gegen verschiedene antiretrovirale Substanzen ergeben. Wie bereits erläutert, bringt eine Vorbehandlung das Risiko von Resistenzen und Kreuzresistenzen mit sich, die die Wirksamkeit der aktuellen Therapie möglicherweise beeinträchtigen.

Die tendenziellen Unterschiede in der Zeit bis zum Erreichen der Tiefpunkte bei Erst- und Folgetherapien sind insofern zurückhaltend zu interpretieren, als dass die Unterschiede (außer für Monotherapien mit N=8 bzw. N=2) deutlich kleiner sind als das durchschnittliche Zeitraster von 51 Tagen und zudem in keinem Fall signifikant sind.

Auswirkung der immunologischen Ausgangssituation

Im Gegensatz zur Untersuchung der Abhängigkeit von immunologischer Ausgangssituation und Viruslastsenkung innerhalb des ersten Quartals finden sich bei der Betrachtung der Viruslastsenkung bis zum Tiefpunkt keine signifikanten oder tendenziellen Ergebnisse.

Dieser scheinbare Widerspruch könnte sich durch einen bereits erörterten systematischen Fehler erklären: Hohe Helferzellzahlen zu Beginn korrespondieren nach den Ergebnissen der Faktorenanalyse mit niedrigen Viruslasten zu Therapiebeginn, die wiederum ein rasches Erreichen der Nachweisgrenze unter Therapie und somit eine stärkere Beschränkung der maximal messbaren Viruslastsenkung zur Folge haben. Da die betrachteten Viruslastsenkungen in der Tiefpunktanalyse naturgemäß höher sind als in der Untersuchung über das erste Quartal, fällt dieser sys-

tematische Fehler hier stärker ins Gewicht. In einer nicht dargestellten Analyse konnten wir diesen Zusammenhang tendenziell bestätigen; die durchschnittliche Helferzellzahl zu Beginn lag bei den Therapien, bei denen zum Tiefpunkt die Viruslast unter die Nachweisgrenze fiel, bei 338 Zellen/ μ l, bei den anderen Therapien bei 281 Zellen/ μ l ($p=0,31$). Bei diesem Ergebnis ist jedoch fraglich, welche Rolle der systematische Effekt und welche Rolle der Einfluss der immunologischen Ausgangssituation auf die Senkung der Viruslast spielt.

In der Studie von Hammer, Squires et al.⁴⁵ zeigt sich der ursprünglich erwartete Effekt: In einer Gruppe mit 50 oder weniger $CD4^+$ -Zellen/ μ l sank die Viruslastsenkung unter einer Zweifachkombination um 0,5 \log_{10} -Stufen, unter einer Dreifachkombination um 2,1 \log_{10} -Stufen. Bei der Gruppe mit 51 bis 200 $CD4^+$ -Zellen/ μ l lag die maximale Viruslastsenkung dagegen bei 1,1 bzw. 2,8 \log_{10} -Stufen.ⁱ

Im Rahmen der Tiefpunktanalyse konnten wir also keinen Zusammenhang zwischen dem Immunstatus und der Viruselimination unter Therapie nachweisen, obwohl dieser zu erwarten wäre. Dies ist möglicherweise auf den erwähnten systematischen Fehler zurückzuführen. Diese Fehlerquelle wird mit zunehmender Sensibilität der Messmethoden jedoch an Bedeutung verlieren. Es bliebe zu überprüfen, ob eine Tiefpunktanalyse unter der Voraussetzung einer konstanten Nachweisgrenze von z. B. 1 copy/ml zu signifikanten statistischen Zusammenhängen führen würde.

5.5 Immunologische Effekte der antiretroviralen Therapie

5.5.1 *Immunologischer Status bei Ersterfassung, zu Therapiebeginn und am Ende des Beobachtungszeitraums*

Im Vergleich der Differenzen der Helferzellzahlen zwischen Erstvorstellung und Therapiebeginn bzw. zwischen Therapiebeginn und letzter Vorstellung innerhalb des Erfassungszeitraumes zeigt sich ein ähnliches Bild wie beim Vergleich der Viruslasten: Zwischen Erstvorstellung und Therapiebeginn finden sich keine signifikanten Unterschiede, von Therapiebeginn bis zum Erfassungsende kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Helferzellzahlen. Auch hier wird

ⁱ Werte aufgrund einer graphischen Darstellung geschätzt

wieder die Praxis der frühzeitigen therapeutischen Intervention sichtbar.

Im Vergleich mit den für den Beobachtungszeitraum relevanten nationalen und internationalen Therapierichtlinien zeigt sich, dass die Behandlungspraxis in unserer Ambulanz vielfach strengeren Richtlinien folgte. Folgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der jeweiligen Richtlinien und unserer Praxis.

Tabelle 5-2: Vergleich der Praxis an unserer Ambulanz hinsichtlich der Einleitung einer antiretroviralen Therapie mit verschiedenen Richtlinien

Quelle	Behandlung ab...	In Würzburg Kriterien...		
		erfüllt	nicht erfüllt	nicht ermittelbar
RKI (Nov. 1997)¹⁴	CD4<350 oder VL>10 ⁵	46% (21/46)	37% (17/46)	17% (8/46)
Deutsch-Österreichische Richtlinien... (Dez. 1997)³⁴	CD4<400 oder VL>10 ⁴	63% (29/46)	24% (11/46)	13% (6/46)
USA Panel (Apr. 1997)³³	CD4<500 oder VL>5000	76% (35/46)	11% (5/46)	13% (6/46)

Mit einem Anstieg der Helferzellzahlen um annähernd 100 Zellen/ μ l zwischen Therapiebeginn und Ende des Beobachtungszeitraumes zeigt sich auch in immunologischer Hinsicht eine hochsignifikante und deutliche Verbesserung während der Therapie. Auch hier kann die letzte Untersuchung innerhalb des Beobachtungszeitraumes für alle Therapien gemeinsam als repräsentativer Querschnitt zu einem willkürlichen Zeitpunkt gelten und belegt somit die immunologische Wirksamkeit der angewandten Therapien.

5.5.2 Veränderung der CD4⁺-Zellzahlen unter antiretroviraler Therapie

Zeitlicher Verlauf der CD4⁺-Zellzahlveränderungen

In Betrachtung der immunologischen Auswirkungen der antiretroviralen Therapien fällt ebenso wie bei den virologischen Auswirkungen auf, dass die deutlichsten Veränderungen kurz nach Therapiebeginn auftreten. Im Gegensatz zu der Entwicklung der Viruslasten fällt aber eine bis zum Quartal 7 nach Therapiebeginn fortgesetzte Tendenz zum weiteren Helferzellanstieg auf, die zwischen Quartal 2 und 3 signifikant ist.

Diese Beobachtung erklärt sich wiederum durch die Abhängigkeit der Helferzellentwicklung von der Viruslast in dem Sinne, dass die Helferzeldifferenz zwischen zwei Zeitpunkten negativ mit dem Integral der Viruslast über den entsprechenden Zeitraum und positiv mit der Regenerationsfähigkeit des Immunsystems korreliert. Bei einer Virusreplikation auf hohem Niveau übersteigt das Maß der Destruktion die Regenerationsfähigkeit; es kommt zu einem Abfall der Hel-

ferzellzahlen. Bei einer Virusreplikation auf niedrigem Niveau übertrifft die Regeneration die Destruktion; das Immunsystem erholt sich.⁵

Unsere Beobachtung eines deutlichen initialen Helferzellanstiegs, verbunden mit einem über lange Zeit fortdauernden Zuwachs auf geringerem Niveau, legt eine zweiphasige Kinetik der Helferzellzahlen nahe. Angesichts des von Wei et al.⁶ und Ho et al.⁵ gezeigten hohen Umsatzes von CD4⁺-Zellen im Rahmen der Virusreplikation erklärt sich der starke initiale Anstieg der Helferzellzahlen durch die Unterdrückung der Virusreplikation und konsekutiv ausbleibende Zerstörung neu produzierter Helferzellen. Der langsame, fortdauernde Zuwachs an CD4⁺-Zellen könnte auf eine Erholung des Regenerationspotentials hinweisen, z.B. durch einen Zuwachs an lymphatischen Vorläuferzellen.

Der rasche und signifikante Anstieg der Helferzellzahlen zwischen Monat 3 und Monat 4 steht im Gegensatz zu dem signifikanten Anstieg der Viruslast im gleichen Zeitraum. Dessen Ursache bleibt, wie schon erwähnt, unklar. Interessant ist, dass in diesem Zeitabschnitt keine statistische Auswirkung auf die immunologische Situation erkennbar ist, wie sie bei dem Viruslastabfall zu Beginn der Therapie beobachtet werden kann.

Der prominente Anstieg der Helferzellen innerhalb des ersten Quartals rechtfertigt unser Vorgehen, die immunologische Wirksamkeit verschiedener Therapieregime anhand dieses Zeitraumes zu evaluieren.

Auch bei dem zeitlichen Verlauf der Helferzellzahlen ist zu beachten, dass unsere Ergebnisse keineswegs einen Rückschluss auf die dauerhafte Wirkung von antiretroviralen Therapien zulassen. Ursächlich hierfür ist wiederum der Selektionseffekt unserer Intent-to-treat-Analyse, der dazu führt, dass wir im Verlauf nur die Helferzellzahlentwicklung der Therapien sehen, die zu Beginn der jeweiligen Zeitspanne noch als hinreichend wirksam eingestuft wurden. Ebenso wie bei der Viruslastentwicklung sieht man auch bei der Entwicklung der Helferzellzahlen in kontrollierten Studien^{30,31,35,37,41,55} vielfach nach einer anfänglichen Verbesserung innerhalb der ersten vier bis zwölf Wochen eine Verschlechterung.

Auswirkung der Anzahl der simultan verabreichten Medikamente

Bei der Untersuchung der Auswirkung der Medikamentenzahl auf den Anstieg der Helferzellzahlen zeigt sich, dass zwischen benachbarten Strati in keinem Fall signifikante Unterschiede bestehen, also eine Zweifachtherapie in immunologischer Hinsicht nicht signifikant besser wirkt

als eine Monotherapie, eine Dreifachtherapie nicht signifikant besser als eine Zweifachtherapie, usw.. Auch zwischen konventionellen und hochaktiven Regimen ist kein signifikanter Unterschied feststellbar. Eindeutige Tendenzen lassen sich aus unseren Ergebnissen ebenfalls nicht ableiten, dies gilt sowohl für Erst- als auch für Folgetherapien, ebenfalls für die gemeinsame Betrachtung aller Therapieregime. Der durchschnittliche Anstieg der Helferzellzahlen zum ersten Quartal betrug 41 Zellen/ μ l. Die Ursache für diese Diskrepanz zu dem zu erwartenden Effekt, dass mehr Medikamente einen besseren immunologischen Effekt erzielen, könnte einerseits in den vielfach geringen Fallzahlen der einzelnen Strati, andererseits in den erheblichen konstitutionellen Schwankungen der Helferzellzahlen⁷⁰ liegen. Es wäre zu prüfen, ob bei einer umfangreicheren Erhebung unter kontrollierten Bedingungen das Ergebnis klarer ausfiele.

Auch die in unserer Erhebung ermittelten Helferzellanstiege sollen im Folgenden mit denen verschiedener Studien verglichen werden.

In der 1995 veröffentlichten Studie von Eron et al.³⁵, die eine 3TC-Monotherapie, zwei Kombinationstherapien mit AZT+3TC in verschiedenen Dosen und eine AZT-Monotherapie verglich, stiegen die Helferzellzahlen bei den Monotherapien im Mittel über die Wochen 4, 8 und 12 nach Therapiebeginn um 17 bzw. 32 Zellen/ μ l, bei den Kombinationstherapien dagegen um 39 bzw. 63 Zellen/ μ l.ⁱ Im Vergleich über die ersten 24 Wochen zeigte sich, dass die Kombinationstherapien signifikant bessere immunologische Ergebnisse zeigten als die AZT-Monotherapie, dagegen waren die Unterschiede zur 3TC-Monotherapie nicht signifikant. Vergleichen wir diese Werte mit den in unserer Erhebung bei Ersttherapien erzielten Veränderungen (bei Eron et al. waren nur zwischen 11 und 20 Prozent der Probanden antiretroviral vorbehandelt), so wurden in unserer Erhebung mit 75 Zellen bei den Monotherapien bzw. 90 Zellen bei den Zweifachkombinationen deutlich höhere immunologische Wirksamkeiten beobachtet. Allerdings ist die Validität unserer Werte für Monotherapien aufgrund der sehr niedrigen Fallzahl (N=3) erheblich eingeschränkt.

Schooley et al.⁵⁵ erreichten in ihrer 1996 veröffentlichten Studie mit einer AZT-Monotherapie über die Wochen 4, 8 und 12 gemittelt einen Anstieg der Helferzellen um 35 Zellen/ μ l, für Zweifachkombinationen aus AZT+DDI bzw. AZT+DDC einen Anstieg um 90 bzw. 85 Zellen/ μ l.ⁱ Die immunologische Wirksamkeit der Zweifachkombinationen war der Monotherapie hierbei hochsignifikant überlegen. Vergleicht man diese Werte mit denen, die wir bei nicht vor-

ⁱ Werte aufgrund einer graphischen Darstellung geschätzt

behandelten Patienten beobachteten (die von Schooley et al. rekrutierten Patienten hatten zuvor allenfalls kurzfristig eine antiretrovirale Monotherapie erhalten), so entsprechen die hier beobachteten Werte für Zweifachtherapien denen von uns ermittelten, die Monotherapien entfalteten in unserer Erhebung dagegen wiederum eine deutlich höhere Wirksamkeit. Zu beachten sind aber auch hier wieder die niedrigen Fallzahlen unserer Erhebung.

Die gleichen Kombinationen wurden in einer von Saravolatz et al.⁵⁶ ebenfalls 1996 veröffentlichten Studie miteinander verglichen, hierbei hatte jedoch die Mehrheit (77,2%) der Patienten zuvor eine AZT-Therapie erhalten (mit einer medianen Dauer von 12 Monaten). Nach zwei Monaten waren bei den AZT-Monotherapien die Helferzellzahlen im Schnitt um 4 Zellen/ μ l gesunken, bei den Zweifachtherapien um 12,9 bzw. 19,2 Zellen gestiegen. Die Monotherapie war hierbei den Kombinationstherapien hochsignifikant unterlegen. In unserer Untersuchung beobachteten wir bei den vorbehandelten Patienten, dass die Helferzellzahlen innerhalb des ersten Quartals bei den Monotherapien mit 11,0 Zellen/ μ l stärker stiegen als bei den Zweifachkombinationen mit 2,3 Zellen/ μ l, wobei die Fallzahl bei den Monotherapien wiederum sehr niedrig war (N=5).

Im Rahmen der DELTA-Studie³⁰ wurden ebenfalls die gleichen Kombinationen untersucht, wobei hier zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten differenziert wurde. Erstere erreichten unter Monotherapie einen medianen Anstieg von 30 Zellen/ μ l bis zur Woche 8, bei letzteren sanken die Helferzellzahlen im Median um 12 Zellen/ μ l. Unter den Zweifachkombinationen stiegen bei den therapienaiven Patienten die Helferzellzahlen um 67 bzw. 87 Zellen/ μ l, bei den mit AZT vorbehandelten Patienten um 3 bzw. 20 Zellen/ μ l. Bei den Zweifachkombinationen wurden also ähnliche Werte wie in unserem Kollektiv erreicht, der Helferzellanstieg bei den Monotherapien fiel dagegen in unseren kleinen Patientengruppen wiederum höher aus.

Auch Hammer, Katzenstein et al.³¹ untersuchten in einer kontrollierten Studie die Wirkung von Mono- und Zweifachkombinationen an therapienaiven und vorbehandelten Patienten. Als Monotherapien wurden AZT bzw. DDI gewählt, als Zweifachkombinationen AZT+DDI bzw. AZT+3TC. Bis zur achten Woche stiegen in allen Gruppen die Helferzellzahlen an. Die therapienaiven Patienten erreichten unter Monotherapie einen Anstieg um 14 Zellen/ μ l (AZT) bzw. 49 Zellen/ μ l (DDI), unter Zweifachtherapie um 41 Zellen/ μ l (AZT+3TC) bzw. 63 Zellen/ μ l (AZT+DDI). Bei den vorbehandelten Patienten stiegen die Helferzellzahlen unter Monotherapie um 22 Zellen/ μ l (AZT) bzw. um 34 Zellen/ μ l (DDI) an, unter Zweifachkombination um 13 Zellen/ μ l (AZT+3TC) bzw. 40 Zellen/ μ l (AZT+DDI). Der immunologische Nutzen der AZT-

Monotherapie war in beiden Gruppen hochsignifikant geringer als der der drei anderen Therapieregime. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fällt auf, dass innerhalb der ersten acht Wochen der Nutzen einer Zweifachkombination nicht in jedem Fall höher ist als der einer Monotherapie, so wurden mit einer DDI-Monotherapie jeweils bessere Effekte erzielt als mit der Kombination aus AZT+3TC. Auf Dauer (144 Wochen) betrachtet, glichen sich die Werte für DDI und AZT+3TC bei den vorbehandelten Patienten an, bei den therapienaiven Patienten war die DDI-Monotherapie ab Woche 56 unterlegen.

Hammer, Squires et al.⁴⁵ verglichen eine Zweifachkombination (AZT+3TC) mit einem hochaktiven Regime (AZT+3TC+IDV). Die Patienten waren für mindestens drei Monate mit AZT vorbehandelt. In Woche 4 und 8 zeigte sich jeweils eine hochsignifikante Überlegenheit des hochaktiven Regimes. Bis zu Woche 4 stiegen unter der Zweifachkombination die Helferzellzahlen um durchschnittlich 27 Zellen/ μ l, unter der Dreifachkombination um 46 Zellen/ μ l. Bis zu Woche 8 erhöhten sich diese Werte weiter auf 30 bzw. 65 Zellen/ μ l. Somit wurden dort sowohl für Zweifach- als auch für Dreifachkombinationen deutlich höhere Werte erzielt, als wir in unserer Erhebung bei den vorbehandelten Patienten beobachten konnten.

Zuletzt sei wiederum die Studie von Gerstoft et al.⁴⁴ erwähnt, die die gleichen Kombinationen an therapienaiven Patienten miteinander verglich. Nach 52 Wochen waren hier die CD4⁺-Zellen unter der Zweifachkombination um 91 Zellen/ μ l angestiegen, unter der Dreifachkombination um 177 Zellen/ μ l. Die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen ist aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume eingeschränkt, es fällt jedoch auf, dass der Anstieg unter der Zweifachkombination in etwa dem von uns bei therapienaiven Patienten beobachteten (90 Zellen/ μ l) entspricht. In unserer Erhebung waren die Helferzellanstiege unter Dreifachkombination (47 Zellen/ μ l) nichtsignifikant geringer als unter Zweifachkombination.

Es fällt auf, dass auch bei ähnlichen Bedingungen die Ergebnisse der zitierten Studien untereinander z.T. erheblich differieren. Auch hier ist die erhebliche konstitutionelle und zirkadiane Schwankung der Helferzellmessungen in Betracht zu ziehen.⁷⁰ Die Reliabilität dieser Messungen wird hierdurch beeinträchtigt, insbesondere im Vergleich verschiedener Studien, aber auch innerhalb der gleichen Studie. Die z.T. geringen Fallzahlen in unserer Erhebung machen unsere Werte für diese Einflüsse besonders vulnerabel.

Auswirkung von Erst- und Folgetherapien

Ebenso wie bei der Untersuchung der virologischen Effekte wird auch bei den immunologischen Effekten deutlich, dass nicht vorbehandelte Patienten signifikant stärker von einer antiretroviralen Therapie profitieren als vorbehandelte. Ursächlich hierfür ist wiederum die Entwicklung von Resistenzen und Kreuzresistenzen durch vorherige antiretrovirale Therapien, die die Wirksamkeit der aktuellen Therapie beeinträchtigen können.

Sowohl die DELTA-Studie³⁰ als auch die Studie von Hammer, Katzenstein et al.³¹ bestätigen diesen Effekt. In diesen Studien wurde, ähnlich unserem Vorgehen, nach Erst- und Folgetherapien unterschieden. Eine statistischer Vergleich beider Gruppen fand dort nicht statt, jedoch wird aus den veröffentlichten Werten die bessere Wirksamkeit bei therapienaiven Patienten deutlich. Folgende Tabelle zeigt den Vergleich der dort erzielten Werte, gemeinsam mit den Werten unserer Studie.

Tabelle 5-3: Vergleich der Unterschiede Ersttherapien-Folgetherapien in zwei Studien und unserer Erhebung.ⁱ

Studie	Regime	Helferzellveränderung bei...		Differenz
		Ersttherapien	Folgetherapien	
DELTA	AZT	+30	-12	42
	AZT+DDC	+67	+3	64
	AZT+DDI	+80	+20	60
Hammer, Katzenstein et al.	AZT	+14	+22	-8
	DDI	+49	+34	15
	AZT+3TC	+41	+13	28
	AZT+DDI	+63	+40	23
Unsere Erhebung	Monotherapien	+75	+11	64
	Zweifachtherapien	+90	+2	88

Wir sehen in den beiden Studien eine nahezu durchgängige Überlegenheit der Therapie bei therapienaiven Patienten, was mit unseren Beobachtungen übereinstimmt. Der Effekt war in diesen Studien vermutlich auch dadurch besonders groß, dass die Vorbehandlung immer mit AZT erfolgt war und diese Substanz Bestandteil der meisten untersuchten Regime war, während in unserer Erhebung bei Therapiewechseln meist alle Substanzen ausgetauscht wurden.

ⁱ Bei den Werten der DELTA-Studie handelt es sich um den Median, bei den anderen Werten um den Mittelwert.

5.6 Klinische Effekte der antiretroviralen Therapie

Die klinischen Effekte der antiretroviralen Therapie stellen letztlich den entscheidenden Gesichtspunkt zur Beurteilung einer solchen Therapie dar.

Die Frage, die für den Patienten am wichtigsten ist und letztlich über den Nutzen einer Therapie entscheidet, ist, inwiefern eine Therapie Krankheitssymptome verringert oder ganz vermeidet, in welchem Verhältnis dieser Effekt zu den unerwünschten Wirkungen einer Therapie steht und inwiefern diese Therapie eine Lebensverlängerung oder gar Heilung bewirkt. Der Nutzen der Messung von Viruslast und Helferzellzahlen besteht für den Patienten nur insofern, wie diese Marker valide Prognosen auf klinische Veränderungen hin zulassen.

Von daher ist es sehr erfreulich, dass in dem Zeitraum seit 1997 die Häufigkeit von opportunistischen Infektionen, AIDS-Neuerkrankungen und Todesfällen hochsignifikant gesunken ist, und zwar um jeweils 74%, 86% und 67%. Bei der Beurteilung der Häufigkeit der opportunistischen Infektionen ist weiterhin zu beachten, dass jeweils die Hälfte der Fälle in Abwesenheit einer antiretroviralen Therapie auftrat.

Die Unterscheidung zwischen den klinischen Folgen der HIV-Infektion bis Dezember 1996 und ab Januar 1997 spiegelt weitgehend den Unterschied zwischen der Ära konventioneller antiretroviraler Therapie und der Ära hochaktiver Therapien wider, da die Hochaktive Antiretrovirale Therapie im Laufe des Jahres 1996 zur klinischen Routine wurde. Aufgrund dieses Zusammenhangs ist die Verbesserung der klinischen Situation im Zusammenhang mit der Etablierung neuentwickelter Therapieoptionen zu sehen.

Diese Beobachtung deckt sich mit der Entwicklung in anderen Zentren. In einer Erhebung an zehn französischen Zentren⁸¹ wurden die Daten von September und Oktober 1995 mit denen von September und Oktober 1996, also aus der Zeit der Etablierung hochaktiver Therapien, verglichen. Hierbei wurde ein Rückgang von Todesfällen um 32,5%, ein Rückgang von AIDS-definierenden Erkrankungen um 31,0% beobachtet.

Im Rahmen der EUROSIDA-Studie⁸², einer paneuropäischen Längsschnittstudie an 4491 Patienten, wurde eine Abnahme der Todesraten von 23,2 pro 100 Patientenjahre im Zeitraum März bis September 1995 auf 9,6 pro 100 Patientenjahre nach März 1997 beobachtet. Dies wurde

ebenfalls in Zusammenhang mit der Zunahme an Kombinationstherapien im gleichen Zeitraum gebracht.

Eine amerikanische Erhebung⁸³ an über 3000 Patienten in 10 Zentren untersuchte die Häufigkeit von Todesfällen und AIDS-definierenden Erkrankungen bei Patienten mit weniger als 100 CD4⁺-Zellen/ μ l. Die Todesrate 1994 bzw. 1995 lag bei 30,3 bzw. 30,7 pro 100 Patientenjahre.ⁱ Zum vierten Quartal 1996 fiel sie auf 11,3, zum zweiten Quartal 1997 auf 6,4 pro 100 Patientenjahre. Die Häufigkeit AIDS-definierender Erkrankungen sank von 26,9 pro 100 Patientenjahre 1995ⁱ auf 4,8 im vierten Quartal 1996 und 3,0 im zweiten Quartal 1997. Parallel dazu stieg die Häufigkeit von Proteaseinhibitor-enthaltenden Therapien von 20% 1995 auf 84% im zweiten Quartal 1997.

In all diesen Studien zeigt sich, ebenso wie bei uns, der bemerkenswerte Effekt, dass in der Behandlung HIV-Infizierter die Behandlung opportunistischer Infektionen zugunsten einer kausalen antiretroviralen Therapie deutlich in den Hintergrund getreten ist. Die Ursache für diese Entwicklung liegt einerseits in den neuen und effizienteren Therapiemöglichkeiten durch Wirkstoffe wie die Proteasehemmer oder die Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer, andererseits aber auch in der Möglichkeiten, durch Viruslastmessung und Helferzellzahlbestimmung diese Therapien frühzeitig und gezielt einzusetzen. Diese beiden Errungenschaften ergänzen sich gegenseitig: Ohne die neuen Therapiemöglichkeiten könnte man Viruslastanstiegen und Helferzellabfällen nicht so effizient begegnen, ohne die diagnostischen Fortschritte würde man die Notwendigkeit zum therapeutischen Eingreifen erst bei einer klinischen Manifestation der HIV-Infektion erkennen.

ⁱ Durchschnittswerte der Häufigkeiten der vier Quartale

6 ZUSAMMENFASSUNG

Betrachtet man das Kollektiv der neu erfassten Patienten, so spiegelt sich hier das verbesserte Risikobewusstsein der besonders exponierten Bevölkerungsgruppen wider. Neuinfektionen durch Blutprodukte wurden seit 1997 nicht mehr registriert. Die Diagnosen wurden überwiegend im asymptomatischen Stadium, also aufgrund von Laboruntersuchungen, gestellt, was bei fehlender oder unzureichender Primärprävention doch auf die Bereitschaft zur Sekundärprävention hinweist.

Die Behandlungspraxis, die sich in der Analyse der verabreichten Therapien zeigt, deutet auf eine eher abwartende Haltung hin. Die bis 1996 übliche Therapiepraxis, die Behandlung mit Zweifachkombinationen einzuleiten, wurde auch seit 1997 noch teilweise beibehalten, die Übernahme des Trends, möglichst früh mit Dreifachkombinationen zu behandeln, erfolgte schrittweise innerhalb des untersuchten Zeitraumes. Die geringe Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen und die allgemein gute Compliance zeigen eine generell gute Verträglichkeit der Therapien und eine gute Patientenführung.

Eine Querschnittsuntersuchung zu einem willkürlich gewählten Zeitraum (dem Endpunkt dieser Untersuchung) ergibt eine durchschnittliche Viruslastsenkung um den Faktor 40 und einen durchschnittlichen Anstieg der CD4⁺-Zellzahlen um nahezu 100 Zellen/ μ l. Dies belegt den guten virologischen und immunologischen Erfolg der Behandlungspraxis an unserem Zentrum.

Betrachtet man den Einfluss der Anzahl der Medikamente auf die therapierelevanten Marker, so erscheint die Unterteilung konventionelle vs. Hochaktive Antiretrovirale Therapie willkürlich. Die virologische Wirksamkeit zeigt mit zunehmender Anzahl von Medikamenten eine ansteigende Tendenz; für die über die ersten drei Monate ermittelte immunologische Wirksamkeit konnten wir in unserem Kollektiv keinen Zusammenhang mit der Anzahl der verabreichten Medikamente feststellen. Ein besonders hoher und signifikanter virologischer Wirksamkeitszuwachs scheint bei therapienaiven Patienten von Zweifach- zu Dreifachkombinationen, für therapieerfahrene Patienten von Dreifach- zu Vierfachkombinationen vorzuliegen. Sollte sich diese Beobachtung unter kontrollierten Bedingungen verifizieren lassen, so würde dies darauf hindeuten, dass unter Betrachtung der antiretroviralen Wirksamkeit bei Ersttherapien eine Dreifachkombination, bei Folgetherapien eine Vierfachkombination die Therapie der Wahl ist, da Regime mit mehr Medikamenten zu keinem signifikanten Wirkungszuwachs führen.

Erwartungsgemäß entfalteten vergleichbare Therapien bei therapie-naiven Patienten eine bessere virologische und immunologische Wirkung als bei solchen, die schon zuvor antiretroviral behandelt worden waren.

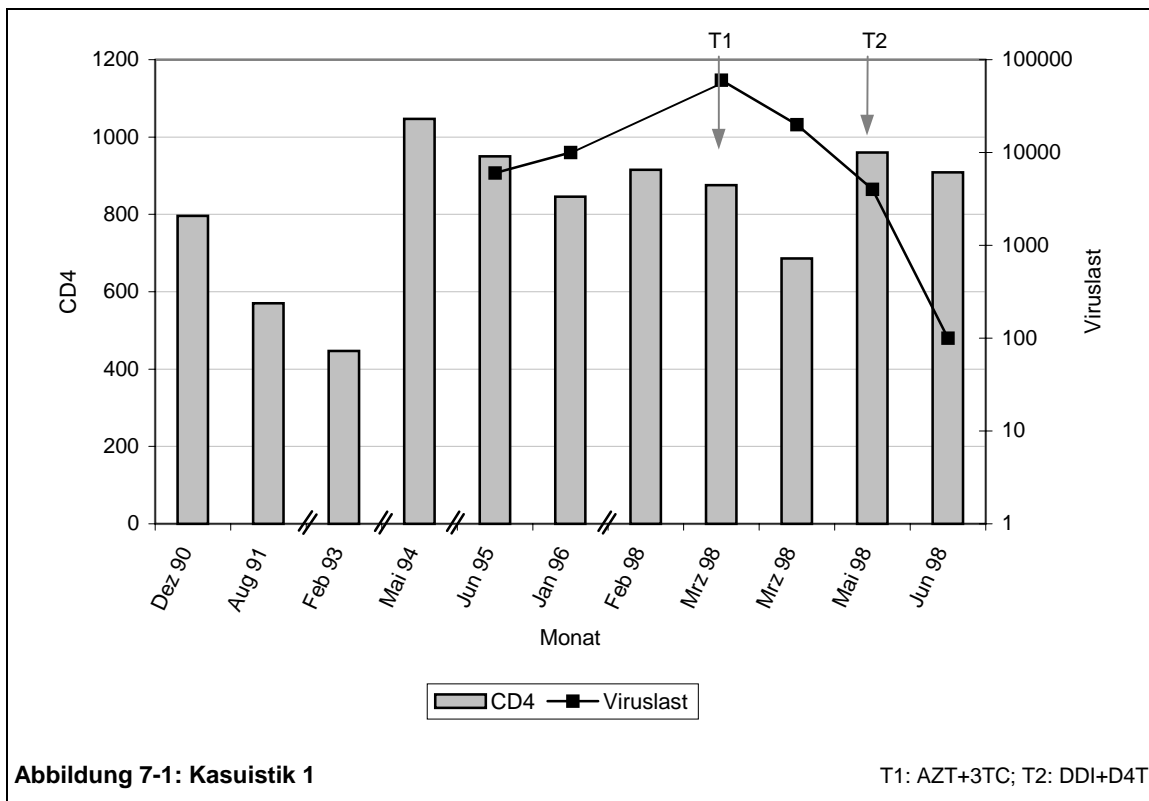
Insbesondere bei konventionellen Regimen und therapieerfahrenen Patienten wurde der Effekt der antiretroviralen Therapie durch initial hohe Helferzellzahlen signifikant unterstützt.

Die Optionen, die sich durch die HAART ergaben, zeigten ihre deutlichste Wirkung in der überlegenen Verbesserung des klinischen Zustandes des Patientenkollektivs. Die Häufigkeit relevanter klinischer Ereignisse – opportunistische Infektionen, AIDS-Neuerkrankungen und Todesfälle – sank in allen Fällen seit 1997 auf ein Bruchteil der zuvor beobachteten Häufigkeiten (26%, 14% und 33%). Obwohl der virologische und immunologische Unterschied zwischen konventionellen und hochaktiven Regimen statistisch teilweise nicht signifikant war, führte doch die *Option*, Proteaseinhibitoren und NNRTIs in die jeweilige Therapie einzuführen, zu einem sehr bemerkenswerten klinischen Benefit.

Dieser klinische Erfolg ist das Kriterium, was letztlich über den Nutzen der HAART entscheidet. Daran gemessen, stellen die neuen Möglichkeiten der Behandlung einen Meilenstein in der Therapie der HIV-Infektion und eine neue Perspektive für die Betroffenen dar.

7 FÜNF KASUISTIKEN

Für dieses Kapitel wurden fünf Patienten ausgewählt und ihre Krankheitsgeschichten detailliert beschrieben. Durch die Darstellung einiger charakteristischer Krankheitsverläufe sollen Möglichkeiten und Grenzen der antiretroviralen Therapie verdeutlicht werden. Außerdem sei auf diese Weise eine Brücke zu den konkreten Schicksalen, die sich hinter den in dieser Studie analysierten Daten verbergen, geschlagen.

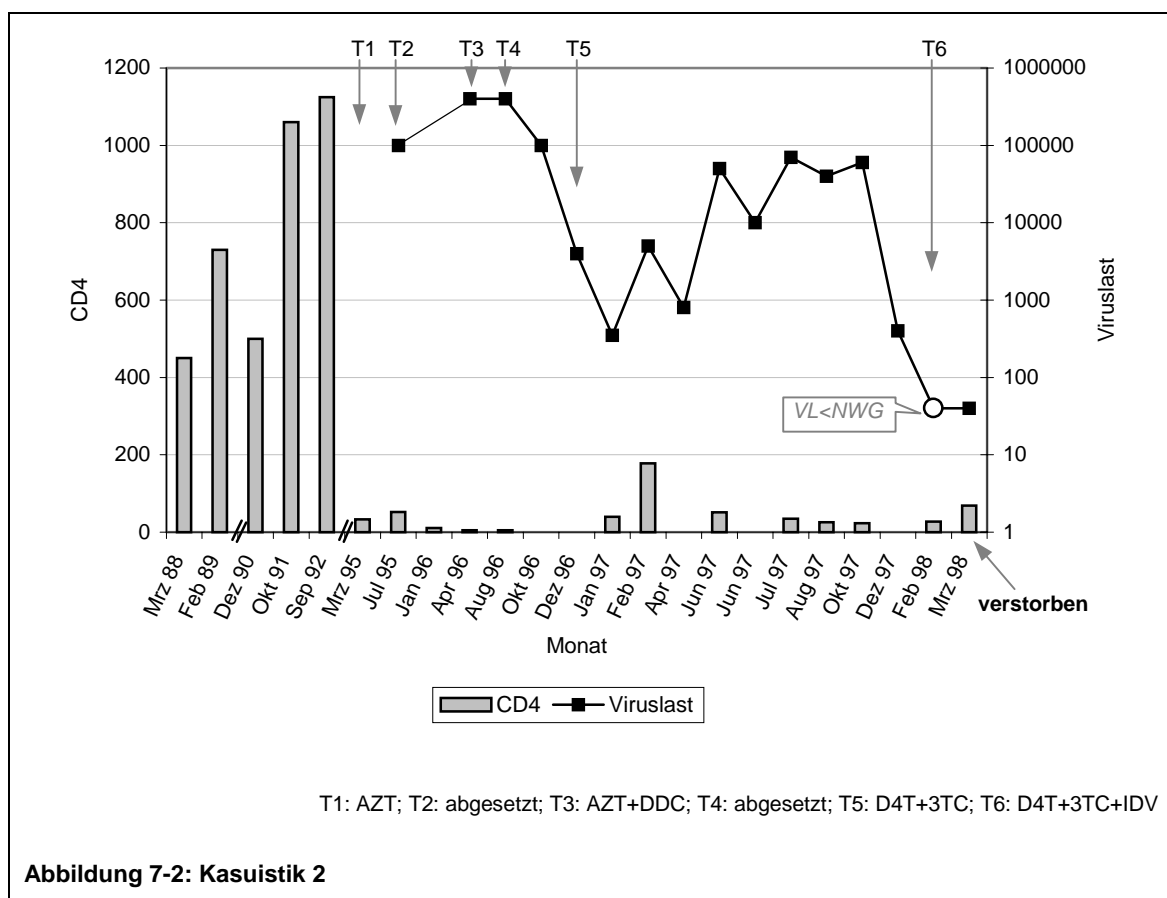


Bei Kasuistik 1 handelt es sich um einen männlichen Patienten; bei der Erstuntersuchung im Dezember 1990 war er 38 Jahre alt. Als Infektionsrisiko wurden anamnestisch heterosexuelle Kontakte angegeben.

Bemerkenswert ist, dass sich der Patient während der gesamten Beobachtungsdauer im Stadium CDC A1 befand, obwohl die antiretrovirale Therapie erst sieben Jahre nach Erstdiagnose verordnet wurde; er war also über den gesamten Beobachtungszeitraum klinisch inapparent und wies relativ hohe Helferzellzahlen auf.

Bei einer ambulanten Vorstellung Anfang März 1998 (T1) wurde wegen der hohen Viruslast eine antiretrovirale Therapie angesetzt, eine Zweifachkombination mit AZT und 3TC. Wegen Unverträglichkeitsreaktionen erfolgte Mitte Mai (T2) eine Umstellung auf DDI und D4T. Der Erfolg dieser Medikation zeigte sich in einer raschen Viruslastsenkung von 60 000 auf 100 copies/ml, also um 2,7 log₁₀-Stufen, innerhalb der folgenden 3½ Monate.

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer bei klinischer und immunologischer Stabilität ist dieser Patient ein potentieller „Long-Term-Survivor“. Trotzdem wurde aufgrund der steigenden Viruslast die Entscheidung zugunsten einer antiretroviralen Therapie getroffen.



Die Patientin aus Kasuistik 2 stellte sich zum ersten Mal im März 1988 in Würzburg vor, sie war damals 36 Jahre alt. Ihr Allgemeinzustand war zu diesem Zeitpunkt etwas reduziert, sie litt unter Durchfällen, außerdem wurde eine orale Haarleukoplakie diagnostiziert. Als Infektionsmodus wurden bei ihr infizierte Nadeln im Zusammenhang mit intravenösem Drogenkonsum eruiert. Im November 1990 erlitt sie einen generalisierten Krampfanfall, im Dezember erkrankte

sie an einer Pneumonie. Bis zum Dezember 1992 blieb sie dann klinisch und immunologisch stabil, weswegen auf eine antiretrovirale Therapie verzichtet wurde.

Die nächste Begegnung mit der Patientin fand dann erst mehr als zwei Jahre später, im März 1995, statt, als sie schwerkrank zur stationären Aufnahme kam; sie litt damals unter Husten, Auswurf, Fieber und Gewichtsverlust. Als Ursache hierfür stellte sich eine *Pneumocystis carinii*-Pneumonie und eine Lungentuberkulose heraus, die entsprechend behandelt wurden. Im Rahmen dieses stationären Aufenthaltes wurde auch eine antiretrovirale Therapie mit AZT begonnen. Der Drogenentzug, der auch damals eingeleitet wurde, stellte sich als vergeblich heraus, als die Patientin auf Befragen angab, auch während des Krankenhausaufenthaltes Heroin konsumiert zu haben. Insgesamt befand sie sich über drei Monate in stationärer Behandlung.

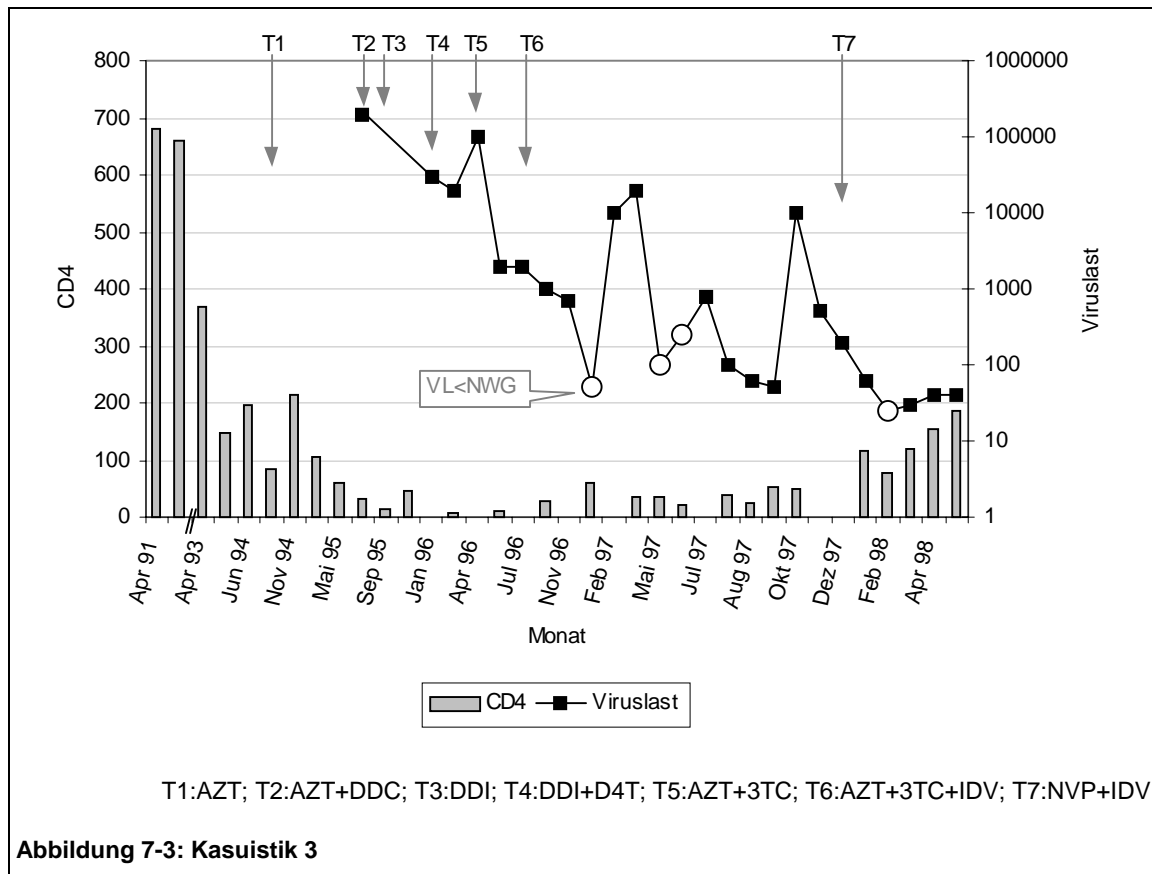
Nach der Entlassung setzte sie die AZT-Therapie selbständig ab, anschließend erkrankte sie an einer Candida-Stomatitis. 1996 und 1997 erfolgten insgesamt sieben stationäre Aufenthalte, alle wegen opportunistischer Infekte. Der Immunstatus war zu diese Zeitpunkt anhaltend außerordentlich reduziert. Konkret handelte es sich bei diesen Infektionen um einen Tuberkuloseabszess (trotz andauernder tuberkulostatischer Therapie), eine trotz Foscarnet-Therapie immer wieder rezidivierende CMV-Retinitis, eine Uveitis, eine systemische Candidose und eine Staphylokokkensepsis. Mehrfache Umstellungen der antiretroviralen Therapie blieben erfolglos, die Compliance diesbezüglich war gering (auch Krankenhausaufenthalte wurden immer wieder auf eigenen Wunsch vorzeitig abgebrochen).

1998 erfolgten zwei weitere Krankenhausaufenthalte. Im Januar/Februar erlitt sie ein erneutes Rezidiv der CMV-Retinitis und der Uveitis. Nach dreieinhalb Wochen wurde die Patientin wiederum stationär aufgenommen; sie war zu diesem Zeitpunkt schwerkrank und litt unter Fieber, Husten und Gelenkschmerzen. Als Ursache stellte sich eine Sepsis durch Enterokokken und Staphylokokken heraus.

Die Patientin verstarb zwei Tage später an einem Herz-Kreislauf-Versagen.

Der Krankheitsverlauf dieser Patientin zeigt ein häufiges Problem in der HIV-Therapie auf. Zerrüttete Lebensumstände und Drogenkonsum machen eine effiziente Therapie oft schwer oder sogar unmöglich; Complianceprobleme, die trotz klinischer Verschlechterung anhalten, schränken den Effekt der angesetzten Therapien erheblich ein, mit allen Konsequenzen für den Krankheitsverlauf. Wenn es in diesen Fällen nicht möglich ist, an den Ursachen dieser Schwierigkei-

ten anzusetzen und dort eine „Heilung“ oder Besserung zu erreichen, ist jede antiretrovirale Therapie zum Scheitern verurteilt. Der Ausgang der HIV-Erkrankung bei dieser Patientin zeigt die tragische Konsequenz eines „Therapieversagens“ auf der sozialen und menschlichen Ebene.



Obiger Patient (Kasuistik 3) stellte sich zum ersten Mal im April 1991 in der Infektionsambulanz der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg vor, damals war er 36 Jahre alt.

Zur Vorgeschichte ist folgendes zu bemerken: von 1976 bis 1986 bestand eine Heroinabhängigkeit, in diesem Kontext („needle sharing“) erfolgte auch die Infektion. 1986 wurde in Frankfurt zum ersten Mal die Diagnose einer HIV-Infektion gestellt, seitdem wurde der Patient an der dortigen Universitätsklinik behandelt. Die Notwendigkeit einer antiretroviralen Therapie wurde zu diesem Zeitpunkt nicht gesehen.

Bei der Erstvorstellung in Würzburg war zwar die HIV-Infektion nach wie vor asymptomatisch, daneben wurde jedoch eine ebenfalls asymptomatische chronische Hepatitis C-Infektion diagnostiziert. Im April 1993 wurde zum ersten Mal eine eitrige Bronchitis festgestellt, zu diesem Zeitpunkt war auch ein deutlicher Rückgang der T-Helferzellen nachzuweisen, der sich in der

folgenden Zeit noch fortsetzte; Im September 1994 wurde daher mit einer AZT-Monotherapie begonnen. Außerdem kam es immer wieder zu Rezidiven der Bronchitis.

Im Mai 1994 wurde wegen des sich verschlechternden Immunstatus mit einer *Pneumocystis carinii*-Prophylaxe durch Pentamidin-Inhalationen begonnen

Zu Beginn des Jahres 1995 trat als erste opportunistische Infektion ein Herpes zoster auf, der aber unter Aciclovir-Therapie rasch abheilte. Im Laufe des Sommers 1995 wurde die Therapie durch DDC ergänzt, was aber dann selbständig wieder abgesetzt wurde. Außerdem waren bis zu diesem Zeitpunkt die Transaminasenwerte beständig über dem Referenzbereich erhöht, was auf eine Progredienz der HCV-Infektion hindeutete.

Im Herbst desselben Jahres musste eine erste stationäre Aufnahme wegen einer *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (und damit die Einstufung der HIV-Infektion ins Stadium AIDS) erfolgen; nach ca. fünf Wochen konnte der Patient aber wieder beschwerdefrei entlassen werden. Die Helferzellzahlen waren zu diesem Zeitpunkt dauerhaft auf Werte unter 50 Zellen/ μ l abgesunken, als Therapie wurde eine Monotherapie mit DDI verordnet. Trotz der weiterhin sehr niedrigen Helferzellzahlen (meist unter 50 Zellen/ μ l) blieb der Patient klinisch stabil. Im Januar 1996 wurde die antiretrovirale Therapie dann durch D4T ergänzt; im April 1996 wurde dann auf Wunsch des Patienten aber wieder eine Zweifachkombination mit AZT+3TC verordnet (im Juli zusätzlich durch IDV ergänzt).

Im Juni 1996 erfolgte erneut eine stationäre Aufnahme, diesmal wegen eines Harnwegsinfektes und einer mutmaßlichen Sinusitis ethmoidalis; im Juli ein weiterer Krankenhausaufenthalt wegen Aszites, während dieses Aufenthaltes kam es auch zu einer Ösophagusvarizenblutung.

Unter der Dreifachkombination sank die HI-Viruslast zum ersten Mal unter die Nachweisgrenze, der Immunstatus blieb aber weiterhin schlecht.

Im Jahr 1997 wurde der Patient dann insgesamt sechsmal stationär aufgenommen, Ursache hierfür waren Ösophagusvarizenblutungen und drei Pankreatitisschübe (die auch ein intermittierendes Aussetzen der antiretroviralen Therapie erforderlich machten). Im Februar 1997 erfolgte das Anlegen einer TIPPS.

Aufgrund der Pankreatitiden wurde im November während eines stationären Aufenthaltes die ART dann auf IDV und NVP umgestellt. Anschließend kam es zu einer virologischen Verbesserung, zusätzlich verbesserte sich auch der immunologische Status. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Juni 1998 blieb der Patient weitgehend klinisch stabil.

Bei diesem Patienten wird deutlich, wie trotz des klinischen Stadiums AIDS unter einem hochaktiven Therapieregime eine erstaunliche klinische Besserung und Restitution eintreten kann.

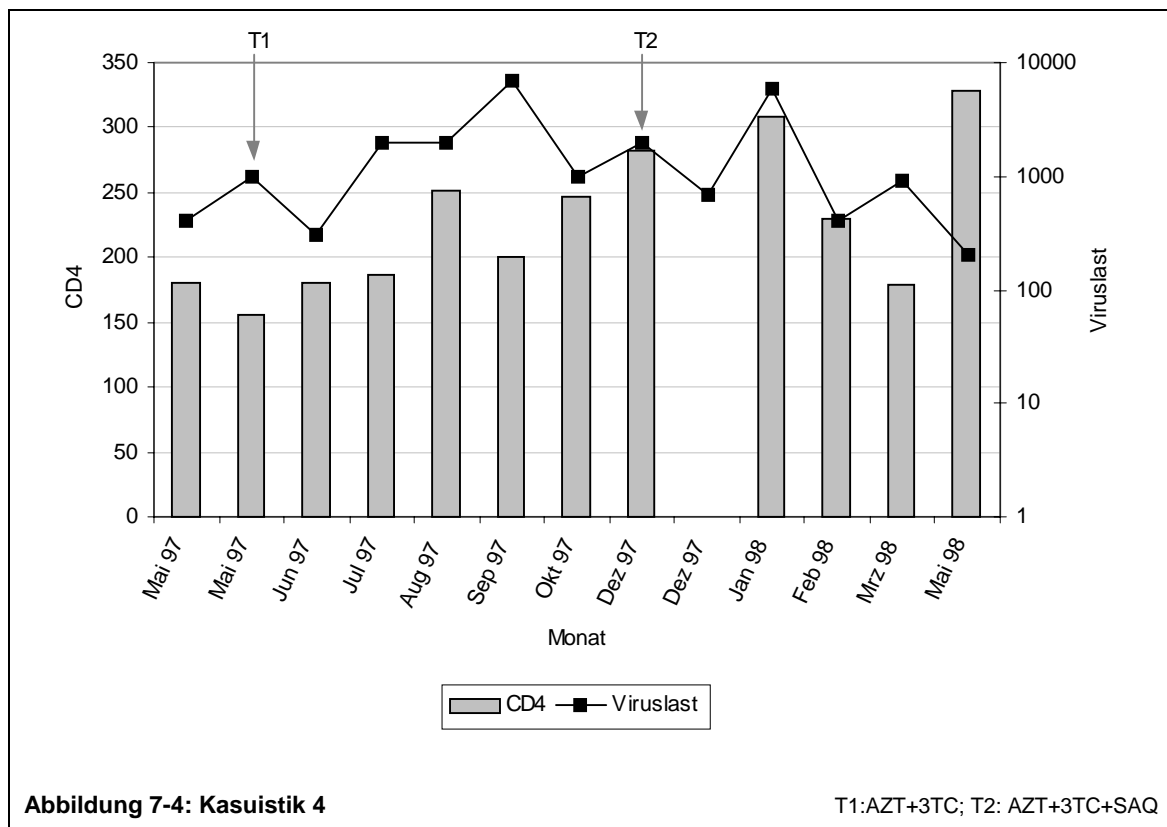


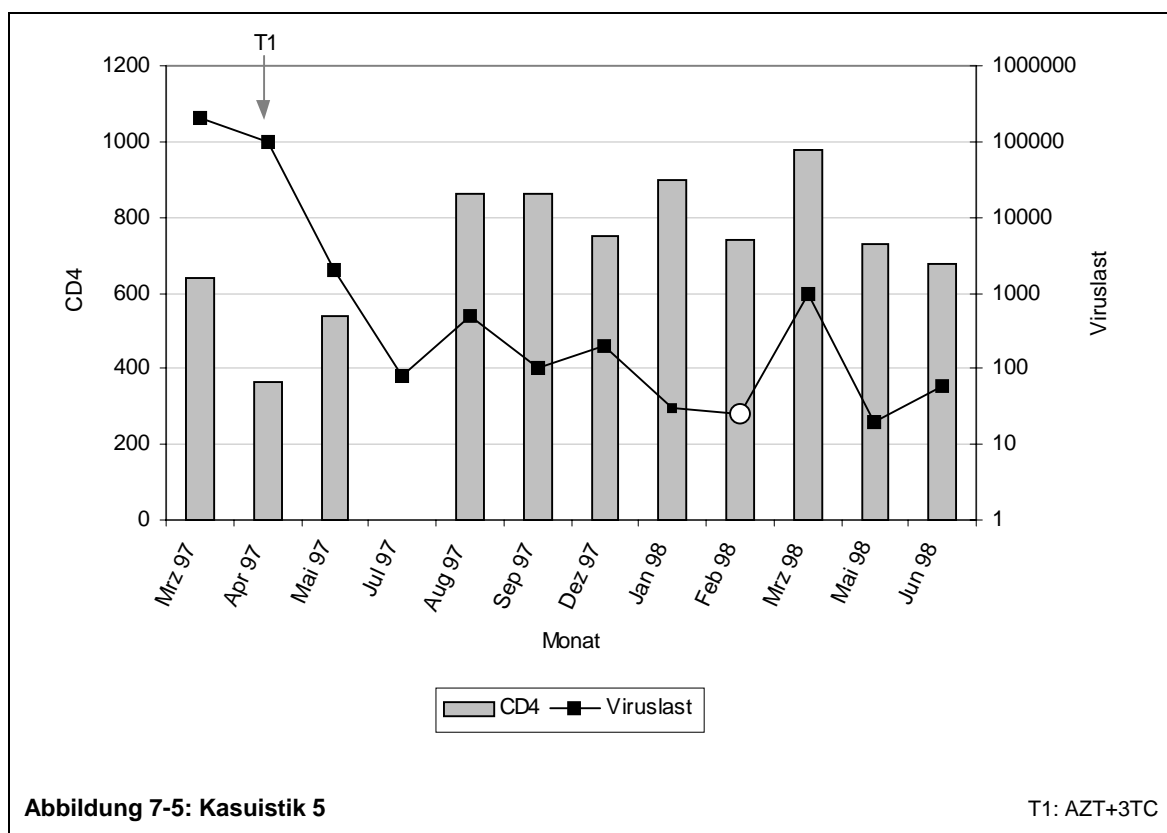
Abbildung 7-4: Kasuistik 4

T1:AZT+3TC; T2: AZT+3TC+SAQ

Diese Patientin aus einem Endemiegebiet (Afrika südlich der Sahara, bei der Erstuntersuchung im Mai 1997 26 Jahre alt) zeigt eine recht typische Geschichte für die HIV-Therapie seit Ende 1996. Bei der zweiten Vorstellung wurde mit einem antiretroviralen Zweierregime begonnen, was zu einer vorübergehenden Viruslastsenkung führte. Im Dezember 1997 wurde dieses Regime durch Saquinavir ergänzt. Im Anschluss kam es zu einem Abfall der Viruslast auf Werte zwischen 200 und 900 copies/ml bei Helferzellzahlen um 200/µl. Während der ganzen Zeit war die Patientin klinisch inapparent (CDC A2-3).

Neben der HIV-Infektion leidet diese Patientin noch an einer chronischen Hepatitis B, die im Beobachtungszeitraum aber stabil verlief; die Hepatitis B-Viruslast war niedrig und die Transaminasen blieben im Normbereich. So wurde diesbezüglich keine Notwendigkeit zur Einleitung einer Therapie gesehen.

Hier sehen wir ein Beispiel für einen frühzeitigen Therapiebeginn, einer seit Ende 1996 geläufigen Praxis. Trotz verhältnismäßig niedriger Viruslast und einem noch recht guten Immunstatus wird eine antiretrovirale Therapie eingeleitet, um auch auf diesem niedrigen Niveau die Virusreplikation und damit das Fortschreiten der Krankheit zu unterdrücken.



Dieser Patient befindet sich seit März 1997 in Behandlung, damals war er 33 Jahre alt. Die Infektion mit dem HI-Virus erfolgte vermutlich über kontaminierte Nadeln bei intravenösem Drogenkonsum. Neben der HIV-Infektion bestand zu diesem Zeitpunkt auch eine chronische HCV-Infektion. Den Konsum „harter“ Drogen hatte der Patient damals schon aufgegeben, es bestand jedoch weiterhin eine Alkoholabhängigkeit.

Im April 1997 wurde der Patient wegen einer Bronchopneumonie stationär aufgenommen, die sich aber unter Antibiotikatherapie rasch besserte, so dass er knapp zwei Wochen später wieder entlassen werden konnte. Im Rahmen dieses Krankenhausaufenthaltes wurde auch mit einer antiretrovirale Therapie mit AZT und 3TC begonnen, die im Folgenden gut vertragen wurde.

Nach dem Therapiebeginn fiel die Viruslast deutlich ab, zuletzt unter 100 copies/ml, die Helferzellzahlen bewegten sich mit über 600 Zellen/ μ l im zufriedenstellenden Bereich; zusätzlich zeigte sich eine Besserung bezüglich der Alkoholkrankheit, der Patient reduzierte im Laufe des Jahres 1997 seinen Alkoholkonsum. Die Hepatitis C verlief während des Beobachtungszeitraums blande, die Transaminasen blieben im Normbereich.

Hier zeigt sich, dass über den Beobachtungszeitraum von über einem Jahr auch eine Zweifachtherapie eine gute Wirkung entfalten kann; zudem ist dieser Patient ein Beispiel für eine gutes Ansprechen der Therapie unter guter Compliance. Auch der erfolgreiche Umgang mit der Alkoholkrankheit ist ein Beispiel für die Bewältigung destruktiver Lebensumstände.

8 SCHLUSSBEMERKUNGEN

Wie in dieser Studie in Übereinstimmung mit anderen Erhebungen zu sehen ist, gab es in den vergangenen Jahren bei der Therapie der HIV-Infektion sehr bedeutende Fortschritte. Mortalität und Morbidität sind in den Ländern, in denen die notwendigen Therapien verfügbar sind, drastisch zurückgegangen, das Bild des schwerkranken kachektischen Patienten, das man in den ersten Jahren häufig mit HIV verband, gehört weitgehend der Vergangenheit an.

Die große Mehrzahl der adäquat behandelten Patienten ist heute klinisch stabil, viele stehen im normalen Berufsleben, opportunistische Infektionen sind selten. Dennoch sind die verfügbaren Therapien keine definitive Lösung. Die Möglichkeit, dass auch hochaktive Therapien aufgrund von Virusresistenzen versagen, besteht weiterhin und wird in der Praxis auch immer wieder beobachtet. Daneben treten zunehmend Probleme durch Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralen Therapie auf. Hier ist zu hoffen, dass Mittel und Wege gefunden werden, um die HIV-Infektion definitiv zu heilen.

Die globale Situation, dass für die große Mehrheit der Infizierten keine adäquate Therapie verfügbar ist, ist nicht hinnehmbar. Auch hier ist zu hoffen, dass den statistischen Erhebungen wirkungsvolle Maßnahmen folgen, damit die Fortschritte in der Behandlung der HIV-Infektion allen Betroffenen zugute kommen und nicht das Privileg einiger wirtschaftlich besser gestellter Regionen der Erde bleiben.

So ist auch die Entwicklung hochaktiver Therapieoptionen mit ihren neuen Möglichkeiten ein Meilenstein, dem weitere folgen müssen, bis die HIV-Infektion mit ihren Folgen, ähnlich anderer Infektionskrankheiten in der Vergangenheit, eine heilbare Erkrankung wird und die entsprechenden Behandlungsoptionen allen Infizierten zur Verfügung stehen.

9 LITERATUR

- ¹ Fauci AS, Lane HC: Human Immunodeficiency Virus (HIV) disease: AIDS and related disorders; in: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. (Hrsg.): Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw, ¹⁴1998, S. 1791-1856
- ² Mims CA, Playfair JHL, Roitt IM, et al. Medical Microbiology. London: Mosby, 1993
- ³ Watkins BA, Klotman ME, Gallo RC. Human Immunodeficiency Viruses; in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Hrsg.): Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, ⁴1995, S. 1590-1605
- ⁴ UNAIDS, WHO. Report on the global HIV/AIDS epidemic (June 1998).
- ⁵ Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al.: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995;373:123-126
- ⁶ Wei X, Ghosh SJ, Taylor ME, et al.: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection Nature 1995;373:117-22
- ⁷ UNAIDS, WHO. Epidemiological fact sheet on HIV/AIDS and sexually transmitted diseases - Uganda. (June 1998)
- ⁸ Interview mit Fr. Dr. Solleder (Missionsärztliches Institut Würzburg, Arbeitsgruppe HIV/AIDS und internationale Gesundheitsdienste) am 07. Juli 1998 (eigenes Interview)
- ⁹ Ochel K, Fleischer K. Die Bedeutung der HIV/AIDS-Pandemie - Ein globales Gerechtigkeitsproblem. Dt Ärztebl 1996;93:A-2612-2614 [Heft 41]
- ¹⁰ Staprans SI, Feinberg MB. Natural history and immunopathogenesis of HIV-1 disease. In: Sande MA, Volberding PA: The medical management of AIDS. Philadelphia: Saunders, ⁵1997, S. 29-55
- ¹¹ Carr A, Cooper DA: Primary HIV infection. In: Sande MA, Volberding PA: The medical management of AIDS. Philadelphia: Saunders, ⁵1997, S. 89-106
- ¹² Vella S, Ricciardulli D, Palmisano L. Recent advances in the management of HIV-Infection. AIDS Hum Retrovir 1997;15(Suppl.1):S.86-91
- ¹³ Kinloch-de Loës S, Hirschel BJ, Hoen B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995;333:408-13
- ¹⁴ Deutsche AIDS-Gesellschaft, Robert-Koch-Institut. Richtlinien zum Einsatz antiretroviraler Substanzen bei HIV-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen (Arbeitspapier 1997)
- ¹⁵ Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996;272:1167-70
- ¹⁶ Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997;126:946-54
- ¹⁷ Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 1993;362:355-62
- ¹⁸ Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996;271:1582-86
- ¹⁹ Koot M, Keet IPM, Vos AHV, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. Ann Intern Med 1993;118:681-8
- ²⁰ Kozal MJ, Shafer RW, Winters MA, et al. HIV-1 syncytium-inducing phenotype, virus burden, codon 215 reverse transcriptase mutation and CD4 cell decline in zidovudine-treated patients. J AIDS 1994;7:832-38

- ²¹ Richman DD, Bozzette SA. The impact of syncytium-inducing phenotype of human immunodeficiency virus on disease progression. *J Infect Dis* 1994;169:968-74
- ²² Jurriaans S, Gemen B, Weverling GJ, et al. Natural history of HIV-1 infection: Virus load and virus phenotype independent determinants of clinical course?. *Virology* 1994;204:223-33
- ²³ Learmond J, Tindall P, Evans L, et al. Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor. *Lancet* 1992;340:863-67
- ²⁴ Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;332;:209-16
- ²⁵ Cao Y, Limo Q, Zhang L, et al. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of Human Immunodeficiency Virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995;332:201-8
- ²⁶ Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. *Science* 1996;273:1856-61
- ²⁷ Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the *CCR-5* chemokine receptor gene. *Nature* 1996;382:722-25
- ²⁸ modifiziert nach: HIV-Arbeitskreis Rhein-Main-Neckar und Deutsche AIDS-Hilfe Berlin. HIV und AIDS - Ein Leitfaden für Ärzte, Helfer und Betroffene, ¹1996
- ²⁹ Lee BL: Drug interactions and toxicities in patients with AIDS. In: Sande MA, Volberding PA: The medical management of AIDS. Philadelphia: Saunders, ⁵1997, S. 125-42
- ³⁰ Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-91
- ³¹ Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts for 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1081-90
- ³² Kuritzkes DR, Marschner IC, Johnson VA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of lamivudine (3TC) in combination with zidovudine (ZDV), stavudine (d4T), or didanosine (ddI) in treatment naive patients. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998 (Abstract 1)
- ³³ Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. *JAMA* 1997;277:1962-9
- ³⁴ Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Richtlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Stand Dezember 1997). Im Internet unter <http://www.daig.net>
- ³⁵ Eron JJ, Benoit SL, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ Cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995;333:1662-69
- ³⁶ Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, et al. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS* 1997;11:477-83
- ³⁷ D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-infection. *Ann Int Med* 1996;124:1019-30
- ³⁸ Skowron G, Leoung G, Dusek A, et al. Stavudine (d4T), nelfinavir (NFV) and nevirapine (NVP): Preliminary safety, activity and pharmacokinetic (PK) interactions. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998 (Abstract 350)
- ³⁹ Harris M, Whaley M, De Wet JJ, et al. 1 Year follow-up of HIV patients treated with nevirapine, indinavir, and lamivudine in combination. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998 (Abstract 429a)

- ⁴⁰ Murphy R, El-Sadr W, Cheung T et al. Impact of protease inhibitor containing regimens on the risk of developing opportunistic infections and mortality in the CPCRA 034/ACTG 277 Study. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998 (Abstract 181)
- ⁴¹ Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine and zalcitabine. *N Engl J Med* 1996;334:1011-16
- ⁴² Senson M; Farthing C, Siemon-Hryczyk P, et al. Saquinavir soft gel capsule (SGC) in combination with AZT and 3TC in treatment naive patients. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 1997 (Abstract I-190)
- ⁴³ Borleffs JCC. Saquinavir soft-gelatine capsules or indinavir as part of AZT and 3TC containing triple therapy in HIV infected patients. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 1997 (Abstract I-92)
- ⁴⁴ Gerstoft J et al. AVANTI 2. A randomised, double-blind, comparative trial to evaluate the efficacy, safety and tolerance of combination antiretroviral therapy. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 1997 (Abstract I-87)
- ⁴⁵ Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less (ACTG 320). *N Engl J Med* 1997;337:725-33
- ⁴⁶ Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with Human Immunodeficiency Virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-39
- ⁴⁷ Clumeck N, for the AVANTI Study Group: AVANTI 3. A randomised, double blind, comparative trial to evaluate the efficacy, safety and tolerance of AZT/3TC vs AZT/3TC/nelfinavir in anti-retroviral naive patients. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998 (Abstract 8)
- ⁴⁸ Johnson M, Petersen A, Winslade J, Clendeninn N. Comparison of BID and TID dosing of Viracept (nelfinavir, NFV) in combination with stavudine (d4T) and lamivudine (3TC). 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998 (Abstract 373)
- ⁴⁹ Fischl MA, Richman DD, Grieco M, et al. The efficacy of AZT in the treatment of participants with AIDS and ARC: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-91
- ⁵⁰ Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-818
- ⁵¹ Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4-counts of 500 or more per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995;33:401-07
- ⁵² Hamilton JD, Hartigan EM, Simberkoff MS, et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection: results of a Veterans Affairs Cooperative Study. *N Engl J Med* 1992;326:437-43
- ⁵³ Volberding PA et al. Zidovudine in asymptomatic HIV-infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990;322(14):941-9
- ⁵⁴ Greene WC: Molecular insight into HIV-1 infection. In: Sande MA, Volberding PA: The medical management of AIDS. Philadelphia: Saunders, ⁵1997, S.17-28
- ⁵⁵ Schooley RT, Ramirez-Ronda C, Lange JMA et al. Virologic and immunologic benefits of initial combination therapy with zidovudine and zalcitabine or didanosine compared with zidovudine monotherapy. *J Infect Dis* 1996;173:1354-66

- ⁵⁶ Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;333:1099-106
- ⁵⁷ Pollard R, Peterson D, Hardy D et al. Stavudine (d4T) and didanosine (ddI) combination therapy in HIV-infected subjects: antiviral effect and safety in an on-going pilot randomized double-blinded trial. XI. International Conference on AIDS. Vancouver, July 1996 (Abstract Th.B.293)
- ⁵⁸ Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995;122:573-9
- ⁵⁹ O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:426-31
- ⁶⁰ Phillips AN, Eron J, Bartlett J et al. Correspondence between the effect of zidovudine plus lamivudine on plasma HIV level/CD4lymphocyte count and the incidence of clinical disease in infected individuals. *AIDS* 1997;11:169-175
- ⁶¹ Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1091-8
- ⁶² Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997;387:188-91
- ⁶³ Finzi D et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997;278:1295-300
- ⁶⁴ Chun TW et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during HAART. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(24):13193-7
- ⁶⁵ Dupke S, Gözl J, Marcus U. Prinzipien der Therapie der HIV-Infektion. (Diskussionsentwurf 1997)
- ⁶⁶ Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995;333:450-51
- ⁶⁷ Workman, C, Mussen, R, Sullivan J. Salvage therapy using six drugs in heavily pretreated patients. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998 (Abstract 426)
- ⁶⁸ Gallant JE, Hall C, Barnett S, Raines C. Ritonavir/saquinavir (RTV/SQV) as salvage therapy after failure of initial protease inhibitor (PI) regimen. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998 (Abstract 427)
- ⁶⁹ Prophylaxe opportunistischer Infektionen in der Ära intensiver antiretroviraler Therapie. *Der Internist* 1997;38: Beilage zu Heft 9, S.16
- ⁷⁰ Saag M. Quantitation of HIV viral load: a tool for clinical practice? In: Sande MA, Volberding PA: *The medical management of AIDS*. Philadelphia: Saunders, 1997, S. 57-74
- ⁷¹ Ho DD. Viral count in HIV infection. *Science* 1996;222:1124-25
- ⁷² Robert Koch-Institut. AIDS/HIV, Quartalsbericht I/98. Bericht des AIDS-Zentrums im Robert Koch-Institut über aktuelle epidemiologische Daten
- ⁷³ CAESAR Coordinating Committee. Randomised trial of addition of lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimes for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997;349:1413-1421
- ⁷⁴ Robert-Koch-Institut. Pressemitteilung vom 30.04.1999
- ⁷⁵ European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. The European AIDS epidemic, First Estimate, August 1998, unter <http://www.hiv.net/epidemiology>
- ⁷⁶ Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 32/97
- ⁷⁷ Flexner C. HIV-Protease Inhibitors. *NEJM* 1998;338:1281-92

- ⁷⁸ Moyle GJ. Viral resistance patterns to antiretroviral drugs and potential clinical implications; in: Jäger H (Hrsg.): Virus Load und AIDS, ¹1997, S. 24-41
- ⁷⁹ Daly P, Green SL, Freimuth WW et al. An open-label randomized study of Rescriptor® (DLV, delavirdine mesylate) in triple and quadruple combinations with zidovudine (ZDV), indinavir (IDV) and lamivudine (3TC) in HIV-1 infected individuals. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998 (Abstract 12357)
- ⁸⁰ Kempf D, Rode RA, Xu Y et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. AIDS 1998;12:F9-F12
- ⁸¹ Mouton Y, Alfandari S, Valette M, et al. Impact of protease inhibitors on aids-defining events and hospitalizations in ten French AIDS Reference centers. AIDS 1997;11:F101-105
- ⁸² Benfield T, Mocroft S, Vella S et al. Reduced mortality in patients infected with HIV: Results from the EUROSIDA study. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998 (Abstract 12104)
- ⁸³ Palella F, Moorman A, Delaney K, et al. Dramatically declining morbidity and mortality in an ambulatory HIV-infected population. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998 (Abstract 198)

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich einigen Menschen danken, die mich in verschiedener Weise bei der Abfassung dieser Arbeit unterstützt haben:

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Klinker für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, die gute und hilfreiche Unterstützung bei der Literatursuche, den konkreten und effizienten Rat und Hilfe bei Planung und Erstellung der Arbeit und die Möglichkeit, durch die Mitarbeit in der Infektionsambulanz die Patienten und ihre Situation persönlich kennenzulernen,

Marén Viehrig, die mir mit ihrem fachlichen Rat und ihrer menschliche Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit sehr geholfen hat,

Frau Mirjam Weik und Frau Anke Thorwest, die mir die Patientendaten bis Ende 1996 zur Verfügung gestellt haben, mir damit die Grundlage für meine Datensammlung gegeben und mir auch sonst mit manch nützlichem Tipp geholfen haben,

Frau Dr. Solleder von der „Arbeitsgruppe für HIV/AIDS und Gesundheitsdienste“ am Missionsärztlichen Institut Würzburg, die mich ausführlich über die AIDS-Problematik in Afrika informiert hat, und Frau Mauder, der Bibliothekarin am gleichen Institut, die mich bei meiner Literaturrecherche in der ihr anvertrauten Bibliothek mit Rat und Tat unterstützt hat,

meinen Freunden von der Gemeinschaft Lumen Christi in Maihingen/Ries, die mich während der Erstellung der Arbeit eine Weile beherbergt und mir damit die Grundlage für zweieinhalb Wochen sehr produktiven Arbeitens in einer Atmosphäre von Zuhausesein gegeben haben,

und meinem Bruder, Karl Feichtinger, der sich an zwei sehr beschäftigten Tagen die Zeit genommen hat, mich in die Bedienung von Microsoft Excel® einzuführen, und dabei eine Menge unternommen hat, um die anfänglichen technischen Schwierigkeiten erfolgreich zu überwinden.

Sie alle haben jeder auf seine Weise durch fachliche und menschliche Unterstützung wichtige Beiträge geleistet, damit diese Arbeit in dieser Form entstehen konnte und aus ihr das geworden ist, was sie ist.

Hiermit möchte ich jedem von ihnen von ganzem Herzen Dank sagen!

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:	Martin Feichtinger geboren am 30.07.1970 in Traben-Trarbach ledig
Schulbildung:	1976-1980 Grundschule in Kröv 1980-1989 Gymnasium in Traben-Trarbach Abschluss: Allgemeine Hochschulreife Gesamtnote: 1,4
Zivildienst:	1989-1990 Altenheim St. Elisabeth, Trier
Zwischenphase:	1990-1991 Heilpädagogische Tätigkeit, Förderzentrum See- wald 1991-1992 Mitarbeit in einem kirchlichen Bildungshaus, Katholisches Evangelisationszentrum Maihingen
Hochschulbildung:	1992-1999 Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Studiengang: Humanmedizin Gesamtnote: gut
Praktisches Jahr	1. Tertial Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugend- psychiatrie und Psychotherapie, Universität Würzburg 2. Tertial Chirurgie (Allgemein- und Gefäßchirurgie), Ha- dassah University Hospital, Jerusalem 3. Tertial Innere Medizin, Infektiologie und Kardiologie, Hadassah University Hospital, Jerusalem Innere Medizin, Missionsärztliche Klinik, Würz- burg
Arzt im Praktikum	06/2000-12/2001 Josefinum Augsburg, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Assistenzarzt	seit 12/2001 Bezirkskrankenhaus Augsburg, Klinik für Psych- iatrie und Psychotherapie

Augsburg, 11.02.2002

Martin Feichtinger