

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Einsele

**Untersuchungen zur Effizienz  
einer hochaktiven antiretroviralen Therapie  
bei Patienten mit HIV-Infektion**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät der  
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Dominik Sebastian Zirbs  
aus Achern

Würzburg, Februar 2008

Referent: Prof. Dr. med. H. Klinker

Korreferent: Prof. Dr. med. A. Rethwilm

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18. September 2008

Der Promovend ist Zahnarzt.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Das HI-Virus.....	1
1.2 Epidemiologie der HIV-Infektion.....	2
1.2.1 Deutschland.....	4
1.3 Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion.....	5
1.3.1 Akute HIV- Infektion.....	5
1.3.2 Asymptomatisches Stadium (Latenzphase).....	6
1.3.3 Symptomatisches Stadium.....	6
1.3.4 AIDS.....	6
1.4 CDC-Klassifikationen.....	7
1.4.1 Die Laborkategorien 1 bis 3.....	8
1.4.2 Die klinischen Kategorien A bis C.....	8
1.5 Antiretrovirale Therapie.....	9
1.6 Medikamente.....	11
1.6.1 Nukleosidale Reverse Transkriptase Hemmer (NRTI).....	11
1.6.2 Nicht Nukleosidale Reverse Transkriptase Hemmer (NNRTI).....	12
1.6.3 Proteasehemmer (PI).....	13
1.6.4 Fusionsinhibitoren (FI) .....	15
2. Fragestellung.....	16
3. Methodik.....	17
3.1 Patientenkollektiv.....	17
3.2 Datenerhebung.....	17
3.3 Laborparameter.....	18
3.4 Statistische Methoden.....	19
4. Ergebnisse.....	21
4.1 Patientendemographie.....	21
4.2 HIV-Infektionsrisiko und Herkunftsland der Patienten.....	23
4.2.1 Altersverteilung und HIV-Infektionsrisiko der Patienten.....	25
4.2.2 Altersverteilung und Herkunftsland der Patienten.....	25
4.3 Infektionsdauer und AIDS.....	27
4.3.1 Alter und Erkrankungsstadium.....	28
4.3.2 HIV-Risikogruppe und Anzahl der Jahre seit Infektion mit HIV bzw. seit erreichen des Stadiums AIDS.....	28
4.4 HI-Viruslast.....	30
4.4.1 CD4+ - Zellzahl, Viruslast und Erkrankungsdauer .....	30
4.5 Opportunistische Infektionen und Koinfektionen.....	32

4.5.1 Opportunistische Infektionen.....	32
4.5.2 Koinfektionen.....	33
4.5.3 Koinfektion am Beispiel von Hepatitis C.....	33
4.6 Laborparameter.....	34
4.6.1 HIV- Infektionsrisiko und die Leberenzyme GOT und GPT.....	35
4.6.2 AIDS-Erkrankung und Laborparameter.....	35
4.6.3 Hepatitis-Koinfektionen und Laborparameter.....	36
4.7 Aktuelle Therapie.....	36
4.7.1 Antiretrovirale Therapie und Viruslast.....	41
4.7.2 Laborparameter und Wirkstoffe.....	42
4.8 Frühere Therapien.....	43
4.8.1 Erkrankungsverlauf und frühere Therapien.....	45
4.8.2 Viruslast und frühere Therapie.....	46
4.9 Mutationen.....	47
4.9.1 HI-Viruslast und Mutationen.....	50
5. Diskussion.....	51
5.1 Epidemiologische Struktur des Patientenkollektivs.....	51
5.2 Hochaktive antiretrovirale Therapie.....	54
5.3 Klinische Effekte der antiretroviralen Therapie.....	57
6. Zusammenfassung.....	60
7. Literaturverzeichnis.....	62

# 1. Einleitung

Die globale HIV (Human Immunodeficiency Virus)-Epidemie hat sich innerhalb von 20 Jahren zu einem der größten Gesundheitsprobleme der Gegenwart entwickelt. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind weltweit ca. 39,5 Millionen Menschen mit diesem Virus infiziert, diese Zahl wird nach Schätzungen der WHO weiter ansteigen.

Seit der Entdeckung des HI-Virus sind mehr als 25 Millionen Menschen an den Folgen der Infektion verstorben. 2006 gab es etwa 4,3 Millionen Neuinfektionen und zirka drei Millionen Todesfälle. In Deutschland sterben immer noch zwischen 600-700 Patienten an den Folgen von AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) (16).

In den vergangenen Jahren konnten erhebliche Fortschritte in der Therapie der HIV-Infektion durch erhöhte Verfügbarkeit und Anwendung von hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapien erzielt werden.

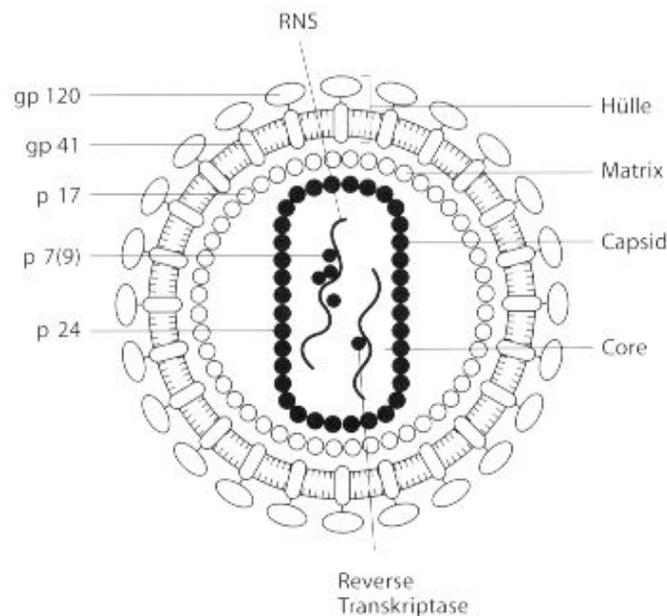
## 1.1 Das HI-Virus

Die AIDS-auslösenden Humanen-Immundefizienz-Viren (HIV) sind lymphotrope Lentiviren aus der Familie der Retroviren (18). Beide sind von ihrem primären Wirt (Schimpanse für HIV-1 und Grüne Meerkatze für HIV-2) auf den Menschen übergegangen. Das Retrovirus wurde von der Arbeitsgruppe um Luc Montagnier 1983 erstmals isoliert (1). Beide Viren werden vor allem durch Sexualkontakte, aber auch durch Blutaustausch und perinatal während der Geburt oder durch das Stillen übertragen. Sie infizieren T-Zellen, Makrophagen und andere Zellen des Körpers, die den CD4- Rezeptor an ihrer Oberfläche exprimieren (2) und sind rasch replizierende Viren mit unterschiedlicher Pathogenität (30).

Jedes Viruspartikel enthält je zwei RNA-Stränge, die von einem Core-Protein (p24) und einem lipidhaltigen Hüllprotein gp120 und gp41 (Glycoprotein) umschlossen sind. Glycoprotein 120 ermöglicht die Ankopplung des Virus an die CD4-Moleküle der menschlichen Zelle (19). Die virale RNA wird in die virale DNA umgeschrieben, dies geschieht durch die viruseigene reverse Transkriptase (20, 21). Die DNA wird nach dem

Transport in den Zellkern durch eine virale Integrase in das Zellgenom integriert. Somit ist die Zelle zeitlebens in der Lage, neues Virus zu produzieren.

Die weitere Entwicklung einer infizierten Zelle verläuft auf einem der folgenden Wege: nur etwa eine von zehn Zellen produziert neue Viruspartikel, wobei es zu einem massiven Umsatz von CD4+ Zellen und Viruspartikeln kommt. Die restlichen neun Zellen treten in einen Latenzzustand ein, in dem keine neue Viruspartikel produziert werden.



**Abbildung 1.** Schematische Darstellung des HI-Virus. Links sind die am Aufbau des Viruspartikels beteiligten Moleküle aufgeführt und auf der rechten Seite die daraus resultierenden Viruskomponenten (11).

## 1.2 Epidemiologie der HIV-Infektion

Weltweit betrachtet ist HIV und AIDS meist ein Problem der wirtschaftlich benachteiligten Regionen der Erde. In diesen Ländern stellt die Epidemie eine große Bedrohung für die wirtschaftliche, soziale und politische Stabilität dar und wird immer mehr zu einem gravierenden Entwicklungshemmnis (22). Tab. 1 zeigt die globale Verteilung der HIV-Infektion. Etwa 90% der 39,5 Millionen HIV-Infizierten leben in Gebieten, deren medizinische Standards und wirtschaftliche Lage keine angemessene Behandlung der Betroffenen erlauben (23, 25).

Todesfälle weltweit seit Beginn der Epidemie:	>25 Mio.
HIV-Infizierte weltweit im Jahr 2006:	~ 39,5 Mio.
Männer:	~20,5 Mio.
Frauen:	~17,7 Mio.
Kinder unter 15 Jahren:	~2,3 Mio.
Neuinfektionen weltweit im Jahr 2006:	~4,3 Mio.
Erwachsene:	~3,8 Mio.
Kinder unter 15 Jahren:	~530.000
Todesfälle weltweit im Jahr 2006:	~2,9 Mio.
Erwachsene:	~2,6 Mio.
Kinder unter 15 Jahren:	~380.000

	<b>HIV- Infizierte</b>	<b>Neuinfek- tionen</b>	<b>Präv.Erw./ 100.000</b>	<b>Todesfälle</b>
West- u. Zentraleuropa	740.000	22.000	0,3	12.000
Osteuropa u. Zentralasien	1,7 Mio.	270.000	0,9	84.000
Süd- und Südostasien	7,8 Mio.	860.000	0,6	590.000
Ostasien	750.000	100.000	0,1	43.000
Nordafrika und Mittl. Osten	460.000	68.000	0,2	36.000
Subsahara	24,7 Mio.	2,8 Mio.	5,9	2,1 Mio.
Ozeanien	81.000	7.100	0,4	4.000
Nordamerika	1,4 Mio.	43.000	0,8	18.000
Lateinamerika	1,7 Mio.	140.000	0,5	65.000
Karibik	250.000	27.000	1,2	19.000

**Table 1.** HIV- und AIDS weltweit; Verteilung der HIV-Infektionen in den Regionen der Erde. WHO Dezember 2006 (24).

Durch die permanente Entwicklung neuer Medikamente hat sich die Situation in der westlichen Welt innerhalb nur weniger Jahre deutlich verbessert. Weltweit gesehen profitiert bisher nur eine Minderheit der Betroffenen von diesen Neuentwicklungen.

### 1.2.1 Deutschland

<b>HIV/AIDS in Deutschland</b>	
Menschen, die Ende 2006 mit HIV/AIDS leben:	~56.000
Männer:	~47.000
Frauen:	~8.500
Kinder:	~400
Darunter Menschen die mit Aids leben:	~8.700
<b>Zusammensetzung nach Infektionsrisiko</b>	
Homosexuelle Männer:	~34.000
Heterosexuell:	~6.500
Endemiegebiet:	~7.500
i.v. Drogenabusus:	~6.500
Hämophile und Bluttransfusionsempfänger:	~550
Mutter-Kind-Transmission:	~400
Zahl der Neuinfektionen in Deutschland im Jahr 2006:	~2.700
Männer:	~2.200
Frauen:	~500
Kinder:	~20
<b>Infektionswege</b>	
Homosexuelle Männer:	70%
Heterosexuell:	20%
i.v. Drogenabusus:	9%
Mutter-Kind-Transmission:	1%
Neue Aids Erkrankungen im Jahr 2006	~1.200
Männer:	~975
Frauen:	~225
Kinder:	~5
Todesfälle bei HIV-Infizierten im Jahr 2006:	~600
Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie:	~82.000
Gesamtzahl der Aids-Erkrankungen seit Beginn der Epidemie:	~32.500
Gesamtzahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten:	~26.000

**Table 2.** HIV-Infektionen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin Nr.47, Robert-Koch-Institut; Stand November 2006.*

### **1.3 Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion**

Die HIV-Infektion zeigt einen mehrphasigen Verlauf, der im Zusammenbruch der Immunabwehr und der Entwicklung der vollen AIDS-Symptomatik mit all ihren Begleiterkrankungen endet.

Nach der Infektion kann es innerhalb weniger Tage bis Wochen zum klinischen Bild der akuten HIV-Infektion kommen. Dieses geht nach einigen Wochen in eine klinische Latenzphase über, die von einigen Monaten bis zu vielen Jahren andauern kann. Im Median von 8-10 Jahren nach Erstinfektion kommt es zu einem schweren Immundefekt (<200 CD4+-Zellen/Mikroliter). Daraus resultieren die AIDS-definierenden Erkrankungen, die, sofern sie nicht mit dem heutigen Wissensstand der Medizin behandelt werden, zum Tode führen (26, 42).

#### **1.3.1 Akute HIV-Infektion**

Etwa zwei bis vier Wochen nach einer Infektion mit HIV zeigen sich die Symptome der akuten HIV-Infektion. Die häufigsten Symptome dieser Akuterkrankung sind Fieber, Lymphadenopathie, Pharyngitis, Exantheme, Diarrhoe, Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Schwellung von Leber und Milz, oraler Candidose, Gewichtsabnahme und neurologische Störungen und Ausfälle (9).

Diese Symptome können unbehandelt etwa fünf Wochen andauern, wobei die Lymphadenopathie weiterhin persistieren kann (27).

In dieser Phase kommt es durch Virusvermehrung zu einem raschen Anstieg der Virusmengen im Plasma (Virusmenge um 1 Mio. copies/ml) (28). Gleichzeitig kommt es zu einem akuten und deutlichen Abfall der CD4+-Zellen, wobei schätzungsweise zu diesem Zeitpunkt bis zu 1% der peripheren CD4+-Lymphozyten infiziert sind (29).

Nach vier bis fünf Wochen kommt es zu einem Abfall der Viruslast, der zwischen verschiedenen Individuen sehr deutlich variieren kann. Die absolute CD4+-Zellzahl steigt zunächst an, sinkt aber in den folgenden Monaten wieder ab. In dieser Phase kommt es durch die humorale Immunantwort zur Serokonversion, wodurch es möglich ist, mittels ELISA bzw. Western-Blot die HIV-Infektion nachzuweisen.

### **1.3.2 Asymptomatisches Stadium (Latenzphase)**

Nach dieser kurzen akuten Krankheitsphase ist die Mehrzahl der Patienten über Monate bis zu vielen Jahren (typischerweise 7-10 Jahre)(29) frei von HIV-bedingten Krankheitserscheinungen, aber dennoch sind die Patienten ansteckungsfähig. In dieser Zeit geht die Virusreplikation weiter und die Zahl der T-Helferzellen im Blut wird allmählich weniger. Im Mittel vergehen ohne medikamentöse Behandlung etwa 10 Jahre zwischen der Infektion mit HIV und dem Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen.

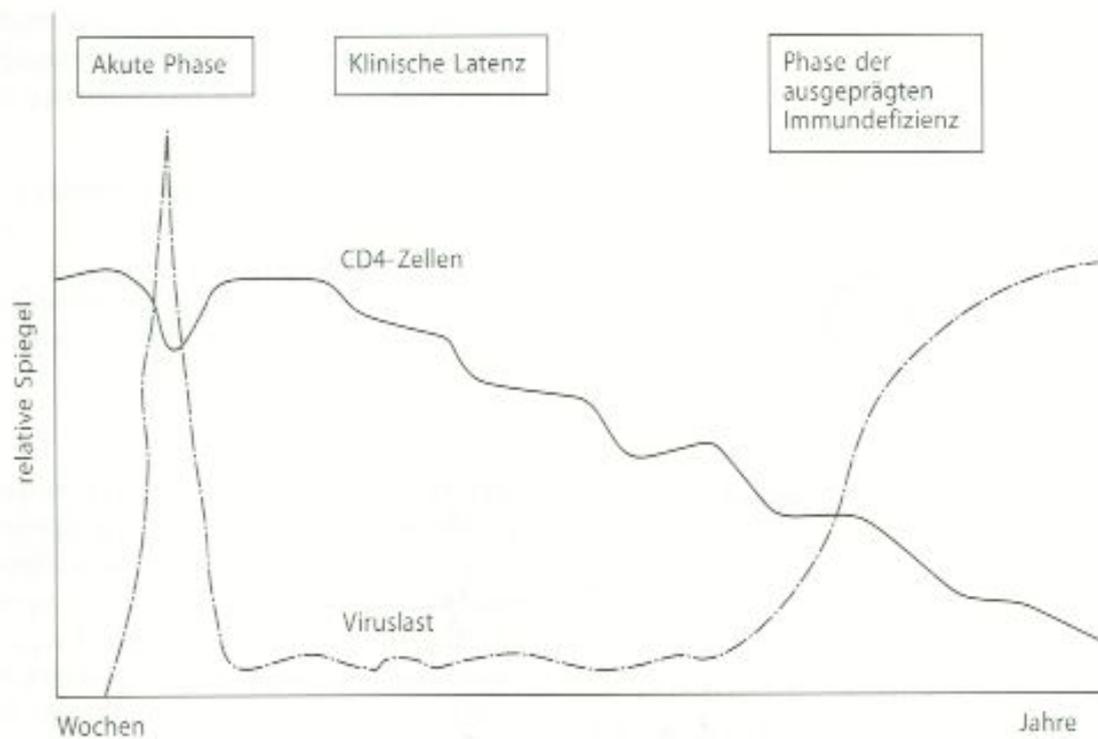
### **1.3.3 Symptomatisches Stadium**

Durch die andauernde Virusreplikation werden im Laufe der Jahre T-Helferzellen und andere Zielzellen zerstört. Durch den Abfall der T-Helferzellen kann das Immunsystem immer schlechter eindringende oder latent persistierende Keime zerstören. Die Folgen davon sind verminderte Leistungsfähigkeit, ungewollte Gewichtsabnahme, Fieberschübe und Diarrhoen ohne nachweisbare darmpathogene Erreger. Die meisten Krankheiten spielen sich an Haut und Schleimhäuten ab, zudem werden häufig orale Pilzinfektionen beobachtet.

### **1.3.4 AIDS**

Folge der andauernden Zerstörung des Immunsystems sind lebensbedrohende opportunistische Infektionen und bösartige Neubildungen. Bei den opportunistischen Infektionen handelt es sich um neu erworbene oder reaktivierte Infektionskrankheiten, deren Erreger in der natürlichen Umgebung weit verbreitet sind und für das intakte Immunsystem keine Gefahr darstellen würden. Die häufigsten Erkrankungen sind in Kapitel 1.4 dargestellt.

Ohne medikamentöse Behandlung endet die HIV-Infektion letal. Ergebnisse mehrerer Studien zeigen, dass ohne Therapie 14 Jahre nach der Infektion bei 69% der Patienten die Erkrankung zum Endstadium AIDS fortgeschritten ist oder sie bereits verstorben sind (15).



**Abbildung 2.** Verlauf einer HIV-Infektion. Mögliche Laborverlaufskurve der HIV-Infektion ohne Therapie. Eine kontinuierliche HIV-Replikation findet in allen Phasen der Infektion statt (11).

## 1.4 CDC-Klassifikationen

Seitdem die HIV-Epidemie begonnen hat, wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt, um HIV-Infizierte bezüglich des Schweregrades ihrer Erkrankung, möglicher Begleiterkrankungen und Komplikationen sowie ihrer Prognose beurteilen zu können. Die heute gültige Klassifikation der HIV-Infektion wurde von den *Centers for Disease Control* 1993 veröffentlicht (1.4.2). Sie teilt die HIV-Infektion einerseits nach dem Vorliegen klinischer Symptome in die Stadien A-C sowie je nach Zahl der CD4-Zellen in die Gruppen 1-3 ein.

Das Klassifizierungsschema ist unidirektional nur in eine Richtung gehend, d.h. Rückstufungen werden nicht vorgenommen und die jemals erreichte Klassifizierung bleibt erhalten.

### 1.4.1 Die Laborkategorien 1 bis 3

1:  $\geq 500/\mu\text{l}$  CD4-Lymphozyten

2: 200-499/ $\mu\text{l}$  CD4-Lymphozyten

3:  $<200/\mu\text{l}$  CD4-Lymphozyten

### 1.4.2 Die klinischen Kategorien A bis C (57)

#### Kategorie A

- Asymptomatische HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)

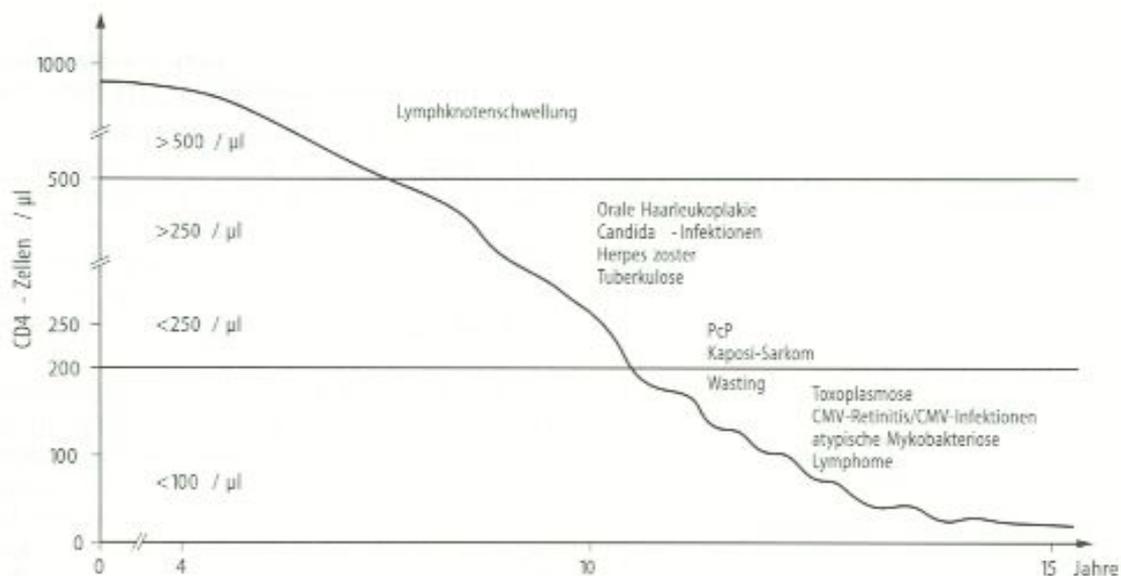
#### Kategorie B

- 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
- 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  $38,5^\circ\text{C}$  oder länger als vier Wochen bestehende Diarrhöe
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Listeriose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Periphere Neuropathie

#### Kategorie C

- Pneumocystis-carinii-Pneumonie
- Toxoplasma-Enzephalitis
- Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lunge
- Chronische Herpes-simplex-Ulcera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie, -Ösophagitis
- CMV-Retinitis
- Generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)
- Rezidivierende Salmonellen-Septikämien
- Rezidivierende Pneumonien

- Extrapulmonale Kryptokokken-Infektionen
- Chronische intestinale Kryptosporidien-Infektion
- Chronische intestinale Infektion mit *Isospora belli*
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Tuberkulose
- Infektionen mit *Mycobacterium avium complex* 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



**Abbildung 3.** Klinischer Verlauf der HIV-Infektion ohne Therapie. Beispielhafter Verlauf häufig auftretender Erkrankungen in Abhängigkeit vom Immunstatus(11).

## 1.5 Antiretrovirale Therapie

Durch die antiretrovirale Therapie wird die Virusreplikation gehemmt und damit kommt es zu einer Senkung der Viruslast. Dies führt bei vielen Patienten zu einem Wiederanstieg der durchschnittlichen CD4+-Zellzahl. Dadurch ist es möglich, die Krankheitsprogression langfristig zu verhindern. HIV-bedingte Symptome können sich durch die Therapie zurückbilden und das Immunsystem stabilisiert werden (58-61). Die Prognose

HIV-infizierter Patienten hat sich hierdurch deutlich verbessert (62). Die Inzidenz AIDS-definierender Erkrankungen ist dadurch deutlich rückläufig.

Das Ziel der initialen antiretroviralen Therapie ist die rasche Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 20-50 HIV-RNA-Kopien/ml durch die weitestgehende Hemmung der Virusreplikation. So kann die Selektion von resistenten Virusmutanten bzw. ein virologisches Therapieversagen vermieden werden. Diese Anforderung verlangt eine hohe antiretrovirale Aktivität der verabreichten Medikamenten-Kombinationen (63, 64).

Klinisch	CD4+ Lymphozyten/ $\mu$ l	HIV- RNA / ml (RT-PCR)	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B)	Alle Werte	Alle Werte	Eindeutige Empfehlung auf der Basis randomisierter Studien mit klinischen Endpunkten
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	< 200	Alle Werte	Im allgemeinen ratsam (Surrogatmarkerstudien)
	200-350	Alle Werte	
	350-500	>50.000-100.000 Kopien	Vertretbar (Surrogatmarkerstudien)
	>500	Alle Werte	(Expertenmeinung)
Akutes retrovirales Syndrom	Alle Werte	Alle Werte	Vertretbar (in Studien)

*Tabelle 3. Therapieindikation und Empfehlung nach Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft, Juni 2005.*

Die Auswahl der initialen Medikamentenkombinationen muss neben Viruslast und Krankheitsstadium auch Faktoren wie besondere Lebensweise, Komorbidität und andere notwendige Therapien berücksichtigen.

Folgende Optionen für eine wirksame Initialtherapie stehen zur Verfügung:

- Kombination eines Proteaseinhibitors (PI) mit zwei nukleosidanalogen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI)
- Kombination eines nicht nukleosidanalogen Reverse Transkriptase Inhibitors (NNRTI) mit zwei NRTI
- Kombination von drei NRTI

Therapieregime mit drei verschiedenen Medikamentenklassen haben sich als Dauertherapie nicht als überlegen erwiesen (65, 66).

## **1.6 Medikamente**

### **1.6.1 Nukleosidale Reverse Transkriptase Hemmer (NRTI)**

NRTI's stellen seit mehr als 15 Jahren einen Eckpfeiler der antiretroviralen HIV- Therapie dar. Mit keiner anderen Substanzklasse antiretroviraler Medikamente wurden so viele klinische Erfahrungen gesammelt. Inzwischen stehen acht Einzelpräparate und vier Kombinationspräparate als Komponenten einer antiretroviralen Therapie zur Verfügung. Die NRTI's zeichnen sich durch eine geringe Nebenwirkungsrate und die generell gute Verträglichkeit aus. Trotz der Einführung der Proteaseinhibitoren im Jahre 1995 enthalten die Standardschemata der hochaktiven Antiretroviralen Therapie nach wie vor meist zwei NRTIs und einen Proteaseinhibitor oder ein NNRTI (5, 31, 32, 33).

#### Zidovudin

Zidovudin (AZT) ist die erste Substanz, die 1987 einem HIV-Infizierten verabreicht wurde. Sie ist heute immer noch ein häufiger Bestandteil von Kombinationstherapien. AZT ist sowohl in Combivir als auch in Trizivir enthalten. Es besitzt eine relativ geringe mitochondriale Toxizität und damit eine gute Langzeitverträglichkeit und ist sehr gut liquorgängig.

#### Didanosin

Didanosin (ddI) ist 1991 als zweites Nukleosid-Analogon zugelassen worden. Es hat nahezu die gleiche Wirkungsweise wie AZT. Im Jahr 2000 wurden magensaftresistente Hartkapseln eingeführt, die die Kautabletten ablösen und somit zu einer besseren Verträglichkeit führten. Zu den Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden und Polyneuropathien. Sehr gute Wirksamkeit in Kombination mit AZT (3).

#### Stavudin

Stavudin (d4T) ist das zweite Thymidin-Analogon nach AZT, das seit 1994 in Deutschland auf dem Markt ist. Die Hauptnebenwirkung ist eine meist reversible periphere Neuropathie, vor allem in Kombination mit ddI. In einer Studie mit Patienten mit Hel-

ferzellzahlen von 200- 600/ $\mu$ l zeigte sich eine gute Wirksamkeit in der Kombination von d4T und AZT (4).

### Lamivudin

Lamivudin (3TC) kam 1995 auf den deutschen Markt. Als Monotherapie hat sich 3TC als nahezu unwirksam erwiesen, da sich innerhalb weniger Wochen eine komplette 3TC- Resistenz ausbildet. Jedoch zeigt 3TC in Kombination mit anderen antiretroviralen Präparaten eine gute und anhaltende Aktivität. Daneben wirkt 3TC auch gegen Hepatitis B-Viren.

### Abacavir

Abacavir (ABC) wurde erstmals im Dezember 1998 zugelassen. Dieser Wirkstoff ruft bei etwa 2-6% der Patienten das sogenannte Hypersensitivitätssyndrom (HSR) hervor. Diese Überempfindlichkeitsreaktion ist ein systemisches Geschehen, das unbehandelt einen tödlichen Ausgang nehmen kann. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Diarrhoen. ABC bildet Kreuzresistenzen zu zahlreichen anderen NRTIs aus.

### Tenofovir

Tenofovir (TDF) wurde im Oktober 2001 in den USA erstmals zugelassen. In einer Studie mit einer Beobachtungszeit von über zwei Jahren zeigte TDF im Vergleich zu d4T bei therapie-naiven Patienten ein vergleichbares virologisches und immunologisches Ansprechen. TDF inhibiert die Replikation des Hepatitis B-Virus.

### Emtricitabin

Emtricitabin (FTC) wurde im Juli 2003 von der FDA als Therapie der HIV- Infektion zugelassen. Genau wie 3TC und TDF inhibiert FTC die Replikation des Hepatitis B-Virus. Teilweise wurden schwere Fälle von Laktatazidose und Leberzellverfettung beobachtet.

## **1.6.2 Nicht Nukleosidale Reverse Transkriptase Hemmer (NNRTI)**

Die Nicht Nukleosidalen Reverse Transkriptase Hemmer blockieren die Reverse Transkriptase durch nicht-kompetitive Bindung. Erste Substanzen wurden Ende der achtzi-

ger Jahre entdeckt. In der Klasse der NNRTIs sind mittlerweile einige neue Substanzen in klinischer Entwicklung (6,7), jedoch sind nur Nevirapin und Efavirenz in Verwendung. Innerhalb dieser Medikamentengruppe besteht die Möglichkeit von Kreuzresistenzen, trotz dieser Nebenwirkung sind sie heute fest etablierter Bestandteil der antiretroviralen Therapie (34).

### Nevirapin

Nevirapin (NVP) wurde im Frühjahr 1998 als erster NNRTI in Deutschland zugelassen. Zusammen mit AZT und DDI bildet NVP die älteste HAART-Kombination. Als häufigste Nebenwirkungen in der Nevirapin-Therapie ist vor allem die Hepatotoxizität und die Entwicklung eines Hautexanthems in den ersten Wochen ein Problem. Wegen der hepatotoxischen Wirkung sollten die Leberwerte einer regelmäßigen Kontrolle unterzogen werden. Das Exanthem kann mit Antihistaminika behandelt werden. NVP wird auch in der Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung eingesetzt (35).

### Efavirenz

Efavirenz (EFV) ist ein vielfach verwendeter NNRTI. Nebenwirkungen dieses Medikaments sind vornehmlich ZNS-Symptome wie Benommenheit, Schlafstörungen, Schwindel. Weniger wurden Exantheme und Leberwerterhöhungen beobachtet. EFV ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

## **1.6.3 Proteasehemmer (PI)**

1996 wurde durch die Einführung der Proteaseinhibitoren die Behandlung der HIV-Infektion revolutioniert. Die Wirkungen, die durch Kombinationen aus NRTIs und Proteaseinhibitoren erzielt wurden, setzten neue Maßstäbe für die antiretrovirale Therapie. In drei Studien mit klinischen Endpunkten wurde die Wirksamkeit von Indinavir, Ritonavir und Saquinavir nachgewiesen (13, 14, 36).

Angriffspunkt der Proteasehemmer ist die HIV-Protease. Aufgabe dieser Protease ist die Spaltung eines Vorläuferproteins, das vom gag- und pol-Gen kodiert wird. Durch die Spaltung kommt es zu einer morphologischen Veränderung des Virus. Ohne funktionierende Protease sind die gebildeten Viruspartikel nicht infektiös (37, 38).

### Saquinavir

Im Jahre 1996 wurde in Europa mit Saquinavir (SQV) der erste Proteasehemmer in die Therapie eingeführt. Seitdem sind weitere sieben Präparate zugelassen worden und weitere befinden sich in der Entwicklung.

Zunächst war die Substanz in einer Hartgel-Kapsel zugelassen und besaß eine ausgesprochene schlechte Bioverfügbarkeit. Diese wurde durch eine Weichgel-Kapsel verbessert. Saquinavir ist in der Regel gut verträglich, gelegentlich treten Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt auf.

### Ritonavir

Ritonavir (RTV) wird wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen und perioraler Parästhesien nicht mehr als Proteaseinhibitor als alleiniger Wirkstoff in einer Kombinationstherapie sondern ausschließlich als Booster eingesetzt. RTV ist ein sehr potenter Inhibitor des Isoenzym 3A4, einer Untereinheit des Cytochrom P450-Enzymsystems. Durch diese Eigenschaft können durch die Hinzugabe kleiner Dosen RTV die Spiegel fast aller PIs deutlich gesteigert werden. Die Interaktionen zwischen RTV und den anderen PIs ermöglicht eine Tablettenreduktion und vereinfacht zudem das tägliche Einnahmeschema (36, 50).

### Nelfinavir

Nelfinavir (NFV) wurde 1998 für die HIV- Therapie zugelassen und war lange Zeit eine der am meisten eingesetzten Substanzen. Im Allgemeinen wird die Substanz gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkung ist das Auftreten einer Diarrhöe. Auch sollte NFV wie SQV und RTV mit fetthaltigen Speisen eingenommen werden.

### Indinavir

Indinavir (IDV) ist seit 1996 in Europa zugelassen und somit eine der ältesten Proteaseinhibitoren. Indinavir ist im Gegensatz zu anderen PIs besser liqourgängig. Spezifische Nebenwirkungen sind die Bildung von Nierensteinen sowie das Auftreten einer asymptomatischen Hyperbilirubinämie.

### Fos-Amprenavir

Fos-Amprenavir (FAPV) ist der Calcium-Phosphatester von Amprenavir. Es ist besser löslich und wird daher auch besser resorbiert. FAPV sollte in Kombination mit dem Booster Ritonavir verabreicht werden. Durch die RTV Boosterung wird die Dosis stark reduziert. Kontraindiziert in der Schwangerschaft und bei Kindern unter 4 Jahren.

#### Lopinavir

Lopinavir (LPV) ist seit seiner Zulassung im April 2001 der erste PI, der mit einer festen Boosterdosis Ritonavir (RTV s.o.) verabreicht werden muss. Dadurch entsteht eine ausreichende Bioverfügbarkeit und die Lopinavirkonzentration wird um mehr als das 100-fache erhöht. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen sowie eine Erhöhung der Blutfette, insbesondere der Triglyceride (50).

#### Atazanavir

Atazanavir (ATV) wird in der Standarddosierung von 400mg pro Tag verabreicht und ist somit der erste Once-Daily-PI mit einer antiviralen Potenz, die mit der von Nelfinavir vergleichbar ist. Die häufigste Nebenwirkung ist eine Erhöhung des indirekten Bilirubins (51).

### **1.6.4 Fusionsinhibitoren**

#### Enfurvitide

Enfurvitide (T20) ist ein Entry-Inhibitor, der im Salvagebereich bei intensiv vorbehandelten Patienten eingesetzt wird. Es ist ein relativ großes Peptid, das aus 36 Aminosäuren besteht und somit wie Insulin subkutan gespritzt werden muss. Es bindet an eine Intermediärstruktur des HIV-Proteins gp41, die bei der Fusion von HIV mit der Zielzelle entsteht. Dieses Medikament ist bei Patienten, bei denen die Virusreplikation trotz HAART nicht unter Kontrolle ist, indiziert.

## 2. Fragestellung

Die in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen dienen der Analyse der virologischen, immunologischen und klinischen Effekte und der Effizienz der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie (HAART) bei dem im Zeitraum von Juli bis September 2004 in der Infektionsambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg betreuten Patientenkollektiv mit HIV-Infektion.

Zur näheren Klassifizierung des Patientenkollektivs wurden den Untersuchungen epidemiologische Analysen vorangestellt. Bei der epidemiologischen Charakterisierung wurde das Patientenkollektiv nach Alter, Geschlecht, Herkunftsland und Infektionsrisiko aufgeschlüsselt. Eventuelle lokale Besonderheiten werden durch den Vergleich mit entsprechenden nationalen und internationalen Daten identifiziert. Desweiteren wurde der virologische, immunologische und klinische Zustand, in welchem sich die Patienten in ärztliche Behandlung in Würzburg begaben, untersucht und dokumentiert.

Bei der Untersuchung der Therapieeffekte galt den verordneten Regimes, der Anzahl der verschiedenen Medikamente und der Zusammensetzung der Regime besonderes Interesse. Weiterhin wurden die Patienten auf die Therapiedauer und auf eventuelle Koinfektionen hin untersucht.

Die zentralen Parameter dieser Studie zur Beurteilung der Effektivität der antiretroviralen Therapien sind die Viruslast und die CD4-Helferzellzahl in Verbindung mit der Erkrankungsdauer der jeweiligen Patienten. Daher wurden diese Parameter für jeden Patienten aufgezeichnet und die Patientengruppen mit der gleichen Zusammensetzung der Regimes mit den restlichen Gruppen verglichen. Dabei wurden immer die klinischen Stadien bei Therapiebeginn berücksichtigt.

Desweiteren stellte sich die Frage, wie die Wirkung der Medikamente auf klinische Laborparameter wie Triglyceride, Cholesterin, Lactat, GOT, GPT oder Leukozytenzahl ist

und inwiefern eventuelle Resistenzbildungen abhängig von der Medikamentenkombination sind.

## **3. Methodik**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg mit dem Schwerpunkt Infektiologie betreut ca. 250 HIV-infizierte Patienten ambulant. Die erhobenen Daten beziehen sich auf das zwischen Juli 2004 und September 2004 betreute Kollektiv an HIV-infizierten Patienten. Bei diesen Patienten wurde mittels Anamnese, klinischer Untersuchung und anhand verschiedener Laborparameter der aktuelle Krankheitsstatus beurteilt.

### **3.2 Datenerhebung**

Die Daten wurden mit Hilfe eines PC-gestützten Tabellenkalkulationprogrammes Excel in Tabellen erfasst. Die Tabellen enthielten folgende Informationen mit je einem Datensatz pro Patient:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Das Infektionsrisiko
- Das Datum der Erstuntersuchung
- Die Dauer der HIV-Infektion
- Die Anzahl der ambulanten Besuche
- Koinfektionen
- Art und Datum einer AIDS-definierenden Erkrankung
- Art der opportunistischen Infektion
- AIDS bei Erstdiagnose oder unter laufender antiretroviraler Therapie
- Stadium der HIV-Infektion
- HI-Viruslast
- CD4 Zellzahl
- Lactat
- Cholesterin
- Triglyceride
- GOT
- GPT
- Leukozytenzahl
- Thrombozytenzahl

In weiteren Datenbanken wurden die aktuelle Medikation der jeweiligen Patienten sowie eventuell vorausgegangene Therapien erfasst. Im Falle durchgeführter genotypischer Resistenztests wurden die gefundenen Mutationen mit ihrem Aminosäureaustausch an Resistenz-assoziierten Positionen im Vergleich zum HIV-Wildtyp registriert.

Zur Erfassung der Daten wurden die Patientenakten durchgearbeitet und die dort enthaltenen Informationen in die oben genannten Datenbanken eingetragen. Zur Anonymisierung wurde jedem Patienten eine Nummer zugeordnet, damit die Daten sicher weiterverarbeitet werden konnten. Die Patientenakten wurden ausnahmslos in der Infektionsambulanz bearbeitet und der Nummernschlüssel dort hinterlegt.

### **3.3 Laborparameter**

Die verschiedenen Blutparameter GOT, GPT, Cholesterin, Laktat, Triglyceride, Leukozyten und Thrombozyten wurden hinsichtlich der unterschiedlichen Verträglichkeiten der Wirkstoffe untersucht.

Blutparameter GOT und GPT:

Leberwerterhöhungen sind während der HAART häufig, schwere Leberschäden kommen in bis zu 6% vor (115). Die Schwere der Hepatotoxizitäten variiert zwischen sehr leichten und nach Absetzen der Therapie reversiblen Leberwerterhöhungen bis hin zum sehr seltenen Leberversagen. Besonders bei den Medikamenten Nevirapin, Atazanavir und Indinavir sind diese Hepatotoxizitäten zu beobachten.

Blutparameter Laktat:

Bei NRTI-behandelten Patienten treten bei 15% bis 35% asymptomatische Hyperlaktatämien auf, in sehr seltenen Fällen ist die Laktatazidose eine Komplikation. Risikofaktoren können Adipositas, weibliches Geschlecht und Schwangerschaft sein.

Blutparameter Cholesterin und Triglyceride:

Eine weitere häufige Nebenwirkung der HIV-Therapie ist das Lipodystrophie-Syndrom. Der Begriff beschreibt einen Symptomkomplex aus Fettverteilungsstörungen und metabolischen Veränderungen.

Blutparameter Leukozyten und Thrombozyten:

Auch hämatologische Veränderungen können durch die HAART hervorgerufen werden. Dabei wären die HIV-assoziierte Thrombozytopenie und die Leukopenie zu nennen.

Hauptsächlich wegen der vielen Nebenwirkungen der Wirkstoffe waren diese Blutparameter für diese Studie von Bedeutung und wurden in Verbindung mit den Medikamenten Didanosin, Stavudin, Nevirapin und Lopinavir untersucht.

### 3.4 Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser Kohortenanalyse wurden folgende Tests verwendet:

Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte.

Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzte den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren.

Die **hierarchische Clusteranalyse nach Ward** fasste die Patienten zu Gruppen zusammen, so dass die Patienten in der gleichen Gruppe bezüglich der eingegebenen Werte möglichst ähnlich waren, und sich die Cluster möglichst gut voneinander unterschieden.

Zur Überprüfung auf eine Gauß'sche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors verwendet.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wurde als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$p < 0,05$  mit \*,  $p < 0,01$  mit \*\* und  $p < 0,001$  mit \*\*\* .

Die p-Werte in deskriptiven Arbeiten stellen keine Irrtumswahrscheinlichkeiten dar, da es sich dann nicht um eine geplante prospektive Studie mit einer zu beweisenden Hypo-

these handelt, sondern sie dienen zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse.

Die Bezeichnung „signifikant“ wurde im statistischen Kontext benutzt, um Testergebnisse mit p-Werten unter 0.05 zu beschreiben.

## 4. Ergebnisse

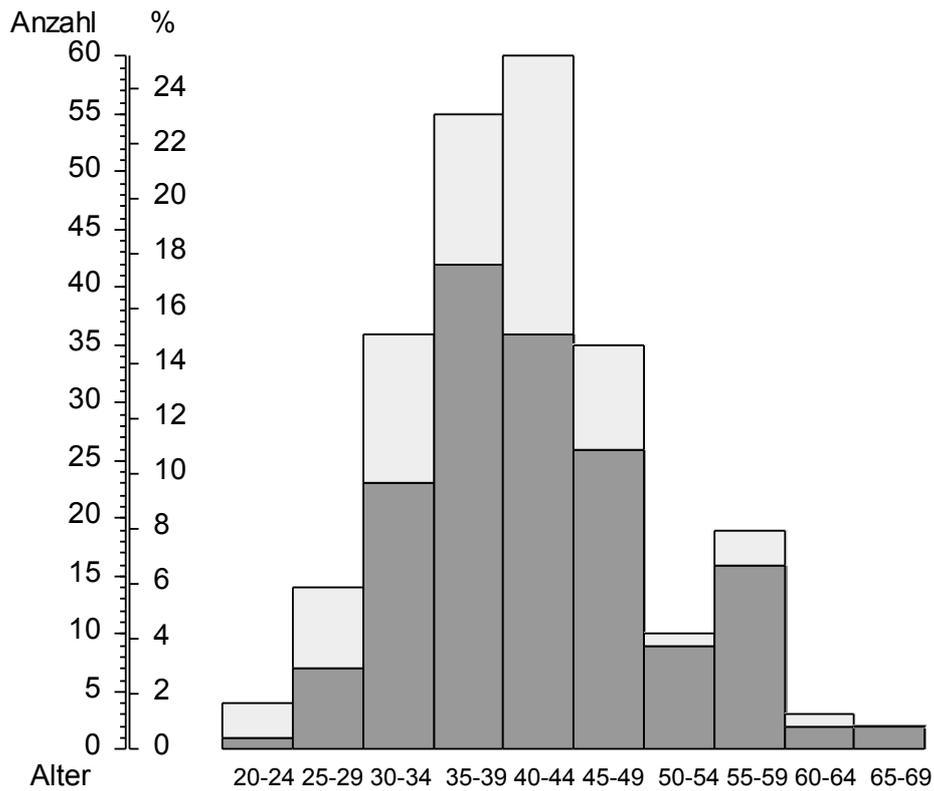
### 4.1 Patientendemographie

Das Patientenkollektiv gliedert sich in 164 männliche und 74 weibliche Patienten. Der Anteil der männlichen Patienten war damit 68,9%.

Der jüngste Patient zur Zeit dieser Untersuchung war 23 Jahre alt, der älteste Patient 69 Jahre alt. Bei der Erstuntersuchung war der jüngste Patient 17 Jahre alt und der älteste Patient 64 Jahre. Zum vermuteten Zeitpunkt der HIV-Infektion lag das Alter zwischen 15 und 63 Jahren. Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte dieser Altersangaben insgesamt und aufgeteilt nach Geschlecht.

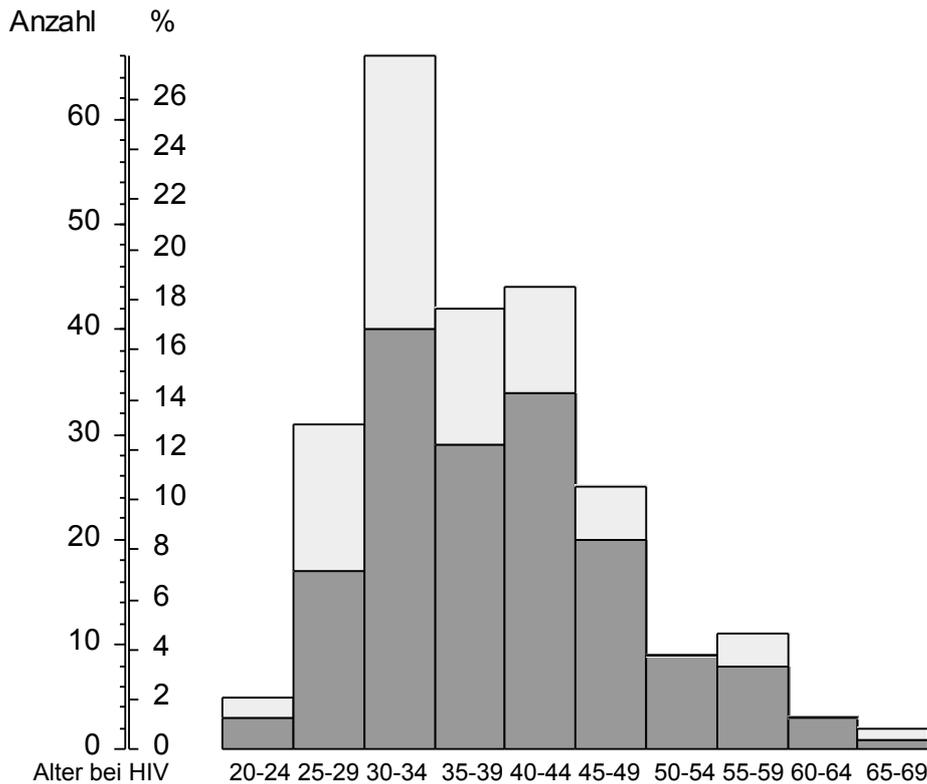
<b>Geschlecht</b>	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>SD(+/-)</b>
<b>aktuelles Alter</b>			
männlich	164	42,4	8,8
weiblich	74	39,2	8,3
gesamt	238	41,4	8,8
<b>Alter bei Erstuntersuchung</b>			
männlich	163	37,1	8,8
weiblich	74	33,4	8,3
gesamt	237	35,9	8,8
<b>Alter zum mutmaßlichen Zeitpunkt der HIV-Infektion</b>			
männlich	164	34,9	8,9
weiblich	74	30,9	8,5
gesamt	238	33,7	8,9

**Tabelle 1.** Geschlecht und Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs. Bei einem Patienten fehlte die Angabe der Erstuntersuchung.



**Abbildung 4.** Alter der Patienten bei Erstuntersuchung, aufgeteilt nach Geschlecht. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz vom Gesamtkollektiv der Patienten in den Altersklassen dar. Die Säulen sind nach Geschlecht unterteilt, ■ = männlich, □ = weiblich.

Bei der Erstuntersuchung war der Großteil (ca. 50%) der Patienten zwischen 35 und 45 Jahre alt. 69,7% dieser Patienten waren männlich (s. Abb. 4).



**Abbildung 5.** Alter der Patienten bei HIV-Erstdiagnose, aufgeteilt nach Geschlecht. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz vom Gesamtkollektiv der Patienten in den Altersklassen dar. Die Säulen sind nach Geschlecht unterteilt, ■ = männlich, □ = weiblich.

Über 60% der Patienten waren zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose zwischen 30 und 45 Jahre alt. Ca. 67% dieser Patientengruppe waren männliche Patienten (s. Abb. 5).

## 4.2 HIV-Infektionsrisiko und Herkunftsland der Patienten

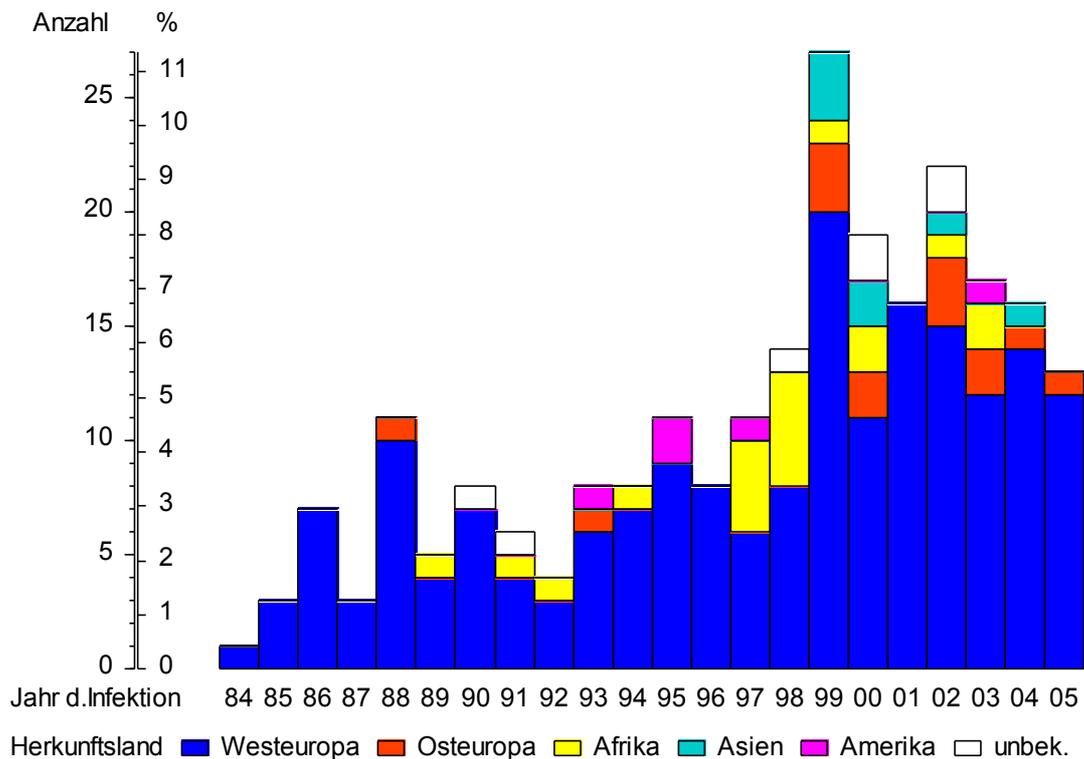
HIV-Infektionsrisiko	n	%
Homo- oder bisexuell	91	38,2
Heterosexuell	37	15,6
Blutprodukte/Transfusionen	8	3,4
i.v. Drogenmissbrauch	70	29,4
Endemiegebiet	30	12,6
Keine Angabe	2	0,8

**Tabelle 2.** HIV-Infektionsrisiko der Patienten. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, n = 238.

Die Mehrheit der Patienten (67,6%) haben sich über homo- oder bisexuelle (38,2%) Kontakte beziehungsweise i.v. Drogenmissbrauch (29,4%) angesteckt (s. Tabelle 2).

Herkunftsland	n	%
Westeuropa	186	78,2
Osteuropa	14	5,9
Afrika	19	8,0
Asien	7	2,9
Amerika	5	2,1
Unbekannt	7	2,9

**Table 3.** Herkunftsland der Patienten. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, n = 238.



**Abbildung 6.** Jahr der HIV-Infektion und Herkunftsland des Patienten. unbek = keine Angabe.

Die meisten Patienten aus dem an der Universität Würzburg untersuchten Kollektiv stammten aus Westeuropa. Seit 1998 ist ein deutlicher Anstieg der Patientenzahlen aus Osteuropa erkennbar (s. Abbildung 6).

#### 4.2.1 Altersverteilung und HIV-Infektionsrisiko der Patienten

Das momentane Alter der Patientengruppen mit unterschiedlichem HIV-Infektionsrisiko zeigt, dass sich die jüngeren Patienten weniger durch sexuelle Kontakte infiziert haben.

Bei der Infektion durch Transfusionen/Blutpräparate lag das Durchschnittsalter bei  $27,6 \pm 8,5$  Jahre und bei Infektion über i.v. Drogenmissbrauch bei  $30,3 \pm 6,3$  Jahre. Bei den älteren Patienten konnten vorwiegend sexuelle Übertragungswege als Infektionsrisiko nachgewiesen werden (s. Tabelle 4).

<b>Mutmaßliche HIV-Infektion</b>	<b>n</b>	<b>Alter zum mutmaßlichen Zeitpunkt der HIV-Infektion</b>	
		<b>MW</b>	<b>SD</b>
homo/bisexuelle Kontakte	91	35,6	$\pm 8,2$
heterosexuelle Kontakte	37	39,1	$\pm 12,7$
Transfusionen oder Blutpräparate	8	27,6	$\pm 8,5$
i.v. Drogenmissbrauch	70	30,3	$\pm 6,3$

**Tabelle 4.** Alter zur Zeit der Infektion und Art des HIV-Risikos. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. 32 Patienten mit Aufhalten in Endemiegebieten oder ohne Angabe sind nicht berücksichtigt,  $n = 206$ .

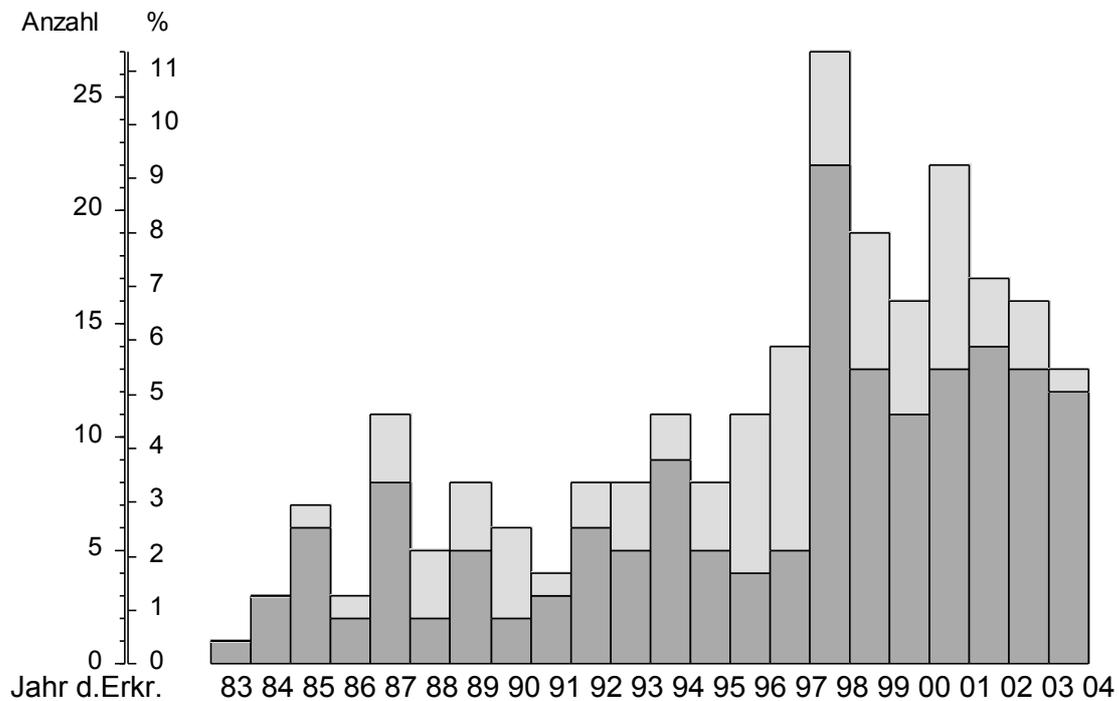
#### 4.2.2 Altersverteilung und Herkunftsland der Patienten

Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung waren die Patienten je nach Herkunftsland verschieden alt, die Patienten aus Westeuropa oder Amerika waren älter als diejenigen aus Osteuropa, Asien oder Afrika. Ähnliches gilt für das Alter zum mutmaßlichen Zeitpunkt der HIV-Infektion. Bei der Infektion waren die Patienten aus Osteuropa im Durchschnitt  $25,7$  Jahre alt und die aus Westeuropa oder Amerika im Durchschnitt knapp  $34$  Jahre alt (s. Tabelle 5).

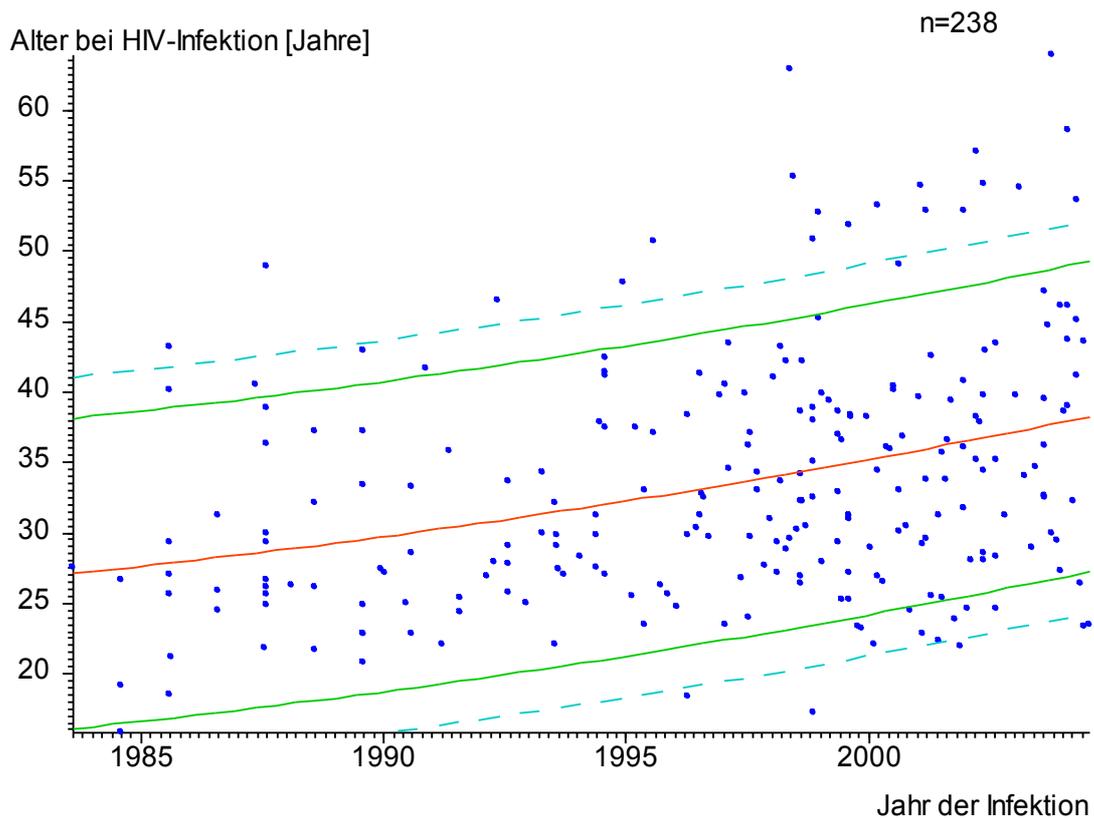
<b>Herkunftsland</b>	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>Alter bei Erstuntersuchung</b>			
Westeuropa	186	42,7	$\pm 8,7$
Osteuropa	8	31,5	$\pm 5,8$
Afrika	19	36,9	$\pm 3,9$
Asien oder Russland	13	36,4	$\pm 8,5$
Amerika	5	42,8	$\pm 11,2$
<b>Alter zum mutmaßlichen Zeitpunkt der HIV-Infektion</b>			
Westeuropa	186	34,7	$\pm 9,2$
Osteuropa	8	25,7	$\pm 2,5$
Afrika	19	29,1	$\pm 2,8$
Asien oder Russland	13	31,6	$\pm 7,8$
Amerika	5	34,1	$\pm 11,1$

**Tabelle 5.** Alter zur Zeit der letzten Untersuchung sowie zur Zeit der Infektion und Herkunftsland. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. 7 Patienten ohne Angabe sind nicht berücksichtigt,  $n = 231$ .

In Abbildung 7 ist das Jahr der HIV- Erstdiagnose nach Geschlecht der Patienten aufgeteilt. In den Jahren 1988, 1990, 1996 und 1997 waren bei der HIV-Erstdiagnose mehr weibliche als männliche Patienten zu erkennen. In den übrigen Jahren überwogen jeweils die männlichen Patienten (s. Abbildung 7).



**Abbildung 7.** Jahr der HIV-Erstdiagnose und Geschlecht, dunkel = männliche, hell = weibliche Patienten.

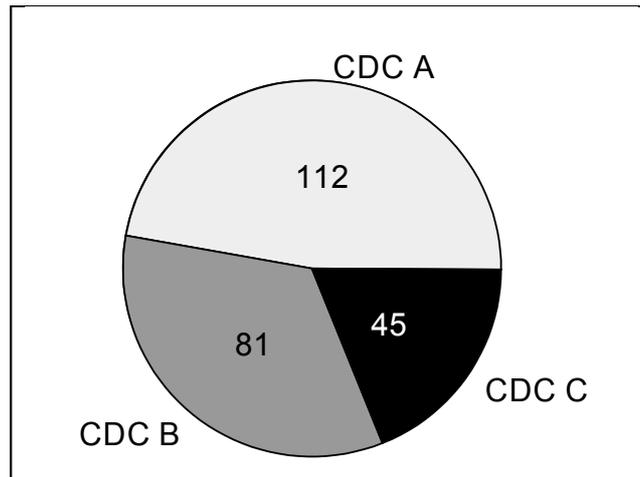


**Abbildung 8.** Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose und Alter der Patienten zu dieser Zeit.

In jüngster Zeit, d.h. nach 1998, zeigt sich eine Gruppe von älteren Patienten, die bei der HIV-Erstdiagnose über 50 Jahre alt waren (s. Abbildung 8).

### 4.3 Infektionsdauer und AIDS

45 der 238 Patienten (18,9%) hatten das Stadium AIDS zu einem vorherigen Zeitpunkt oder aktuell erreicht. Davon wurde bei 42 (93,3%) bereits bei der Erstuntersuchung AIDS diagnostiziert, nur zwei Patienten (0,84%) kamen während der Therapie ins Stadium AIDS, bei einem Patienten war der Beginn der AIDS-Erkrankung nicht dokumentiert (s. Abbildung 9).



**Abbildung 9.** Klinisches CDC-Stadium der 238 Patienten bei der aktuellen Untersuchung. Siehe auch Kapitel 1.7 CDC Klassifikation.

#### 4.3.1 Alter und Erkrankungsstadium

Die Patienten im Stadium AIDS waren zum Zeitpunkt der Infektion  $36,5 \pm 9,5$  Jahre alt. Die Patienten mit einer asymptomatischen HIV-Infektion waren zum Zeitpunkt der Infektion  $33,0 \pm 8,7$  Jahre alt. Zum Zeitpunkt der aktuellen Untersuchung waren die Patienten im Stadium AIDS  $44,2 \pm 8,5$  Jahre alt, und die Patienten mit einer asymptomatischen HIV-Infektion  $40,8 \pm 8,8$  Jahre alt.

#### 4.3.2 HIV-Risikogruppe und Anzahl der Jahre seit Infektion mit HIV bzw. seit Erreichen des Stadiums AIDS

In der Tabelle 6 sind die Risikogruppe und die Zeit in Jahren seit Infektion mit HIV bzw. seit Erreichen des Stadiums AIDS dargestellt. Die Patienten, die sich über sexuelle Kontakte infiziert haben, waren in dieser Untersuchung zwischen 5,2 und 6,4 Jahre mit HIV infiziert. Die Patienten, die sich über i.v. Drogenmissbrauch infiziert haben, waren in dieser Studie 10,5 Jahre mit HIV infiziert, bzw. 9,8 Jahren im Stadium AIDS (s. Tabelle 6).

<b>HIV-Risiko</b>	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>Jahre unter HIV</b>			
homo/bisexuelle Kontakte	91	6,4	± 5,1
heterosexuelle Kontakte	37	5,2	± 4,2
Transfusionen oder Blutpräparate	8	13,9	± 7,2
i.v. Drogenmissbrauch	70	10,5	± 5,5
Aufenthalt in Endemiegebieten	30	7,1	± 3,4
keine Angabe	2	8,9	± 11,8
<b>Jahre unter AIDS</b>			
homo/bisexuelle Kontakte	18	5,4	± 3,7
heterosexuelle Kontakte	4	2,8	± 1,7
Transfusionen oder Blutpräparate	0	-	-
i.v. Drogenmissbrauch	14	9,8	± 4,8
Aufenthalt in Endemiegebieten	1	3,7	-
keine Angabe	1	17,2	-

**Tabelle 6.** HIV-Risikogruppe und Zeit seit Infektion bzw. Zeit seit AIDS-definierender Erkrankung. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Bei 7 Patienten mit AIDS-Erkrankung war die Zeit der AIDS-definierenden Erkrankung nicht dokumentiert.

## 4.4 HI-Viruslast

		Ther	ohne	Anzahl	%
CDC-Klassifikation	A1	14	20	34	14,29 %
	A2	45	12	57	23,95 %
	A3	19	2	21	8,82 %
	B1	2	2	4	1,68 %
	B2	40	5	45	18,91 %
	B3	30	2	32	13,45 %
	C1	0	0	0	–
	C2	11	1	12	5,04 %
	C3	33	0	33	13,87 %
Viruslast	Viruslast negativ	98	6	104	44,07 %
	Viruslast positiv < NWG	47	2	49	20,76 %
	Viruslast positiv > NWG	48	35	83	35,17 %
	<i>fehlende Angaben</i>	–	–	2	–
Viruslast-Gruppe über NWG [copies/ml]	bis 100	14	1	15	18,07 %
	101 – 500	15	1	16	19,28 %
	501 – 1 000	6	3	9	10,84 %
	1 001 – 5 000	4	7	11	13,25 %
	5 001 – 10 000	1	2	3	3,61 %
	10 001 – 50 000	5	10	15	18,07 %
	50 001 – 100 000	1	8	9	10,84 %
	100 001 – 500 000	2	3	5	6,02 %
CD4-Kategorie	1 = über 500 Lymphozyten/ $\mu$ l	96	23	119	51,07 %
	2 = 200 – 499 Lymphozyten/ $\mu$ l	76	17	93	39,91 %
	3 = unter 200 Lymphozyten/ $\mu$ l	18	3	21	9,01 %
	<i>fehlende Angaben</i>	–	–	5	–

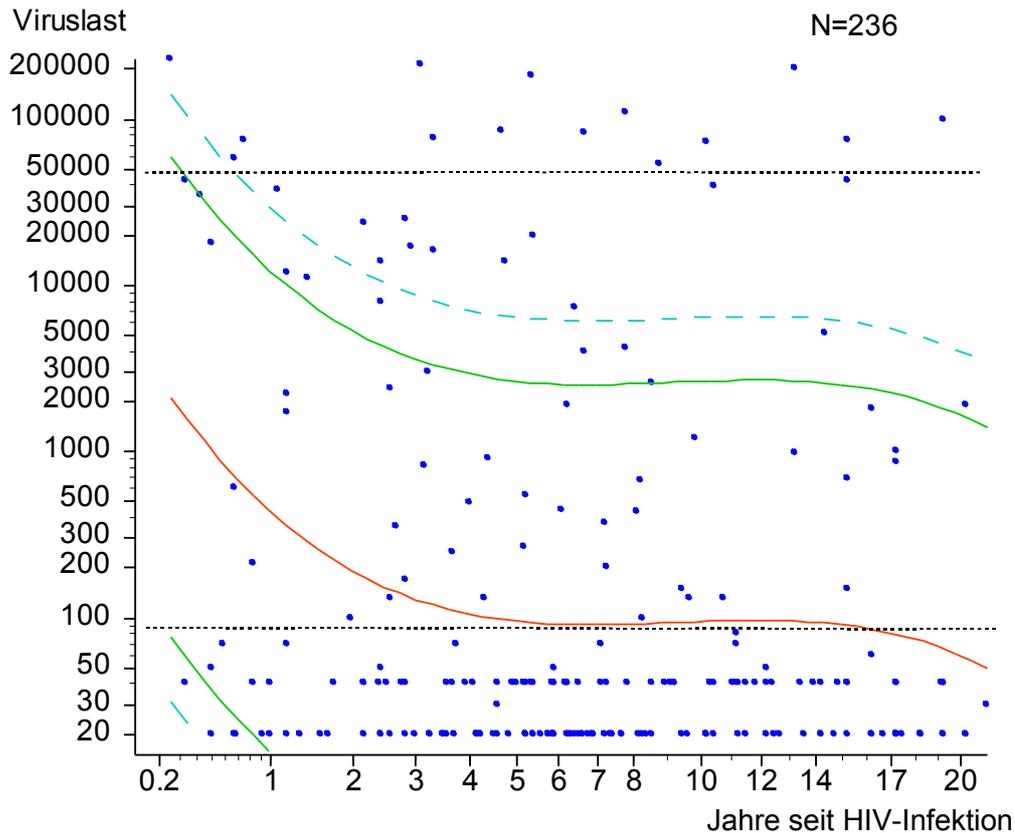
**Table 7.** Viruslast-Klassen, CD4-Kategorie und CDC-Klassifikation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Ther = Zahl der aktuell therapierten Patienten, ohne = Zahl der Patienten ohne Therapie zur Zeit der Studie, NWG = Nachweisgrenze.

In Tabelle 7 sind die Patienten in die verschiedenen CDC-Klassen eingeteilt, mit deren Anzahl und Prozentsatz vom Gesamtkollektiv.

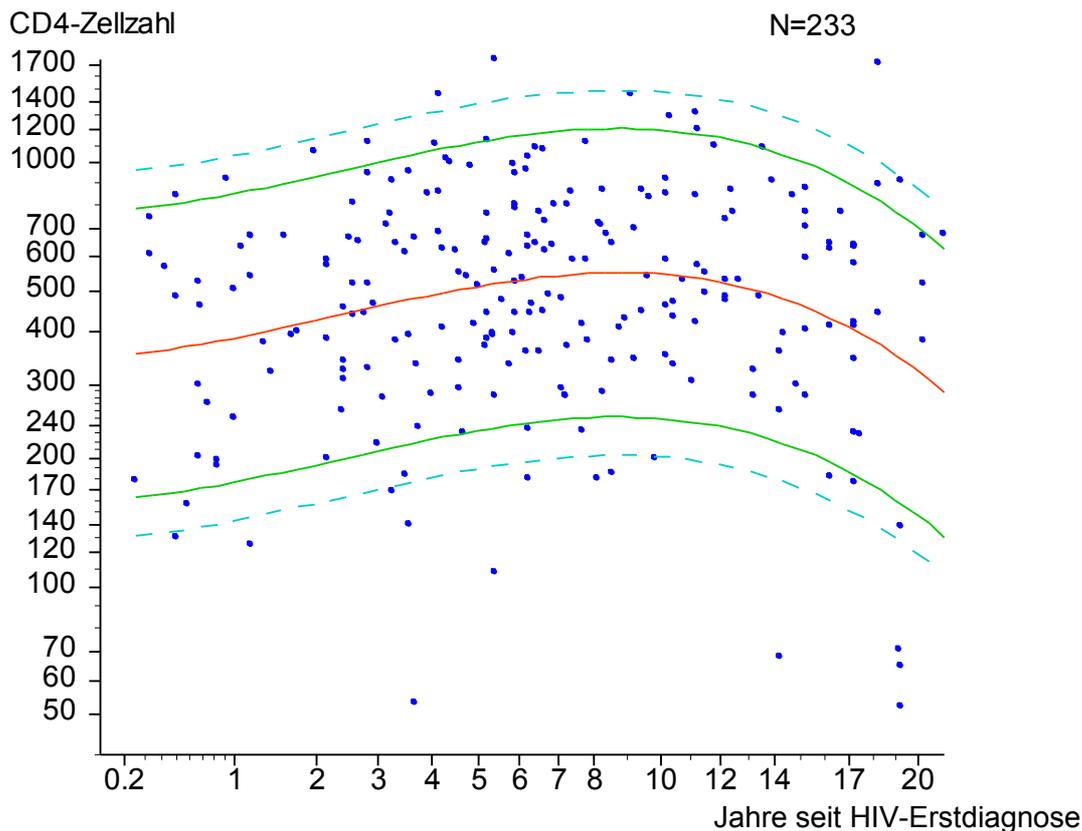
### 4.4.1 CD4+-Zellzahl, Viruslast und Erkrankungsdauer

Bezüglich der Viruslast war unter laufender ART kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne AIDS zu erkennen. Die CD4+- Zellzahl der Patienten ohne bisheriges AIDS-Stadium war höher,  $578 \pm 303$  Zellen/ $\mu$ l, als die der Patienten, die bereits einmal das Stadium AIDS erreicht hatten,  $464 \pm 276$  Zellen/ $\mu$ l.

In Abbildung 10 ist die Viruslast aller Patienten in Bezug auf die Anzahl der Jahre seit der HIV-Infektion dargestellt. Die Abbildung zeigt, dass die Viruslast unter der antiretroviralen Therapie mit zunehmender Anzahl an Jahren seit der HIV-Erstdiagnose abfällt.



**Abbildung 10.** Viruslast über der Erkrankungsdauer der jeweiligen Patienten. Die rote Linie ist die Schätzung (Polynom 3. Grades), die grüne und die türkise Linie sind 90%- und 95%-Strebereiche. Aus Darstellungsgründen wurde die x-Achse mit der Quadratwurzel und die y-Achse mit dem Logarithmus transformiert.



**Abbildung 11.** CD4-Zellzahl über der Erkrankungsdauer der jeweiligen Patienten. Die rote Linie ist die Schätzung (Polynom 3. Grades), die grüne und die Türkise Linie sind 90%- und 95%-Streubereiche. Aus Darstellungsgründen wurde die x-Achse mit der Quadratwurzel und die y-Achse mit dem Logarithmus transformiert.

In Abbildung 11 ist die CD4+-Zellzahl in Bezug auf die Anzahl der Jahre seit HIV-Infektion dargestellt. Die CD4+-Zellzahl konnte in den ersten neun Jahren nach der HIV-Erstdiagnose unter antiretroviraler Therapie gesteigert werden. Nach diesem Zeitraum ist ein Rückgang der CD4+ -Zellzahl zu erkennen.

## 4.5 Opportunistische Infektionen und Koinfektionen

### 4.5.1 Opportunistische Infektionen

In Tab. 8 sind verschiedene opportunistische Infektionen mit CDC-Klasse und Anzahl an Patienten dargestellt. Insgesamt hatten 46 (19,3%) Patienten opportunistische Infektionen. Die häufigsten opportunistischen Infektionen war in der CDC-Klasse B Herpes Zoster (9,66%) und die oropharyngeale Candidose (5,04%). In der CDC-Klasse C dominierte die Pneumocystis carinii Pneumonie (8,82%).

	Anzahl	CDC	n	%
<b>Anzahl opportunistische Infektionen</b>	Keine		171	71,85 %
	1		47	19,75 %
	2		12	5,04 %
	3		8	3,36 %
PCP, Pneumocystis carinii-Pneumonie		C	21	8,82 %
CMV, Cytomegalie-Virus		C	8	3,36 %
Mycobakterien		C	5	2,10 %
Kaposi-Sarkom		C	8	3,36 %
Ösophageale Infektion		C	3	1,26 %
Malignes Lymphom		C	1	0,42 %
Herpes Zoster		B	23	9,66 %
Candida-Infektion (oropharyngeale Candidose)		B	12	5,04 %
Enzephalitis		C	4	1,68 %
Orale Haarleukoplakie		B	9	3,78 %
Tuberkulose		C	1	0,42 %
Rezidivierende Pneumonie		C	1	0,42 %

**Tabelle 8.** Opportunistische Infektionen, Anzahl bei einem Patienten und Art der Infektion.

#### 4.5.2 Koinfektionen

Tabelle 9 zeigt, dass 21,85% der Patienten eine Hepatitis C Koinfektion hat. Der Virustyp B war nur mit 6,72% vertreten.

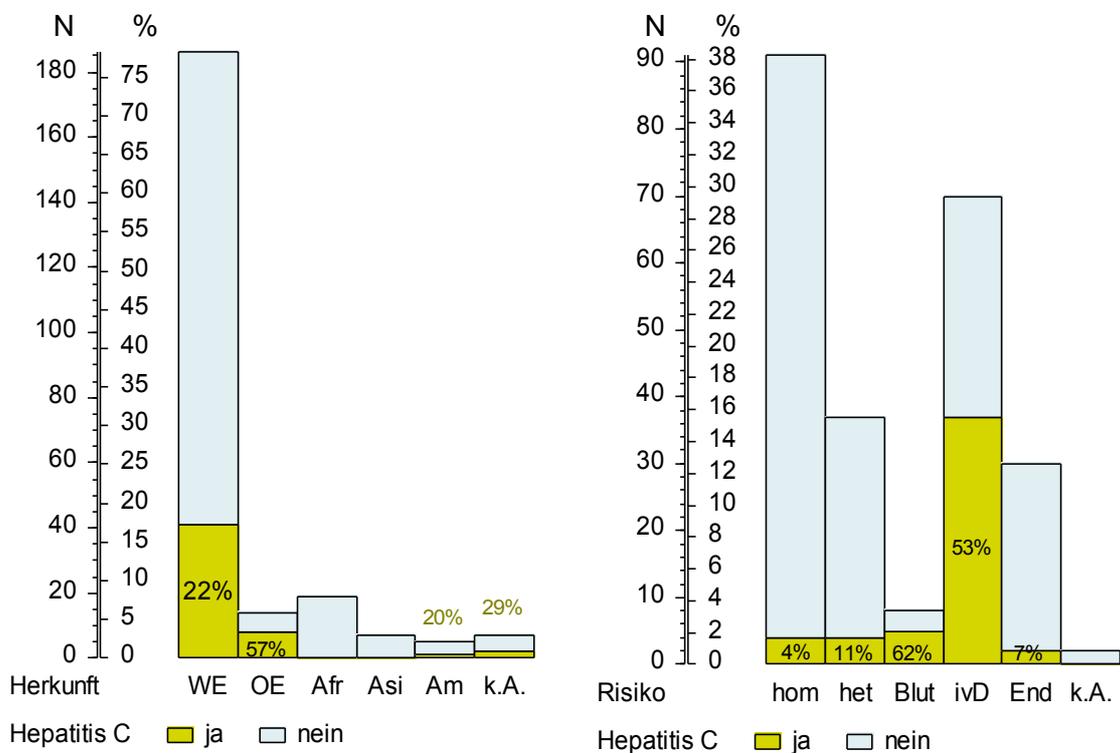
	Anzahl	n	%
<b>Anzahl Koinfektionen</b>	Keine	175	73,53 %
	1	58	24,37 %
	2	5	2,10 %
Hepatitis B		16	6,72 %
Hepatitis C		52	21,85 %

**Tabelle 9.** Hepatitis-Virus Koinfektionen.

#### 4.5.3 Koinfektion am Beispiel von Hepatitis C

Abbildung 12 zeigt die Beziehung zwischen jeweiligen Herkunftsland und der Hepatitis C Koinfektion bei HIV-infizierten Patienten. Außerdem wird die Beziehung zwischen Übertragungsweg der HIV-Infektion und der Hepatitis C Koinfektion dargestellt. Bei Patienten aus Osteuropa trat Hepatitis C häufiger auf als bei Patienten aus anderen Herkunftsländern, während sie bei Patienten aus Afrika gar nicht vorkam. Die Hepatitis-C-

Infektionen traten besonders häufig bei Patienten auf, die sich mit Blutpräparaten oder bei i.v. Drogenmissbrauch angesteckt hatten.



**Abbildung 12.** Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit und ohne die Koinfektion *Hepatitis C*. Herkunft = Herkunftsland, WE = Westeuropa, OE = Osteuropa, Afr = Afrika, Asi = Asien, Am = Amerika; Risiko = Infektionsrisiko, hom = homosexuelle Kontakte, het = heterosexuelle Kontakte, Blut = Hämophilie oder Transfusionen, ivD = intravenöser Drogenmissbrauch, End = Endemiegebiet, k.A. keine Angabe. Die Prozente in den Säulen geben den Anteil der Patienten mit Hepatitis C in der genannten Gruppe wieder.

#### 4.6 Laborparameter

	N	MW	Normwerte	SD
Leukozyten	238	6,2 × 1000/μl	4,4 – 11,3 × 1000/μl	± 2,3
Thrombozyten	238	223,2 × 1000/μl	140 – 336 × 1000/μl	± 82,7
GOT	237	35,7 U/l	0 – 38 U/l	± 31,9
GPT	238	38,2 U/l	0 – 41 U/l	± 37,7
Lactat	215	1,3 mmol/l	0,55 – 2,2 mmol/l	± 0,6
Cholesterin	238	195,6 mg/dl	110 – 230 mg/dl	± 45,4
Triglyceride	238	179,4 mg/dl	0 – 200 mg/dl	± 137,9

**Tabelle 10.** Laborwerte. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Bei 19 der 238 Patienten (8,0%) waren Lipidsenker verordnet worden, davon 10 mal Pravastatin und 6 mal Fluvastatin. Bei diesen 19 Patienten waren die Cholesterinwerte höher,  $209,2 \pm 53,4$  mg/dl gegenüber  $172,8 \pm 137,4$  mg/dl bei den übrigen 219 Patienten ohne Lipidsenker.

Im Durchschnitt lagen die Laborparameter des gesamten Patientenkollektivs im Normbereich.

#### 4.6.1 HIV-Infektionsrisiko und die Leberenzyme GOT und GPT

Die GOT und GPT waren bei Patienten, die sich über Transfusionen und i.v. Drogenmissbrauch infiziert haben, signifikant höher als bei den Patienten, die sich über andere Übertragungswege infiziert haben (s. Tabelle 11).

HIV-Risiko	n	MW	SD	P
<b>GOT [U/l]</b>				
Homo- oder bisexuell	90	28,5	$\pm 13,0$	
Heterosexuell	37	35,7	$\pm 58,2$	
Hämophilie/Transfusionen	8	40,1	$\pm 21,1$	$<0,000005^{**}$ *
i.v. Drogenmissbrauch	70	47,8	$\pm 33,4$	
Endemiegebiet	30	26,4	$\pm 11,8$	
<b>GPT [U/l]</b>				
Homo- oder bisexuell	91	33,1	$\pm 26,2$	
Heterosexuell	37	33,6	$\pm 39,7$	
Hämophilie/Transfusionen	8	43,8	$\pm 30,1$	0,0093*
i.v. Drogenmissbrauch	70	51,3	$\pm 48,7$	
Endemiegebiet	30	28,1	$\pm 32,2$	

**Tabelle 11.** HIV-Risiko und Laborwerte. Es sind nur die Werte mit signifikanten Unterschieden aufgeführt. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

#### 4.6.2 AIDS-Erkrankung und Laborparameter

Die 45 Patienten mit AIDS hatten erhöhte Cholesterin-Werte,  $207,4 \pm 46,1$  mg/dl gegenüber  $192,9 \pm 45,0$  mg/dl bei den 193 AIDS-freien Patienten.

Aufgrund dieser Werte wurden bei AIDS-Patienten häufiger, bei 8 von 45 (17,8 %), Lipidsenker verordnet, gegenüber 11 von 193 (5,7 %) bei den HIV-Patienten.

#### 4.6.3 Hepatitis-Koinfektionen und Laborparameter

Bei den Patienten mit Koinfektionen waren besonders die GOT und die GPT verändert. Die Patienten mit Hepatitis B oder Hepatitis C zeigten GOT- und GPT-Werte über den Normwerten (Referenzbereich GOT 0-38 U/l; GPT 0-41 U/l) (s. Tabelle 12).

		n	MW	Normbereich	SD
Hepatitis B	ja	16	175,1 × 1000/μl	140-336 × 1000/μl	± 72,7
	nein	222	226,7 × 1000/μl		± 82,5
	ja	16	43,0 U/l	0 – 38 U/l	± 28,2
	nein	222	35,1 U/l		± 32,2
	ja	16	50,7 U/l	0 – 41 U/l	± 43,7
	nein	222	37,3 U/l		± 37,2
Hepatitis C	ja	52	211,8 × 1000/μl	140-336 × 1000/μl	± 114,9
	nein	186	226,4 × 1000/μl		± 71,3
	ja	52	60,2 U/l	0 – 38 U/l	± 57,3
	nein	186	28,8 U/l		± 13,4
	ja	52	65,8 U/l	0 – 41 U/l	± 57,7
	nein	186	30,5 U/l		± 25,1

**Tabelle 12.** Hepatitis-Koinfektionen und Laborwerte. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

#### 4.7 Aktuelle Therapie

194 der 238 Patienten erhielten zur Zeit der Untersuchung eine antiretrovirale Therapie, das sind 81,5% des gesamten Kollektivs.

	n	% aller Patienten	% der z.Z. Therap.
NRTI	48	20,2 %	24,7 %
NRTI und NNRTI	57	24,0 %	29,4 %
NRTI und PI	74	31,1 %	38,1 %
NRTI, NNRTI und PI	5	2,1 %	2,6 %
PI	3	1,3 %	1,5 %
NNRTI und PI	7	2,9 %	3,6 %
aktuell keine Therapie	44	18,5 %	–

**Tabelle 13.** Aktuelle Medikamentgruppen. Die Prozentsätze sind (a) auf alle 238 Patienten und (b) auf die 194 überhaupt medikamentös therapierten bezogen. NRTI = nukleosidale reverse Transkriptasehemmer, NNRTI = nicht-nukleosidale reverse Transkriptasehemmer, PI = Proteasehemmer.

Tabelle 13 zeigt, dass 74 (38,1%) der therapierten Patienten eine PI basierte Therapie erhielten. 57 (29,4%) der therapierten Patienten erhielten eine NNRTI basierte Therapie und 48 (24,7%) erhielten eine Therapie mit nur einer Wirkstoffklasse (NRTI).

Wirkung	Medikament		n	% von allen Patienten (a)	% der Therapierten (b)
NRTI	AZT	Retrovir	123	51,7%	63,4 %
	ABC	Abacavir	57	23,9%	29,4 %
	ddC	Hivid	1	0,4%	0,5 %
	ddI	Didanosin	24	10,1%	12,4 %
	FTC	Emtricitabin	5	2,1%	2,6 %
	3TC	Lamivudin	148	62,2%	76,3 %
	d4T	Stavudin	21	8,8%	10,8 %
	TDF	Tenofovir	41	17,2%	21,1 %
NNRTI	EFV	Efavirenz	44	18,5%	22,7 %
	NVP	Nevirapin	25	10,5%	12,9 %
PI	ATV	Atazanavir	14	5,9%	7,2 %
	APV	Amprenavir	2	0,8%	1,0 %
	IDV	Indinavir	13	5,5%	6,7 %
	LPV	Lopinavir	45	18,9%	23,2 %
	NFV	Nelfinavir	8	3,4%	4,1 %
	SQV	Saquinavir	10	4,2%	5,2 %
	FAPV	Fosamprenavir	5	2,1%	2,6 %
FI	ENV	Enfuvirtide	0	0,0%	0,0 %

**Tabelle 14.** Aktuelle antiretrovirale Medikamente. Anzahl der Patienten, die zur Zeit der Untersuchung mit den angegebenen antiretroviralen Medikamenten behandelt wurden. Die Prozentsätze sind (a) auf alle 238 Patienten und (b) auf die 194 überhaupt medikamentös therapierten bezogen. NRTI = nukleosidale reverse Transkriptasehemmer, NNRTI = nicht-nukleosidale reverse Transkriptasehemmer, PI = Proteasehemmer, FI = Fusionsinhibitoren.

AZT wurde bei 123 Patienten verordnet, d.h. bei 52% aller Patienten oder 63% der therapierten Patienten. Am häufigsten wurde Lamivudin verabreicht, bei 148 Patienten, 62,2% aller Patienten oder 76,3% der therapierten Patienten. Die übrigen Medikamente wurden seltener angewendet (s. Tabelle 14).

Zur Therapie wurden 2 bis 4 Wirkstoffe kombiniert, am häufigsten wurde eine Dreierkombination verschrieben (s. Tabelle 15). Ritonavir wurde bei den Wirkstoffkombinationen nicht mitgezählt, da RTV eine untergeordnete Boosterfunktion besitzt.

Zahl der Medikamente	Anzahl Patienten	% der Therapierten
0	44	—
1	0	—
2	22	11,3 %
3	146	75,3 %
4	26	13,4 %

**Table 15.** Anzahl der aktuellen antiretroviralen Medikamente pro Patient. Die Prozentsätze sind auf die Anzahl der Therapierten bezogen.

Die folgende Tabelle zeigt, dass 9 der 22 Patienten, die zwei Medikamente erhielten, mit einer Kombination von AZT und 3TC behandelt wurden. 28 der 146 Patienten mit 3 Medikamenten (19%) bekamen die Kombination AZT, ABC und 3TC. 15 mal wurde AZT, 3TC und EFV kombiniert und je 9 mal AZT, 3TC und NVP oder AZT, 3TC und LPV. Bei 4 verordneten Medikamenten wurde 20 mal (20/26 = 77%) AZT, ABC und 3TC mit TDF, LPV oder einem NNRTI kombiniert.

### Medikamentenkombinationen und Anzahl der behandelten Patienten

AZT	ABC	DDC	ddl	FTC	3TC	d4T	TDF	EFV	NVP	ATV	APV	IDV	LPV	NFV	SQV	FAPV	RTV	Anz
<b>2 Medikamente</b>																		
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9
-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	1
-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	°	1
-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	X	-	-	-	°	2
-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	X	-	-	-	°	1
-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	X	-	-	-	°	2
-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	-	1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	X	-	-	-	°	1
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	3
<b>3 Medikamente</b>																		
X	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28
X	-	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
X	-	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
X	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15
X	-	-	-	-	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	9
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	9
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	6
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	°	3
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	2
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	3
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	3
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	°	1
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	°	4
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	°	2
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	°	1
X	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	°	1
X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	1
-	X	-	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1



	<b>Viruslast [copies/ml]</b>		
	n	MW	SD
AZT + 3TC	120	1540,0	8872,1
TDF + LPV	13	176,9	459,5
EFV + LPV	5	26,0	13,4
ATV + LPV	3	576,7	489,9
AZT + ABC + 3TC	48	354,0	2018,9
AZT + 3TC + EFV	22	58,6	123,2
AZT + 3TC + NVP	14	882,9	2922,6
AZT + 3TC + LVP	18	5563,9	19847,0
AZT + 3TC + IDV	9	2261,1	6652,3
AZT + 3TC + TDF	8	30,0	10,7
AZT + 3TC + ATV	3	40,0	0,0
AZT + 3TC + NFV	5	1044,0	2267,4
AZT + 3TC + SQV	5	36,0	8,9
ABC + 3TC + EFV	8	43,8	36,2
3TC + TDF + EFV	7	32877,1	86923,0
3TC + TDF + LPV	5	366,0	745,8
FTC + TDF + EFV	3	13130,0	22404,8
ddI + TDF + LPV	3	76,7	63,5
ddI + d4T + IDV	3	316,7	513,8
AZT + ABC + 3TC + EFV	6	51,7	39,2
AZT + ABC + 3TC + LPV	6	2568,3	5619,2
AZT + ABC + 3TC + NPV	4	42,5	20,6
AZT + ABC + 3TC + TDF	3	20,0	0,0

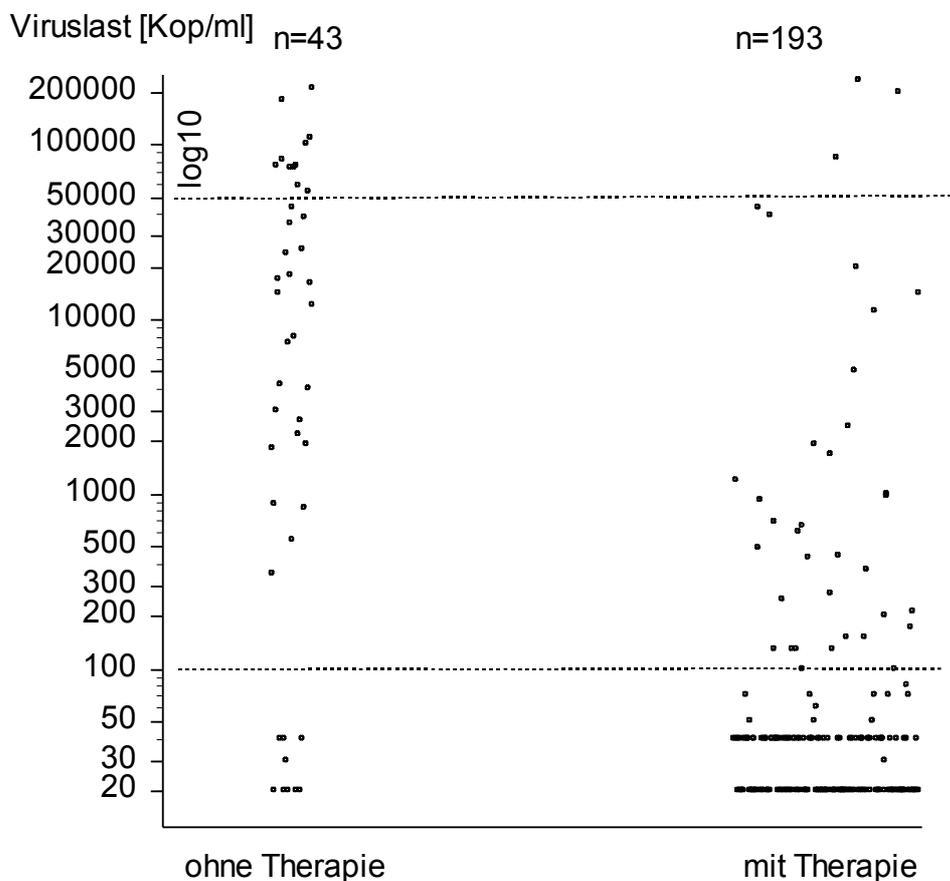
	<b>CD4-positive Lymphozyten [<math>\mu\text{l}^{-1}</math>]</b>		
	n	MW	SD
AZT + 3TC	120	578,0	317,9
TDF + LPV	12	480,7	274,4
EFV + LPV	5	758,2	626,4
ATV + LPV	3	373,0	195,5
AZT + ABC + 3TC	47	575,0	350,7
AZT + 3TC + EFV	22	581,7	369,9
AZT + 3TC + NVP	14	515,7	265,0
AZT + 3TC + LVP	17	542,3	366,3
AZT + 3TC + IDV	9	592,9	279,6
AZT + 3TC + TDF	8	479,2	310,3
AZT + 3TC + ATV	3	435,3	282,1
AZT + 3TC + NFV	5	589,6	130,7
AZT + 3TC + SQV	5	631,8	162,0
ABC + 3TC + EFV	8	643,9	248,1
3TC + TDF + EFV	7	357,3	205,4
3TC + TDF + LPV	4	447,2	361,0
FTC + TDF + EFV	3	361,0	93,7
ddI + TDF + LPV	3	401,0	43,7
ddI + d4T + IDV	3	1011,0	72,1
AZT + ABC + 3TC + EFV	6	629,7	288,5

AZT + ABC + 3TC + LPV	5	473,2	346,0
AZT + ABC + 3TC + NPV	4	396,2	192,3
AZT + ABC + 3TC + TDF	3	560,7	274,9

#### 4.7.1 Antiretrovirale Therapie und Viruslast

Bei den 193 Patienten, die mit antiretroviralen Medikamenten behandelt wurden, erkennt man eine größere Patientengruppe mit niedrigen Viruslasten (20-50 copies/ml).

Bei den 43 Patienten ohne Therapie reicht die Viruslast von 20-200.000 copies/ml.



**Abbildung 13.** Viruslast der Patienten ohne und mit antiretrovirale Therapie. Die Viruslast ist auf einer logarithmischen Achse dargestellt.

#### 4.7.2 Laborparameter und Wirkstoffe

	<b>Didanosin</b>	n	MW	Normbereich	SD	p
Lactat	ja	22	1,7 mmol/l	0,55-2,2 mmol/l	± 0,8	0,015*
	nein	154	1,3 mmol/l		± 0,5	
Cholesterin	ja	24	201,9mg/dl	110-230 mg/dl	± 45,9	0,74
	nein	170	198,4 mg/dl		± 46,7	
Triglyceride	ja	24	210,5 mg/dl	0-200 mg/dl	± 153,3	0,35
	nein	170	187,7 mg/dl		± 147,1	

**Tabelle 16a.** Didanosin und Laborparameter. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Die gemessenen durchschnittlichen Lactatwerte und Cholesterinwerte waren durchschnittlich sowohl bei den mit Didanosin therapierten, als auch bei den nicht-therapierten Patienten im Normbereich.

Die 24 Patienten, die mit Didanosin behandelt wurden, zeigten im Durchschnitt etwas erhöhte Triglyceridwerte. Die nicht-therapierten Patienten lagen mit ihren Triglyceridwerten im Normbereich (s. Tab. 16a).

	<b>Stavudin</b>	n	MW	Normbereich	SD	p
Leukozyten	ja	21	7,0 × 1000/µl	4,4-11,3×1000/µl	± 2,2	0,025*
	nein	173	6,1 × 1000/µl		± 2,3	
GOT	ja	21	41,1 U/l	0 – 38 U/l	± 30,1	0,049*
	nein	172	33,6 U/l		± 22,9	
GPT	ja	21	46,6 U/l	0 – 41 U/l	± 47,9	0,076
	nein	173	36,7 U/l		± 34,5	
Lactat	ja	18	1,9 mmol/l	0,55-2,2 mmol/l	± 0,8	0,00029***
	nein	158	1,3 mmol/l		± 0,5	
Triglyceride	ja	21	242,7 mg/dl	0-200 mg/dl	± 160,8	0,040*
	nein	173	184,2 mg/dl		± 145,2	

**Tabelle 16b.** Stavudin und Laborwerte. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Die Triglyceridwerte und die GOT- als auch die GPT-Werte waren bei Patienten, die Stavudin erhielten, erhöht. Sämtliche Messwerte der nicht behandelten Patienten, als auch die Leukozyten – und die Lactatwerte der behandelten Patienten, lagen durchschnittlich im Normbereich (s. Tab. 16b).

	<b>Nevirapin</b>	n	MW	Normbereich	SD	p
GOT	ja	25	30,8 U/l	0 – 38 U/l	±18,4	0,44
	nein	168	35,0 U/l		±24,5	
GPT	ja	25	35,8 U/l	0 – 41 U/l	±32,4	0,78
	nein	169	38,1 U/l		±36,8	

**Tabelle 16c.** Nevirapin und Laborwerte. MW = Mittelwert, SD= Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Die durchschnittlichen GOT-Werte und GPT-Werte lagen sowohl mit als auch ohne Nevirapin Therapie im Normbereich (s. Tab. 16c).

	<b>Lopinavir</b>	n	MW	Normbereich	SD	p
GOT	ja	45	32,1 U/l	0 – 38 U/l	±17,2	0,72
	nein	148	35,2 U/l		±25,4	
GPT	ja	45	35,1 U/l	0 – 41 U/l	±29,5	0,59
	nein	149	38,6 U/l		±38,0	
Cholesterin	ja	45	195,4 mg/dl	110-230 mg/dl	±42,6	0,52
	nein	149	199,8 mg/dl		±47,7	
Triglyceride	ja	45	233,7 mg/dl	0-200 mg/dl	±173,1	0,0058**
	nein	149	177,5 mg/dl		±137,1	

**Tabelle 16d.** Lopinavir und Laborwerte. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Bei den 45 mit Lopinavir therapierten Patienten waren die Triglyceridwerte im Durchschnitt erhöht. Die GOT-Werte, GPT-Werte und Cholesterinwerte lagen durchschnittlich jeweils im Normbereich, ebenso die Triglyceridwerte der nicht mit Lopinavir therapierten Patienten (s. Tab. 16d).

#### 4.8 Frühere Therapien

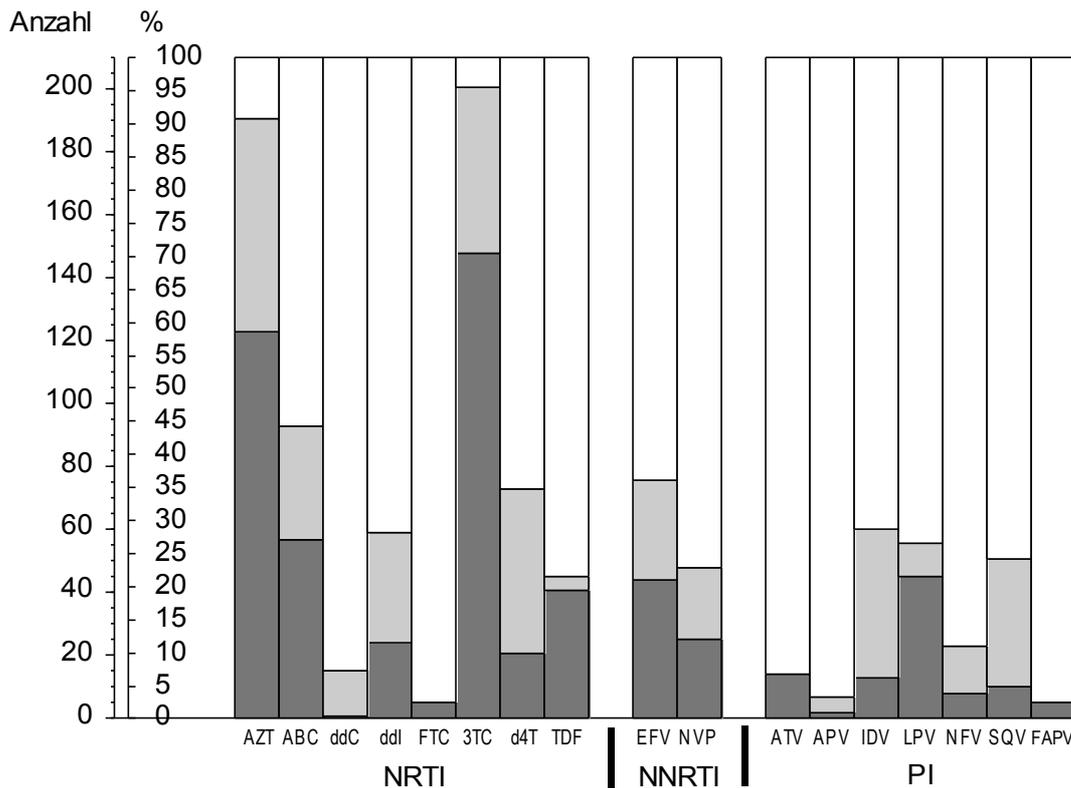
Von den 238 Patienten hatten 94 (39,5%) keine frühere Therapie. 28 Patienten (11,8%) waren ganz ohne Therapie, bei 66 (27,7%) war die aktuelle Therapie die erste, 16 Patienten (6,7%) waren derzeit ohne Therapie, hatten aber früher antiretrovirale Medikamente bekommen.

		n	%
<b>Anzahl der Therapien</b>	0	28	11,76 %
	1	71	29,83 %
	2	44	18,49 %
	3	40	16,81 %
	4	12	5,04 %
	5	13	5,46 %
	6	9	3,78 %
	7	7	2,94 %
	8	6	2,52 %
	9	4	1,68 %
	10	2	0,84 %
	13	2	0,84 %
	<b>Abgesetzte Medikamente</b>	0	106
1		21	8,82 %
2		37	15,55 %
3		13	5,46 %
4		20	8,40 %
5		9	3,78 %
6		15	6,30 %
7		9	3,78 %
8		4	1,68 %
9		2	0,84 %
10		1	0,42 %
11		1	0,42 %

**Table 17.** *Therapien und abgesetzte antiretrovirale Präparate. Anzahl und Prozentsatz der Patienten sowie Summe und kumulative Prozentsätze.*

Bei 10 Patienten (6,9%) von den 144 mit früherer antiretroviraler Medikation wurde als Grund für eine Therapieumstellung mangelnde Compliance angegeben, bei 66 Patienten (45,8%) waren Nebenwirkungen der Grund und bei 15 (10,4%) hatte sich eine Resistenz gegen eines der Medikamente entwickelt. Die übrigen 41 (32%) hatten andere Gründe oder es fehlte diese Angabe (3 mal = 2,3%).

Die Medikamente im Einzelnen sind in Abbildung 14 dargestellt.



**Abbildung 14.** Antiretrovirale Präparate der 210 Patienten, die — aktuell oder früher — therapiert worden waren. Jede Säule stellt ein Medikament dar, und ist danach aufgeteilt, ob das Medikament aktuell oder früher verordnet wurde. ■ = in aktueller Therapie, ■ = abgesetzt, □ = nie eingenommen.

#### 4.8.1 Erkrankungsverlauf und frühere Therapien

Die Patienten im Stadium AIDS hatten mehr frühere Therapien hinter sich (s. Tabelle 18). Nur ein Patient im Stadium AIDS hatte nie Medikamente erhalten.

Therapie	AIDS			
	nein		ja	
nie Medikamente	27	13,99%	1	2,22%
erstmalige Medikation	57	29,53%	9	20,00%
alle Medikamente abgesetzt	16	8,29%	0	0,00%
aktuell und früher Medikamente	93	48,19%	34	77,78%

**Tabelle 18.** AIDS und frühere Therapie. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozenze beziehen sich auf die Spalte.

Die Anzahl der Therapien insgesamt war bei den AIDS-Patienten höher,  $3,7 \pm 3,0$ , als bei den HIV-Patienten ohne AIDS-definierende Erkrankung mit  $2,4 \pm 2,2$  Therapien.

#### 4.8.2 Viruslast und frühere Therapie

CDC-Klasse	Frühere Therapien			
	nein n	%	ja n	%
A1	23	67,65%	11	32,35%
A2	19	33,33%	38	66,67%
A3	10	47,62%	11	52,38%
B1	2	50,00%	2	50,00%
B2	22	48,89%	23	51,11%
B3	8	25,00%	24	75,00%
C2	2	16,67%	10	83,33%
C3	8	24,24%	25	75,76%

**Tabelle 19.** Frühere antiretrovirale Therapien und CDC-Klasse. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit und ohne abgesetzte oder geänderte Therapiepläne. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die jeweilige CDC-Klasse.

Patienten der Klassen A1 hatten am seltensten bereits eine frühere Therapie hinter sich, Patienten der Klassen B3 und C am häufigsten.

Viruslast-Klasse	Frühere Therapien			
	nein n	%	ja n	%
Negativ	37	35,6%	67	64,4%
positiv, unter NWG, ( $< 50$ copies/ml)	14	28,6%	35	71,4%
positiv, über NWG	41	49,4%	42	50,6%

**Tabelle 20.** Frühere antiretrovirale Therapien und Viruslastklasse. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit und ohne abgesetzte oder geänderte Therapiepläne. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die jeweilige Klasse, NWG = Nachweisgrenze.

Die Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze hatten am seltensten bereits eine frühere, geänderte oder abgebrochene Therapie hinter sich. Wenn man die früheren Therapien mit einbezieht, sieht man (s. Tabelle 20), dass Patienten mit einer negativen Viruslast zu 65% schon vorausgegangene Therapien erhalten haben. Ein ähnliches Bild, mit einem etwas höheren Anteil (71%) an Therapierten, boten Patienten mit positiver Viruslast unter der quantitativen Nachweisgrenze. Die Hälfte der Patienten mit einer Viruslast über der Nachweisgrenze hatte noch keine vorausgegangene Therapie erhalten. In der Gruppe der 128 Patienten mit einer aktuellen Therapie und mit früheren Therapien war die Viruslast umso höher, je mehr frühere Therapien der Patient hinter sich hatte.

## 4.9 Mutationen

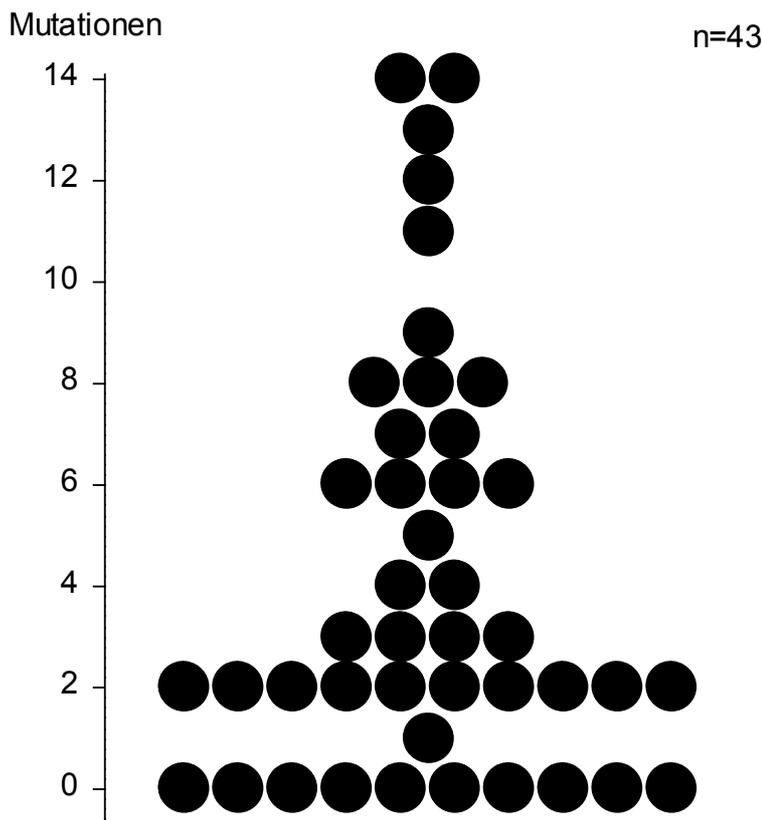
Bei 43 der 238 Patienten (18,1%) waren im Verlauf der Erkrankung Resistenztests vorgenommen worden und von diesen 43 waren bei 33 (76,7%) Mutationen gefunden worden, 20 (47%) der NRTIs, 10 (23%) der NNRTIs und 31 (72%) der PIs.

Bei den NRTI-Mutationen wurde die Aminosäure Metionin an der Position 184 zu 28% durch Valin und die Aminosäure Threonin an der Position 215 zu 28% durch vier verschiedene Aminosäuren (Tyrosin, Phenylalanin, Cystein, Valin) ersetzt. An der Position 103 der NNRTI-Mutationen wurde Lysin zu 7% durch Asparagin ersetzt.

Die häufigsten Mutationen fanden sich unter den PIs. 21/43 mal (49%), fand sich eine Ersetzung der Aminosäure Leucin an Position 63 meist durch Prolin. Bei 14/43 (33%) wurde die Aminosäure Metionin an der Stelle 36 meist durch Isoleucin ersetzt.

An den angegebenen 57 möglichen Positionen wurden an 40 Positionen bei mindestens einem Patienten Mutationen gefunden.

Bei 10 Patienten wurden keinerlei Mutationen gefunden, die höchste Anzahl von Mutationen bei den HI-Viren eines Patienten war 14, die meisten Patienten (10) hatten 2 Mutationen, aber die Hälfte der Patienten hatten 3 oder mehr Mutationen (s. Abbildung 15). Auffallend war, dass eine einzelne Mutation sehr selten war und nur bei einem Patienten gefunden wurde.



**Abbildung 15.** Anzahl der Mutationen bei den 43 Patienten mit Resistenztests. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar, für den man auf der y-Achse die Zahl der gefundenen Aminosäureaustausche an Resistenz assoziierten Positionen im Vergleich zum HIV-Wildtyp.

		Mutationen					
Position	Aminosäure	n	%	Ersetzt durch	Aminosäure	n	
<b>NRTI-Mutationen</b>							
41	M	Metionin	8	18,6%	L	Leucin	8
44	E	Glutaminsäure	2	4,7%	D	Asparaginsäure	2
62	A	Alanin	1	2,3%	V	Valin	1
65	K	Lysin	0	0,0%	–	–	–
67	D	Asparaginsäure	9	20,9%	N	Asparagin	8
					G	Glycin	1
69	T	Threonin	1	2,3%	D	Asparaginsäure	1
70	K	Lysin	3	7,0%	R	Arginin	3
74	L	Leucin	1	2,3%	V	Valin	1
75	V	Valin	0	0,0%	–	–	–
77	F	Phenylalanin	0	0,0%	–	–	–
115	Y	Tyrosin	1	2,3%	F	Phenylalanin	1
116	F	Phenylalanin	0	0,0%	–	–	–
118	V	Valin	3	7,0%	I	Isoleucin	3
151	Q	Glutamin	0	0,0%	–	–	–
157	P	Prolin	0	0,0%	–	–	–
178	I	Isoleucin	0	0,0%	–	–	–

184	M	Metionin	12	27,9%	V	Valin	12
210	L	Leucin	5	11,6%	W	Tryptophan	4
					E	Glutaminsäure	1
215	T	Threonin	12	27,9%	Y	Tyrosin	5
					F	Phenylalanin	4
					C	Cystein	2
					V	Valin	1
219	K	Lysin	5	11,6%	Q	Glutamin	4
					N	Asparagin	1
333	G	Glycin	3	7,0%	E	Glutaminsäure	3

#### **NNRTI-Mutationen**

98	A	Alanin	1	2,3%	G	Glycin	1
100	L	Leucin	1	2,3%	I	Isoleucin	1
101	K	Lysin	1	2,3%	E	Glutaminsäure	1
103	K	Lysin	3	7,0%	N	Asparagin	3
106	V	Valin	2	4,7%	A	Alanin	2
108	V	Valin	1	2,3%	I	Isoleucin	1
181	Y	Tyrosin	2	4,7%	C	Cystein	2
188	Y	Tyrosin	2	4,7%	L	Leucin	2
190	G	Glycin	2	4,7%	A	Alanin	2
225	P	Prolin	0	0,0%	-	-	-
227	F	Phenylalanin	1	2,3%	L	Leucin	1
230	M	Metionin	0	0,0%	-	-	-
236	P	Prolin	0	0,0%	-	-	-

#### **Protease-Mutationen**

8	R	Arginin	0	0,0%	-	-	-
10	L	Leucin	10	23,3%	I	Isoleucin	6
					F	Phenylalanin	2
					V	Valin	2
20	K	Lysin	9	20,9%	I	Isoleucin	3
					R	Arginin	2
					M	Methionin	2
					T	Threonin	1
24	L	Leucin	1	2,3%	I	Isoleucin	1
30	D	Asparaginsäure	0	0,0%	-	-	-
32	V	Valin	1	2,3%	I	Isoleucin	1
33	L	Leucin	1	2,3%	F	Phenylalanin	1
36	M	Metionin	14	32,6%	I	Isoleucin	11
					L	Leucin	2
46	M	Metionin	4	9,3%	I	Isoleucin	3
					L	Leucin	1
47	I	Isoleucin	0	0,0%	-	-	-
48	G	Glycin	1	2,3%	V	Valin	1
50	I	Isoleucin	0	0,0%	-	-	-
53	F	Phenylalanin	0	0,0%	-	-	-
54	I	Isoleucin	1	2,3%	V	Valin	1
63	L	Leucin	21	48,8%	P	Prolin	18
					A	Alanin	1
					S	Serin	1

71	A	Alanin	6	14,0%	T	Threonin	3
					V	Valin	3
73	G	Glycin	2	4,7%	S	Serin	2
77	V	Valin	10	23,3%	I	Isoleucin	10
82	V	Valin	5	11,6%	A	Alanin	4
					I	Isoleucin	1
84	V	Valin	0	0,0%	-	-	-
88	N	Asparagin	0	0,0%	-	-	-
90	L	Leucin	3	7,0%	M	Metionin	3
93	I	Isoleucin	10	23,3%	L	Leucin	10

**Tabelle 21.** Mutationen an den angegebenen Positionen. Angegeben sind Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit Resistenztests,  $n = 43$ , die Viren mit den angegebenen Aminosäure-Ersetzungen aufweisen.

#### 4.9.1 HI-Viruslast und Mutationen

Viruslast-Klasse	früher Resistenztests durchgeführt			
	nein		ja	
	n	%	n	%
negativ	93	48,19%	11	25,58%
positiv, unter NWG, ( $<50$ copies/ml)	42	21,76%	7	16,28%
positiv, über Nachweisgrenze	58	30,05%	25	58,14%

**Tabelle 22.** Resistenztests und Viruslastklasse. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Spalte.

Die 43 Patienten mit einem Resistenztest in der Vorgeschichte hatten höhere Viruslasten. Von diesen 43 Patienten wurden bei 33 Patienten Mutationen gefunden. Bei diesen war die Viruslast ungefähr 5 mal höher als beim restlichen getesteten Kollektiv.

## **5. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden 238 Patienten mit HIV-Infektion, die von Juli bis September 2004 in der Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg behandelt wurden, auf die Effizienz einer hochaktiven antiretroviralen Therapie hin untersucht. Die Erfassung erfolgte retrospektiv anhand der Krankenakten. Um die Effizienz der Therapie beurteilen zu können, wurde das Hauptaugenmerk auf Laborparameter wie Viruslast und CD4-Zellzahl gelegt. Die untersuchten Kriterien wurden statistisch ausgewertet und werden im Folgenden mit Angaben der Literatur verglichen.

### **5.1 Epidemiologische Struktur des Patientenkollektivs**

Bei der Betrachtung der epidemiologischen Daten aus der Infektionsambulanz Würzburg und denen des Robert-Koch-Instituts fällt auf, dass eine deutliche Abweichung zum Bundesdurchschnitt vorliegt. Der Anteil der männlichen Infizierten liegt im Bundesdurchschnitt höher als in Würzburg. Hier entfällt auf ein Kollektiv von 238 Patienten 68,9% Männer, wobei es deutschlandweit 80% sind. Bei Betrachtung der weiblichen Patienten ergibt sich somit ein prozentualer Anteil von 31% im Würzburger Kollektiv und bundesweit nur 20%.

Delpierre et al. (72) hatten in einer multizentrischen Studie ähnliche Patientenverhältnisse wie in Würzburg. Bei 5702 Patienten betrug der Männeranteil 69,4% und der Frauenanteil 30,6%.

Vergleichbar dem bundesweiten Ergebnis verhält es sich in einer Studie von Staszewski et al. (67) aus Frankfurt, deren Patientenkollektiv einen Frauenanteil von 19% beinhaltete. Ebenso in der Studie von Mannheimer et al. (68), in der der Männeranteil 78%, der Frauenanteil dementsprechend 22% bei einer Patientenzahl von 928 betrug.

Diese Differenz resultiert vermutlich daraus, dass sich vergleichbar weniger Patienten in Würzburg durch homosexuelle Kontakte infiziert haben könnten. Da diese Gruppe ausschließlich Männer umfasst, ergibt sich ein relativ geringerer Männeranteil. Dementsprechend steigt der Anteil der weiblichen Gruppe im Würzburger Kollektiv prozentual stärker als im bundesweiten Durchschnitt. Die Vermutung liegt nahe, dass sich die Un-

terschiede aus der regionalen Verteilung der Risikogruppen im Einzugsgebiet der Universität Würzburg ergeben, wobei der Vergleich mit der Studie von Delpierre et al. (72) zeigt, dass das Patientenkollektiv dieser Arbeit durchaus als repräsentativ zu werten ist.

Im Vergleich mit den Erfassungen des Robert-Koch-Instituts beobachten wir in Würzburg ebenfalls eine Zunahme der Patientenzahlen. Auch andere aktuelle Studien zeigen diesen Trend (68, 69, 70). Dies ergibt sich durch die in den letzten Jahren ständig verbesserten Therapiemöglichkeiten und folglich weniger Todesfällen. Außerdem tragen die Neuinfektionsraten zur Erhöhung der Patientenzahl bei.

Betrachtet man die Altersverteilung des Patientenkollektivs, so fällt auf, dass die höchste Neuinfektionsrate bundesweit wie auch in Würzburg im Alter von 25-39 Jahren liegt. In den meisten Studien ist das Alter bei Neuinfektion jedoch nicht angegeben. In Würzburg lag das Durchschnittsalter bei Erstuntersuchung zu ca. 50% zwischen 35 und 45 Jahren. Zahlreiche andere Studien belegen diese Aussage (68, 69, 71, 72), da auch dort das Durchschnittsalter der Patienten zwischen 30-39 Jahren liegt. Auch in diesem Punkt kann unsere Studie demnach als repräsentativ angesehen werden. Seit 1998 fällt eine Gruppe älterer Patienten auf, die bei der Infektion mit HIV 50 Jahre und älter waren. Ursache für diese Erscheinung ist noch unklar (105, 106). Weltweit gesehen liegt das Alter der Infektion mit HIV in Osteuropa und Afrika unter dem Durchschnitt der westlichen Welt.

Auffällig ist, dass sich hauptsächlich Menschen mit bestimmten Risiken mit HIV infizieren. Zu den üblichen Infektionsrisiken zählen homosexuelle Kontakte unter Männern, intravenöser Drogenmissbrauch, Erhalt einer Bluttransfusion und Leben in einem Endemiegebiet. Personen in Europa, die in heterosexuellen Beziehungen leben, haben ein relativ geringeres Risiko (72), wobei es weltweit gesehen der häufigste Übertragungsweg ist. Die Infektionsrisiken haben sich in den letzten Jahren jedoch deutlich gewandelt. Eine Infektion durch Blutkonserven ist seit 1998 in Deutschland nicht mehr bestätigt. Dies ist der Erfolg wesentlich verbesserter Kontrollen in der Transfusionsmedizin (43). Unsere Analyse bestätigt diese Beobachtung. In Würzburg wurde das höchste Infektionsrisiko durch homosexuelle Kontakte (38,2%) und intravenösem Drogena-

busus (29,4%) beobachtet. Insgesamt hat sich jedoch auch das Risikobewusstsein unter Drogenabhängigen derart verändert, dass die Infektion durch intravenösen Drogenabusus in den letzten 10 Jahren gesunken ist (44).

Was die Zahl homosexueller Patienten betrifft, liegen wir in Würzburg mit 38,2% im Gegensatz zu vergleichbaren Studien etwas unter dem Durchschnitt.

So hatten Clevenbergh et al. (73) einen Anteil von 78% an homosexuellen Patienten. Der Anteil von Patienten, die sich durch intravenöse Drogeneinnahme infizierten, lag dagegen nur bei 10%. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich der regionalen Verteilung zuzuschreiben, wie sie schon bei der Geschlechtsverteilung beschrieben wurde.

Der hohe Anteil an Patienten in dieser Arbeit, die aus Endemiegebieten stammen (12,6%), verdeutlicht eine immer weiter wachsende Gruppe mit diesem Risiko in Europa und die Bedeutung von Migration. In 3. Weltländern liegen nach wie vor weltweit die höchsten Infektionsraten vor (75).

Auffallend ist, dass sich die Patienten heutzutage früher in klinische Behandlung begeben. Die Diagnose in einem frühzeitigen Stadium stellt einen wesentlichen Beitrag in der HIV-Therapie in Industrienationen dar (76, 77). In unserem Patientenkollektiv waren bei der Erstuntersuchung 18,9% im Krankheitsstadium AIDS. Buffet-Janvresse et al. (71) hatten mit 22,3% einen ähnlichen Anteil an behandelten Patienten im Stadium AIDS.

Um die neuesten Therapiemöglichkeiten sicher und effizient nutzen zu können, bedarf es der frühzeitigen Diagnostik einer HIV-Infektion. Im Gegensatz zu der Zeit vor der HAART-Ära hat der HIV-Test heute eine große therapeutische Relevanz. Ein baldiger Therapiebeginn kann das Leben entscheidend verlängern. HIV-Tests zur Diagnose sind in Deutschland von allen Ärzten durchführbar, und werden in der Regel von der Krankenversicherung getragen.

Zur frühzeitigen Untersuchung und dem daraus resultierenden frühen Therapiebeginn trägt in Würzburg sicher noch bei, dass der Großteil der behandelten Patienten homosexuelle Männer oder Patienten mit intravenösem Drogenmissbrauch waren. Delpierre et al. (72) untersuchten in ihrer Studie die Risikoverhalten, bei denen in der Regel späte Diagnosen einer HIV-Infektion gestellt werden. Es wurde nachgewiesen, dass in der Regel homosexuelle Männer und Patienten mit intravenösem Drogenmissbrauch früher zu Vorsorgeuntersuchungen gehen als heterosexuelle Patienten.

## 5.2 Hochaktive antiretrovirale Therapie

Seit ihrer Einführung Mitte der 90er Jahre haben sich hochaktive antiretrovirale Therapien (HAART) als Eckpfeiler der HIV- und AIDS-Therapie entwickelt. Sie konnten die Inzidenz und Mortalität von AIDS entscheidend reduzieren (78).

Die Indikation für eine antiretrovirale Therapie beruht auf drei Grundprinzipien: auf der Klinik, der CD4-Zellzahl und der Viruslast. Je niedriger die CD4-Zellzahl, desto höher ist das AIDS-Risiko und desto schneller sollte eine HAART begonnen werden (98).

Dabei sollte eine Primärtherapie heute immer eine 3-fach Kombination beinhalten, die in der Regel aus zwei Wirkstoffklassen besteht. In dieser Studie wurden 74 (38,1%) der therapierten Patienten mit einer PI basierten Therapie und 57 (29,4%) mit einer NNRTI basierten Therapie behandelt. Diese Primärtherapien müssen innerhalb von 3-6 Monaten die Viruslast unter die Nachweisgrenze senken (12). Mehrere HIV Behandlungsrichtlinien empfehlen folgende initiale antiretrovirale Therapiekonzepte: Efavirenz (EFV) kombiniert mit Zidovudine (ZDV) oder Tenofovir (TDF) plus Lamivudine (3TC) oder Emtricitabine (FTC) (79, 80, 81).

Bei Auswertung der verordneten Therapieregime war ersichtlich, dass 75% der Therapien aus 3-fach Kombinationen bestanden. Die zwei häufigsten Dreierkombinationen enthielten AZT+ABC+3TC und AZT+3TC+EFV. In unserem Patientenkollektiv wurden zwischen Juli und September 2004 keine Monotherapien verabreicht.

In Würzburg wurden 35 Patienten (18,3%) mit einer Kombination aus 2 NRTI's und einem Proteasehemmer behandelt. Diese Therapieform konnte bereits eine Effizienz in der Senkung der Viruslast nach 4 Monaten in 75% der Fälle erzielen (73).

In der Literatur werden zahlreiche andere Regimekombinationen bis hin zu Monotherapien mit dem Integrase-Hemmer MK-0518 (Raltegravir/ Altegravir) (83) beschrieben. Pozniak et al. (70) wollten in einer 96 Wochen andauernden Studie zeigen, dass die Kombination von TDF+FTC+EFV im Vergleich zur Medikation mit ZDV+3TC+EFV ähnliche Erfolge brachte. Jedoch war unter der Medikation von TDF+FTC+EFV ein signifikant höherer Anstieg der CD4+-Zellzahl zu erkennen. In der LOPSAQ-Studie von Staszewski et al. (67) wurden 128 Patienten über 48 Wochen mit einem geboosteten zweifachen Proteaseinhibitor (LPV+RTV) in Kombination mit Saquinavir behandelt. Keine in der Literatur beschriebene, von den Dreierkombinationen abweichende Thera-

pie, konnte signifikant bessere Ergebnisse liefern.

Die Effizienz der hochaktiven antiretroviralen Therapien wird auch in dieser Studie ersichtlich. Bei 76% (148/194) der behandelten Patienten konnte eine Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze erreicht werden.

Es konnten zudem Erhöhungen der CD4-Zellzahlen erreicht werden. Bei 91% der Patienten lag die CD4-Zellzahl über dem kritischen Wert von 200 Lymphozyten/Mikroliter.

Langfristige therapeutische Optionen für Patienten, die bereits behandelt wurden, sind begrenzt. Beim Übergang zu weiteren antiretroviralen Regimen häufen sich Therapien, die fehlschlagen (84, 85, 86, 87). Ein weiterer erschwerender Faktor ist, dass Regime, die auf Proteaseinhibitoren basieren, gewöhnlich mit metabolischen Abweichungen wie Dyslipidämien, Lipodystrophie-Syndrom und Insulinresistenz einhergehen (88, 89, 90), was auf lange Sicht bei HIV-infizierten Patienten zur Erhöhung der kardiovaskulären Risikofaktoren führen könnte (91, 92, 93, 94).

Kommt es zu einem Wechsel der verabreichten Medikamente, werden dem Patienten meist neue Medikamente verordnet, die er bisher nicht in vorherigen Therapieschemata eingenommen hatte (45). Besonders, wenn es zu einem Anstieg der Viruslast gekommen ist, kann man auf eine Resistenzentwicklung der Virusstämme auf bestimmte Substanzen schließen (46).

Von den 238 untersuchten Patienten hatten 60% eine frühere Therapie mit anderen Kombinationen erhalten. Davon hatten 66 Patienten Nebenwirkungen als primären Grund für den Therapiewechsel angegeben, in 10,4% der Fälle kam es zur Resistenzbildung. Bei dem Großteil unserer Patienten (65,13%) wurden die Therapien ein bis dreimal umgestellt. Vor allem bei diesen Patienten, die bereits unter Medikation standen, stellt die Behandlung eine Herausforderung dar. Dies verdeutlicht auch unser Ergebnis, dass die Hälfte der Patienten, deren Viruslast über der Nachweisgrenze liegt, früher schon eine Therapie erhalten hat. Bei fast 40% dieser Patienten kann man eine vollständige Virussuppression erreichen, indem man eine Genotyp abgestimmte Therapie wählt (95). Aus diesem Grund wurden neue antiretrovirale Medikamente notwendig, die effektiver gegen resistente Viren wirken. In der Literatur wird hierfür Amprenavir (APV) empfohlen, dass sowohl bei nicht vorbehandelten HIV-infizierten Patienten (96) als auch bei therapieerfahrenen Patienten effektiv ist (97).

Bei fortschreitender Forschung werden ständig neue antiretrovirale Wirkstoffe entwi-

ckelt, woraus sich immer wieder neue Therapiemöglichkeiten ergeben. Diese müssen jedoch in jedem Fall in Langzeitstudien auf Therapieerfolg und Nebenwirkungen getestet werden. Durch die immer neuen Medikamente ergeben sich nach Ausschluss mancher Therapiekombinationen aufgrund von Kreuzresistenzen, viele neue Kombinationsmöglichkeiten. Die Mutationsfreudigkeit des Virus und die daraus resultierenden Resistenzen schränken die Behandlung der HIV-Infektion aber wieder ein.

Die Entwicklung resistenter Virusvarianten ist eine der Hauptursachen für das Versagen einer HAART. Bei Resistenzbildung gegen mehrere Medikamentenklassen ist die Auswahl der möglichen Therapieregime deutlich eingeschränkt. Zudem ist der Erfolg von Folgetherapien deutlich eingeschränkt. Das Auftreten resistenter Varianten ist bedingt durch den hohen Turnover von HIV, bei dem täglich ca. 10 Milliarden neue Viruspartikel entstehen (99).

Bei 43 der 238 Patienten unseres Kollektivs waren im Verlauf der Erkrankung Resistenztests durchgeführt worden. Bei 76,7% lag eine Mutation der reversen Transkriptase vor. Am häufigsten wurde dabei Leucin (49%) an der Aminosäure-Position des Wildtyps L 63 durch Prolin ersetzt. Lediglich bei 10 Patienten konnten keine Mutationen festgestellt werden.

Die Prävalenz vorhandener Mutationen ist regional sehr unterschiedlich und ihre klinische Relevanz derzeit noch nicht vollständig geklärt. In einigen prospektiven, kontrollierten Studien konnte belegt werden, dass die Resistenzbestimmung vor einer Therapieumstellung durchaus klinische Relevanz besitzt (100, 101). Bei Patienten, bei denen Informationen vor Therapieumstellung über vorhandene Resistenzen bekannt waren, konnten deutlichere Viruslastsenkungen erzielt werden als bei Patienten ohne Kenntnis der Resistenzlage.

Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen während einer antiretroviralen Therapie stellen häufig ein Problem dar. Sie machen die Behandlung der HIV-Infektion zu einer Gratwanderung zwischen optimalem Nutzen mit möglichst langer HIV-Suppression und der Toxizität der Substanzen. Lipodystrophe Veränderungen im Rahmen des Lipodystrophie-Syndroms werden in einer prospektiven Studie mit 17% angegeben (102). Am häufigsten tritt es bei Patienten auf, die mit Proteasehemmern behandelt wurden, kann aber auch unter allen Medikamentenkombinationen auftreten. Das Risiko für lipodystrophe Veränderungen steigt mit der Dauer der Therapie, mit dem Al-

ter der Patienten und dem Ausmaß des Immundefekts. Häufig liegen komplexe metabolische Veränderungen vor. Dazu gehören hepatische Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie und niedriges HDL.

Patienten unseres Kollektivs, die das NRTI Didanosin oder den PI Lopinavir verordnet bekamen, zeigten signifikante Hyperglyzeridämien im Gegensatz zu Patienten, die andere Medikamente erhielten. Der Anteil dieser Patienten beträgt 12,4% unter Therapie mit Didanosin und 23,3% bei Lopinavir therapierten Patienten. Der hohe Anteil an Patienten mit erhöhten Fettwerten nach der Einnahme des Proteaseinhibitors Lopinavir kann zum einem mit der genannten stärkeren Unverträglichkeit von LPV gegenüber den meisten anderen PI's oder der längeren Dauer der Therapie zusammenhängen.

### **5.3 Klinische Effekte der antiretroviralen Therapie**

Das wichtigste Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist, das Leben der Patienten bei möglichst guter Gesundheit und hoher Lebensqualität zu verlängern. Therapieerfolg und Therapieversagen lassen sich durch virologische, immunologische und klinische Kriterien beurteilen. Die Viruslast ist der wichtigste Parameter zur Beurteilung der antiretroviralen Therapie. Aus der Beurteilung der virologischen Verbesserung folgen die immunologischen und klinischen Therapieerfolge oder gegebenenfalls Therapieversagen.

Die Einnahme der Medikamente soll in erster Linie zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen (54). Diese Verbesserung dient den Patienten als weitere Motivation, die antiretrovirale Therapie konsequent weiterzuführen (55, 56). Der Erfolg einer antiretroviralen Therapie ist daher grundsätzlich von einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme abhängig (103). Da, wie auch bei einer Antibiotika-Therapie, ein konstanter Spiegel des Wirkstoffes notwendig ist, darf dieser durch unregelmäßige Einnahme nicht absinken (49). Gründe für das Nichteinhalten sind vielfältig und meist komplex. Dazu zählen Medikamentenmissbrauch, Regimekomplexität, fehlendes Vertrauen in den Erfolg einer Therapie und unerwünschte Nebenwirkungen. Oft ist das Selbstwertgefühl der Patienten im sozialen Umfeld beträchtlich reduziert, was auch zu Depressionen oder Non-Akzeptanz in der Gesellschaft führen kann. Die Betroffenen leiden dann unter Zukunftsängsten, die den beruflichen und den privaten Bereich betreffen. Der somit sehr einflussrei-

che Faktor auf den Erfolg einer Therapie, die Einhaltung der Medikamenteneinnahme, wurde in zahlreichen Studien untersucht und die klinischen Effekte bei strikter Einhaltung herausgearbeitet. Es steht fest, dass die kontinuierliche Einnahme antiretroviraler Medikamente die biologischen Ergebnisse hinsichtlich virologischer und immunologischer Effizienz (104, 105, 105) wie auch klinischer Ergebnisse in Bezug auf Lebensqualität, HIV-Progression, Krankenhausaufenthalte und Sterberate entscheidend beeinflusst (107, 108, 109). Das positive Ergebnis unserer Studie ist demnach unter anderem der kontinuierlichen, konsequenten Patientenbetreuung in der Würzburger Klinik zu verdanken. Es wurden lediglich 13 Therapieabbrüche oder Änderungen auf Grund fehlender Compliance registriert.

Viele opportunistische Infektionen sind in der HAART-Ära selten geworden. Manche Erkrankungen sind heute bis zu zehnmal seltener als in der Prä-HAART-Ära (110). Dies gilt insbesondere für Infektionen, die mit massiver Immunschwäche assoziiert sind, wie die Cytomegalie-Virusinfektionen und die atypischen Mykobakterien. Antiretrovirale Therapien haben jedoch nicht nur die Inzidenz opportunistischer Erkrankungen gesenkt, sondern sie haben auch den Verlauf der opportunistischen Infektionen verändert. Die Überlebenszeiten nach der Diagnose AIDS, die früher im Durchschnitt zwei bis drei Jahre betrug, konnten deutlich verlängert werden (111).

In Würzburg hatten 19,3% der im Untersuchungszeitraum betreuten Patienten eine opportunistische Infektion. Die CMV-Infektion lag mit 3,36% in Würzburg bei den opportunistischen Infektionen nicht sonderlich hoch. Die höchste Inzidenz hatten in der Gruppe der Patienten der CDC-Klassifikation C die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (8,82%) und in der Klasse B der Herpes Zoster mit 9,66%.

Hepatitis B und C Koinfektionen hatten in dieser Studie 26,4% der Patienten. Bei Patienten mit Hepatitis C Koinfektion waren die GOT-Werte (60,2 U/l) und GPT-Werte (65,2 U/l) gegenüber dem restlichen Kollektiv doppelt so hoch. Durch den gemeinsamen Übertragungsweg sind Doppelinfektionen mit HIV und dem Hepatitis C Virus (HCV) häufig. Zum Beispiel betrug in der Euro-SIDA-Kohorte, die 3048 HIV-infizierte Patienten umfasste, der Gesamtanteil 33%, unter Drogenabhängigen mit intravenöser Gabe jedoch 75% an Patienten mit Doppelinfektion (112). Die Einführung der HAART in der Therapie HIV-infizierter Patienten brachte eine Senkung der Sterberate und eine Verbesserung der Lebenserwartung mit sich, während das Problem der chronischen He-

patitis bei diesen Patienten einen Höhepunkt erreichte (113). Eine HIV-Infektion beeinflusst den Verlauf einer HCV-Infektion in dem Maße, dass die Immunschwäche kombiniert mit dem HI-Virus die HCV-Infektion zu beschleunigen scheint (114).

In unserer Studie lag die Infektionsrate von HCV mit 21,8% signifikant unter dem Ergebnis der Euro-SIDA-Studie, während der Anteil dieser Patienten, die sich durch intravenösen Drogenmissbrauch infiziert haben, anteilmäßig mit 53% durchaus vergleichbar ist. Somit werden die Aussagen der Literatur durch unsere Studie bestätigt.

## 6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden von Juli bis September 2004 238 HIV-Patienten in der Infektionsambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg untersucht. Es fanden sich im untersuchten Patientenkollektiv die bekannten HIV-Infektionsrisiken (homosexuelle Kontakte; intravenöser Drogenabusus; Bluttransfusion; Leben in einem Endemiegebiet; heterosexuelle Kontakte). In Deutschland und auch in Würzburg lag das höchste Infektionsrisiko bei homosexuellen Männern (38%) und Drogenabhängigen Personen (30%).

Der Großteil der Patienten unseres Kollektivs (75%) erhielt als antiretrovirale Therapie eine Dreifachkombination. Die zwei häufigsten Kombinationen waren AZT + ABC + 3TC und AZT + 3TC + EFV. 74 (38,1%) der therapierten Patienten wurden mit einer PI-basierten Therapie und 57 (29,4%) mit einer NNRTI-basierten Therapie behandelt. In Würzburg wurde von Juli bis September 2004 keine Monotherapie verabreicht. Bei 60% der 238 Patienten war eine antiretrovirale Therapie mit verschiedenen Medikamentenkombinationen vorausgegangen.

Durch die Therapie konnte in 76,7% der Fälle eine Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze erreicht werden. Diese klinischen Erfolge bestätigen den Nutzen einer antiretroviralen Therapie. Somit sind die neuen Möglichkeiten der Behandlung einer HIV-Infektion Meilensteine für die Forschung und nicht zuletzt für die betroffenen Patienten, die somit neue Perspektiven erhalten.

Zum Erfolg einer hochaktiven antiretroviralen Therapie trug im Wesentlichen die regelmäßige Einnahme der Therapieregime bei. Im Würzburger Patientenkollektiv gab es lediglich 13 Therapieabbrüche auf Grund mangelnder Compliance. Die geringe Abbruchrate auf Grund von Nebenwirkungen und die allgemein gute Compliance zeigen eine generell gute Verträglichkeit der Therapien und eine gute Patientenführung.

Wenn man die Ergebnisse dieser Arbeit und die Studienergebnisse aus der Literatur betrachtet, erkennt man, dass die antiretrovirale Therapie in den vergangenen Jahren be-

deutende Fortschritte gemacht hat und HIV-infizierten Patienten neue Therapieoptionen ermöglicht werden können.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1: Montagnier L., Barre-Sinoussi F., Chermann JC., et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 20 May 1983; 220(4599): 868-871.
- 2: Dalgeish AG, Beverly PCL, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor to the AIDS retrovirus. *Nature* 1984; 312:763-66
- 3: Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double- blind controlled trial comparing combinations of AZT plus ddI in HIV- infected individuals. *Lancet* 1996; 348:283-91
- 4: Kuritzkes DR, Marschner IC, Johnson VA, et al. A randomized, double- blind, placebo-controlled trial of 3TC in combination with ZDV, d4T or ddI in treatment naive patients. 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998
- 5: Carpenter, C.C.J., Fischl, MA., Hammer, S.M., et al.: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel, *JAMA* 280 (1998), 78-86
- 6: McCreedy, B., Borroto- Esoda, K., Harris, J., Klish, C., Fang, L. and Miralles, D.: Genotypic and phenotypic analysis of HIV-1 from patients receiving combination therapy containing two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and the non-NRTI, emvirine (MKC-442), *Antiviral Ther.* 4 (suppl.1) 1999 (Abstract 13), 9
- 7: Potts, K.E., Fujiwara, T., Sato, A., et al.: Antiviral activity and resistance profile of AG1549, a novel NNRTI. In: 6<sup>th</sup> Conferences on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Jan. 31- Feb. 4, 1999 (Abstract 12)
- 9: Deutsche AIDS-Gesellschaft, Robert-Koch-Institut. Richtlinien zum Einsatz antiretroviraler Substanzen bei HIV-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen.
- 10: 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/NFV in anti-retroviral naive patients. 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1998 (Abstract 8).

- 11: HIV und AIDS: Ein Leitfaden, 4. Auflage 2001 S.12-13
- 12: Hoffmann – Kamps, HIV.NET 2003, Teil 2
- 13: Cameron DW, Japour AJ, XU Y, et al. Ritonavir and Saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS* 1999, 13:213-24
- 14: Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4+ cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Eng J Med* 1997, 337:725-33
- 15: Buchbinder SP, Katz M, Hessel N et al. (1994) Long-term HIV infection without immunologic progression. *AIDS* 8(8):1123-8
- 16: Potthoff A; Brockmeyer NH, Stand der HIV-Infektion 2005, *Herz*; VOL: 30(6); p. 451-7/200509
- 17: Heiken H.; Stoll M.; Tillmann HL.; *MMW Fortschritte der Medizin*; VOL: 144 Suppl 1; p.51-5 / 20020409
- 18: Animal models for HIV infection and AIDS: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1988; 66(5):561-74.
- 19: Interactions of HIV-1 and HIV-2 envelope glycoproteins with sulphated polysaccharides and mannose-6-phosphate. *Glycobiology.* 1994; 4(1):13-21.
- 20: Characterization of HIV-1 integrase N-terminal mutant viruses. *Virology.*2006.
- 21: Replication of chimeric human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) containing HIV-2 integrase (IN): naturally selected mutations in IN augment DNA synthesis. *J Virol.* 2003; 77(20):11050-9.
- 22: Policy for prevention of oral manifestations in HIV/AIDS: the approach of the WHO Global Oral Health Program. *Adv Dent Res.* 2006; 19(1):17-20.
- 23: Changes in symptoms and health-related quality of life in a nationally representative sample of adults in treatment for HIV. *Qual Life Res.* 2006; 15(6):951-8.
- 24: HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. *Lancet.* 2006; 368(9534):489-504.

- 25: Environmental and social influences on emerging infectious diseases: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol sci.* 2004; 359(1447):1049-58.
- 26: A unified concept of HIV latency. *Expert Opin Biol Ther.* 2006; 6(11): 1135-49.
- 27: Kinloch-de Loes S, Hirschel BJ, Hoehn B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 333:408-13.
- 28: Vella S, Ricciardulli D, Palmisano L. Recent advances in the management of HIV-infection. *AIDS Hum Retrovir* 1997; 15 (Suppl.1): S. 86-91.
- 29: Staprans SI, Feinberg MB. Natural history and immunopathogenesis of HIV-1 disease. In: Sande MA, Volberding PA: *The medical management of AIDS*. Philadelphia: Saunders, 1997, S.29-55.
- 30: A review of vaccine research and development: the human immunodeficiency virus (HIV). *Vaccine.* 2006; 24(19):4062-81.
- 31: Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor options: a re-examination of the class. *Top HIV Med.* 2006; 14(4):140-3.
- 32: New nucleoside/nucleotide backbone options: a review of recent studies. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 37 Suppl 1:S21-9.
- 33: Mechanisms of genotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Environ Mol Mutagen.* 2006.
- 34: HIV-1 RT nonnucleoside inhibitors and their interaction with RT for antiviral drug development. *Infect Disord Drug Targets.* 2006; 6(4):391-413.
- 35: Antiretroviral therapy for prevention of mother-to-child HIV transmission: focus on single dose nevirapine. *Clin Drug Investig.* 2006; 26(11):611-27.
- 36: Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated hiv-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307
- 37: Molecular Mechanisms of HIV Protease Inhibitor-Induced Endothelial Dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 44(5):493-9

- 38: Tipranavir: new drug. HIV protease inhibitor. A last resort. *Prescrire Int.* 2006 Dec; 15(86):217-9
- 39: „You’re awfully old to have this disease“: experiences of stigma and ageism in adults 50 years and older living with HIV/AIDS. *Gerontologist.* 2006 Dec; 46(6): 781-90
- 40: Reduced aerobic capacity and physical functioning in older HIV-infected men. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006; 22(11):1113-21
- 41: Treatment perceptions and attitudes of older human immunodeficiency virus-infected adults. *Res Social Adm Pharm.* 2005; 1(1):60-76
- 42: Determinants of progression to AIDS or death after HIV diagnosis, United States, 1996 to 2001. *Ann Epidemiol.* 2006; 16(11):824-33
- 43: Seroprevalence of HIV infection in patients with history of multiple blood transfusions. *Indian J Pathol Microbiol.* 2006; 49(4):633-4
- 44: Procedure of Look Back (pursuant to 19 Transfusion Law). At the 62nd meeting of the Work Group Blood on June 14, 2006 the following vote (V 34) was passed. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2006; 49(9): 940-57.
- 45: Prevalence and evolution of drug resistance HIV-1 variants in Henan, China. *Cell Res.* 2005; 15(11-12):843-9.
- 46: Antiretroviral therapy in the treatment-experienced patient. *AIDS Read.* 1999; 9(4): 284-91.
- 47: Protease inhibitors: resistance, resistance, resistance. *GMHC Treat Issues.* 1997 Feb; 11(2):5-10
- 48: Multiple concurrent reverse transcriptase and protease mutations and multidrug resistance of HIV-1 isolates from heavily treated patients. *Ann Intern Med.* 1998 1; 128(11):906-11.
- 49: Substitution with lopinavir/ritonavir improves patient-reported outcomes including quality of life in patients who were intolerant to their antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials.* 2006; 7(6):291-308.

- 50: Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-infection. *Drugs*. 2003; 63(8):769-802.
- 51: Comparison of Atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(10): 1683-92.
- 52: Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following antiretroviral treatment. *Parasite Immunol*. 2006; 28(11): 625-33.
- 53: Therapy Insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2(10): 557-65.
- 54: Expanding research on the role of alcohol consumption and related risks in the prevention and treatment of HIV/AIDS. *Subst Use Misuse*. 2006; 41(10-12): 1465-507.
- 55: Becoming adherent: experiences of persons living with HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2000; 17(3): 47-54.
- 56: Quality of life and its correlates in HIV/AIDS male outpatients receiving highly active antiretroviral therapy in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004; 58(5): 501-6.
- 57: modifiziert nach: HIV-Arbeitskreis Rhein-Main-Neckar und Deutsche AIDS-Hilfe Berlin. HIV und AIDS – Ein Leitfadens für Ärzte, Helfer und Betroffene, 1997
- 58: Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al.: Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126:946-54
- 59: Cameron DW, Health-Chiozzi M, Danner S, et al.: Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351:543-9
- 60: 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. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997 ; 337:725-33

- 61: Patella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al.: Declining morbidity and mortality among patients with advanced immunodeficiency virus infection. HIV Outpatients Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60
- 62: Egger M, May M, Chene G, Philips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, Dármininio, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg SS, Sabin CA, Gill MG, Salzberger B, Sterne JA: Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29
- 63: Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al.: Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long term response to therapy. *AIDS* 1998; 12:p1619-24
- 64: Kempf DJ, 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-F14
- 65: Williams I, Asboe D, Babiker A, Goodall R, Hooker M, et al.: A virological benefit from an induction/maintenance strategy compared with a standard 3-drug regimen in antiretroviral naive patients: the FORTE trial. 11th CROI, San Francisco 2004
- 66: Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT, et al.: Comparison of four drug regimes and pairs of sequential three-drug regimes as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349:2304-15
- 67: Schlomo Staszewski, Errol Babacan, Christoph Stephan, et al. The LOPSAQ study: 48 week analysis of a boosted double protease inhibitor regimen containing lopinavir/ritonavir plus saquinavir without additional antiretroviral therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006, 58, 1024-1030
- 68: Sharon B. Mannheimer, MD, Edward Morse, PhD, John P. Matts, PhD, et al. Sustained benefit from a long-term antiretroviral adherence intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:S41-S47
- 69: Honghu Liu, PhD, Loren G. Miller, MD, Ron D. Hays, et al. A practical method to calibrate self-reported adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:S104-S112
- 70: Anton L. Pozniak, MD, Joel E. Gallant, MD, Edwin DeJesus, MD, et al. Tenofovir

- Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz versus Fixed-Dose Zidovudine/Lamivudine and Efavirenz in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:535-540
- 71: Claudine Buffet-Janvresse, Helene Peigue-Lafeuille, Jacques Benichou, et al. HIV and HCV Co-Infection: Situation at six French University Hospitals in the year 2000. *J. Med. Virol.* 2003; 69:7-17
- 72: Cyrille Delpierre, Ph.D., Lise Cuzin, M.D., Valerie Luwers-Cances, M.D., et al. High-Risk Groups for Late Diagnosis of HIV Infection: A Need for Rethinking Testing Policy in the General Population. *AIDS Patient Care and STDs* 2006, Vol. 20, Number 12
- 73: P Clevenbergh, R Boulme, M Kirstetter, et al. Efficacy, safety and predictive factors of virological success of a boosted amprenavir-based salvage regimen in heavily antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients. *British HIV Association HIV Medicine* 2004; 5:284-288
- 74: Rony Zachariah, Margaret Fitzgerald, Moses Massaquoi, et al. Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi. *AIDS* 2006; 20:2355-2360
- 75: Ministry of Health and Population. National AIDS Commission of Malawi. National Estimate of HIV/AIDS in Malawi. October 2003. Lilongwe, Malawi: Ministry of Health and Population .
- 76: Levi J. Ensuring timely access to care for people with HIV infection: A public health imperative. *Am J Public Health* 2002, 92: 339-340
- 77: Sullivan A, Curtis H, Sabin C, Johnson M. Newly diagnosed HIV infections: review in UK and Ireland. *BML* 2005, 330: 1301-1302
- 78: Palella FJ Jr Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Out-patient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338: 853-860
- 79: Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society - USA Panel. *JAMA.* 2006; 196:827-843
- 80: US Department of Health and Human Services Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Available at: <http://AIDSinfo.nih.gov>. Accessed Oc-

tober6, 2006.

- 81: Gazzard B. Writing Committee British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2005; (Suppl 2):1-6
- 82: Benjamin Jacobs, B.S., Nancy Neil, Ph.D., David M.Aboulafia, M.D.. Retrospective analysis of suspending HAART in selected patients with controlled HIV replication. *AIDS Patient Care and STDs* 2005; Vol. 19, Number 7
- 83: Martin Markowitz, MD, Javier O. Morales-Ramirez, MD, Bach-Yen Nguyen, MD, et al. Antiretroviral activity, Pharmacokinetics, and Tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 Integrase, Dosed As Monotherapy for 10 days in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:509-515
- 84: Gallant JE. Approach to the treatment-experienced patient. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005; 2:83-89
- 85: Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (updated April 7,2005) August 12, 2005
- 86: Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schlechter M, Carpenter CC, et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004; 292:251-265
- 87: Mellors J, Montaner J. Salvage therapy for HIV-1 infection-the challenge grows. *Lancet* 2000; 355:1435
- 88: Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N,et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:130-139
- 89: Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-F58
- 90: Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-2099

- 91: Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D, and the Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-2486
- 92: Juette A, Salzberger B, Franzen C, Roemer K, Diehl V, Faetkenheuer G. Increased morbidity from severe coronary heart disease in HIV-patients receiving protease inhibitors. Sixth Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, January-February 1999. <http://www.retroconference.org/99/abstracts/656.htm>. Accessed July 23,2004
- 93: Iloeje U, Yuan Y, Tuomari A, Litalien G, Mauskopf J, Moore R. Protease inhibitors may increase risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. Tenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 2003 ( poster 746)
- 94: Holmberg Sd, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al., and the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747-1748
- 95: Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L et al. for the Narval Trial Group. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 2002; 16:727-736
- 96: Goodgame JC, Pottage JC Jr, Jablonowski H et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-infected antiretroviral-naive adults. Amprenavir PROAB3001 International Study Team. *Antivir Ther* 2000; 5:215-225
- 97: Falloon J, Ait-Khaled M, Thomas DA et al. for the CNA2007 Study Team. HIV-1 genotype and phenotype correlate with virological response to abacavir, amprenavir and efavirenz in treatment-experienced patients. *AIDS* 2002; 16:387-396
- 98 : Lyles RH, Munoz a, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000; 181:872-880
- 99: Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-1586
- 100 : Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1

- therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999, 353: 2195-99
- 101: Cohen C, Kessler H, Hunt S, et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: final analysis of a randomised trial (VIRA 3001). *Antiviral Ther* 2000, 5(Supl 3):67. Abstract 84
- 102: John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001, 6:9-20
- 103: Knobel H, Carmona A, Grau S, et al. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 1998; 158:1953
- 104: Mannheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1115-1121
- 105: Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-reported and electronic monitoring. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:1417-1423
- 106: Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS.* 2000; 14:357-366
- 107: Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, et al. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care.* 2005; 17:10-22
- 108: Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS.* 2001; 15:1181-1183
- 109: Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 30: 105-110
- 110 : Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11:1731-8
- 111: Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998; 351:228-230
- 112: Soriano V, Kirk O, Antunes F. The influence of hepatitis C on the prognosis of HIV: the EuroSIDA Study. *AIDS* 2000; 13:539-546
- 113: Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, et al. Treatment with ind-

inavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337:734-739

114: Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999; 179:1254-1258

115: Becker S, Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S49-55



## **Danksagung**

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

Herrn Prof. Dr. med. H. Klinker gilt mein Dank für die Überlassung des Themas. Seine jederzeit freundliche Unterstützung habe ich sehr geschätzt.

Herrn Prof. Dr. med. A. Rethwilm danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Frau Dr. I. Haubitz möchte ich besonders für ihre Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung und Hilfsbereitschaft in allen Fragen hinsichtlich der elektronischen Datenverarbeitung danken.

Herrn Dr. A. Mikhail möchte ich für seine vielen Ratschläge und seine Unterstützung danken.

Meinen Eltern möchte ich ganz herzlich für die jederzeit großzügige Unterstützung danken, sowie meiner Schwester Antonia und meinem Bruder Michael.

Allen meinen Freunden danke ich für die Unterstützung.



## **Lebenslauf**

- Persönliche Daten:** Dominik Sebastian Zirbs  
geboren am 01.04.1979 in München
- Eltern:** Dr. Dr. Sylvia Zirbs, Zahnärztin  
Dr. Wilfried Zirbs, Zahnarzt
- Geschwister:** Antonia Zirbs, 27, Zahnärztin  
Michael Zirbs, 26, cand. med. im praktischen Jahr
- Schulbildung:** 1985-1989 Grundschule Achern  
1989-1998 Gymnasium Lender Sasbach
- Grundwehrdienst:** 1998-1999 Marine in Kiel und Wilhelmshaven
- Auslandsaufenthalte:** 1996 4 Monate Marlborough College, Wiltshire, England  
1999-2000 Stationsleiter Wassersport im Sofitel, Ägypten
- Studium:** 2000-2005 Studium der Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- Assistenzzeit:** Dezember 2005 – Mai 2006 Praxis Dr. Zirbs, Achern  
Juni 2006 – November 2006 Praxis Dr. Saneke, Wiesbaden  
Januar 2007 – ca. Ende 2008 Praxis Dr. Müller, Würzburg
- Promotion:** Seit 2004 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg, Abteilung für Infektionskrankheiten, Thema: Untersuchungen zur Effizienz einer hochaktiven antiretroviralen Therapie bei Patienten mit HIV- Infektion

Würzburg, Februar 2008

*Dominik Zirbs*

