

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich Heine
Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. D. Häussinger

Die Klinik der HIV-Infektion: Eine Analyse der RESINA-Kohorte

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Jetske Merel Emmelkamp

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: PD Dr. Oette

Korreferent: Prof. Dr. Adams

Voor Jarne en Elin

Abstract

Die Klinik der HIV-Infektion: Eine Analyse der RESINA-Kohorte

Einleitung:

Für Deutschland liegen nur wenige Daten zur Klinik der HIV-Infektion bei eingetretenem Immundefekt vor. Durch das Konzept der Datensammlung in der RESINA-Studie (primary drug **RESI**stance in treatment **NA**ive HIV-infected patients) ergibt sich ein Bild der Gesundheitssituation von HIV-Patienten im deutschen Bundesland Nordrhein-Westfalen kurz vor dem antiretroviralen Therapiebeginn.

Methoden:

Das Auftreten HIV-assoziiierter Diagnosen in dieser Patientenkohorte (Zeitabschnitt 2000-2004) wurde verschiedenen Patientensubgruppen gegenübergestellt, um eine mögliche Assoziation zwischen diesen Erkrankungen und Patientengebundenen Faktoren zu erforschen.

Ergebnisse:

Die orale Candidose, die Soorösophagitis, der Herpes zoster, die Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PcP) und das Wasting Syndrom waren die fünf häufigsten HIV-assoziierten Diagnosen in der analysierten Patientenkohorte. Es zeigte sich ein Trend zum vermehrten Auftreten der Soorösophagitis bei älteren Patienten, bei Patienten mit einem HIV-Subtyp B sowie konsekutiv auch bei Kaukasiern, deutschen Patienten und homosexuellen HIV-Patienten. Eine orale Candidose trat signifikant häufiger bei älteren Patienten auf. Das Risiko, an einer PcP zu erkranken war erhöht für homosexuelle als auch für männliche HIV-Patienten. In der multivariaten Analyse konnte die Signifikanz für die erhöhte Inzidenz einer Soorösophagitis bei Patienten mit einem Subtyp B und bei älteren Patienten bestätigt werden. Des Weiteren zeigte sich ein hoch signifikantes Risiko, bei einer CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ an einer dieser opportunistischen Infektionen zu erkranken. Der Nachweis einer primären HIV-Resistenz war in der uni-, jedoch nicht in der multivariaten Analyse von Bedeutung

Schlussfolgerungen:

Die Ergebnisse können von praktischem Nutzen im prophylaktischen Bereich der HIV-Medizin sein und unterstreichen den Stellenwert der resistenztestgerechten antiretroviralen Primärtherapie. Ein Bias durch den Einfluss der epidemiologischen Zusammensetzung dieser Kohorte auf die Rangliste der HIV-assoziierten Diagnosen konnte nicht ausgeschlossen werden.

Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Einleitung	10
1.1 Die HIV-Infektion	10
1.2 Natürlicher Verlauf der Erkrankung.....	12
1.3 Opportunistische Infektionen	13
1.4 Häufige HIV-assoziierte Diagnosen in der RESINA-Kohorte 2000-2004	17
1.4.1 Orale Candidose	17
1.4.2 Herpes zoster.....	17
1.4.3 Soorösophagitis	18
1.4.4 Pneumocystis jiroveci Pneumonie (PcP).....	18
1.4.5 Wasting Syndrom.....	19
1.5 Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART).....	19
1.5.1 Therapieziele	22
1.5.2 Therapiebeginn und Therapiedauer.....	22
1.5.3 Verfügbarkeit HAART.....	24
1.6 Resistenzentwicklung.....	24
2 Die RESINA-Studie in Nordrhein-Westfalen.....	25
2.1 Aufbau & Ziele.....	25
2.2 Resistenzlage	26
2.3 Implikationen der Primärresistenz & Stellenwert einer resistenztestgerechten antiretroviralen Primärtherapie	28
3 Methoden.....	29

3.1	Fragestellung	29
3.2	Statistische Analyse.....	30
4	Basischarakteristika in der Patientenkohorte 2000-2004.....	30
4.1	Patientencharakteristika.....	30
4.2	Virologische Basisparameter.....	32
4.3	Diagnosen in der RESINA-Kohorte 2000-2004.....	33
4.3.1	HIV-assoziierte Diagnosen	34
4.3.2	Komorbidität	36
5	Resultate	36
5.1	Auswertung nach Subtyp (Subtyp B versus Subtyp non-B).....	36
5.2	Auswertung nach Resistenzlage	38
5.3	Auswertung nach ethnischer Zugehörigkeit	39
5.4	Auswertung nach Nationalität (Deutsche versus andere Staatsangehörigkeiten)	40
5.5	Auswertung nach Geschlecht	42
5.6	Auswertung nach Alter.....	43
5.7	Auswertung nach Transmissionsmodus	44
5.8	Logistische Regressionsanalyse	45
6	Zusammenfassung & Diskussion	47
6.1	Subtyp, Ethnie, Nationalität	48
6.2	Resistenzlage.....	49
6.3	Alter	49
6.4	Transmissionsmodus	50
6.5	Geschlecht	51
6.6	Multivariate Analyse	51

6.7	Dokumentierte Diagnosen.....	51
6.8	Weitere Literaturrecherche.....	52
6.9	Folgerung	52
7	Tabellenverzeichnis	54
8	Abbildungsverzeichnis	55
9	Literaturverzeichnis	56

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
CDC	Centers for disease control and prevention
CI	Konfidenzintervall
CMV	Zytomegalievirus
CRF	Circulating recombinant form
CRF	Case record form
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Human immunodeficiency virus
HPL	Hochprävalenzländer
HSV	Herpes simplex Virus
IVDA	intravenöser Drogenmissbrauch (intravenous drug abuse)
KS	Kaposi Sarkom
LAD	Lymphadenopathiesyndrom
MDG	Millennium development goals
MSM	homosexueller Geschlechtsverkehr (Men who have sex with men)
MTCT	Mother to child transmission
NNRTI	Nicht nukleosidartige reverse transcriptase Inhibitoren
NRTI	Nukleosidartige reverse transcriptase Inhibitoren
OI	Opportunistische Infektion
PcP	Pneumocystis jiroveci Pneumonie (früher Pneumocystis carinii Pneumonie)

PI	Protease Inhibitoren
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
RESINA	Primary drug resistance in treatment naive HIV-infected patients
TAM	Thymidine analoge Mutation
TBC	Tuberkulose
VZV	Varizella zoster Virus

1 Einleitung

1.1 Die HIV-Infektion

Im Jahr 1981 wird erstmals in der medizinischen Fachliteratur über Patienten mit einer erworbenen Immundefizienz berichtet¹. Die ersten Fallbeschreibungen sind gefolgt von einer raschen weltweiten Ausbreitung dieses Krankheitsbildes. Die Krankheit wird Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) genannt. Später wird als auslösendes Agens das Humane Immunodeficiency Virus (HIV) identifiziert². Die HIV-Infektion führt rasch zu einer alarmierenden Todesrate. Zur Zeit sind durch die HIV-Pandemie weltweit bereits mehr als 41 Millionen Menschen mit HIV infiziert. 2008 lebten 33.4 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion: 31.3 Millionen Erwachsene (davon 15.7 Millionen Frauen) und 2.1 Millionen Kinder unter 15 Jahren. Weltweit wurden 2008 2,7 Millionen Menschen mit dem Virus infiziert. Im gleichen Jahr starben 2 Millionen Menschen an den Folgen von AIDS³.

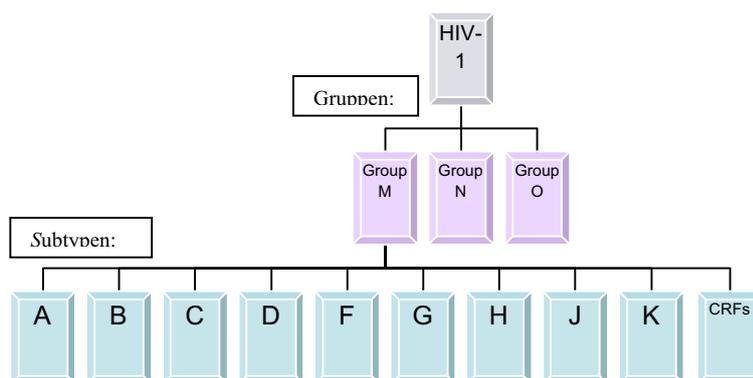
Die Frage nach einer spezifischen Behandlung wurde unerlässlich und bald startete die Entwicklung von Nukleosid-Analoga als erste antiretrovirale Substanzen. Nach weniger als 10 Jahren war mit Zidovudin (AZT) das erste antiretrovirale Medikament zugelassen. In den darauffolgenden 20 Jahren hat sich in der Entwicklung weiterer antiretroviraler Substanzen sehr viel getan. Heutzutage stehen mehr als 20 verschiedene antiretrovirale Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung (siehe auch Kapitel 1.5 HAART).

Trotz vieler Präventionsprogramme und differenzierter Therapiemöglichkeiten ist aktuell jedoch eine weitere Ausbreitung der Infektion zu beobachten, vor allem in den so genannten Ressource-Poor-Countries (Länder Afrikas, Ostasiens und Osteuropas). Im südlichen Afrika beträgt die Prävalenz bei jungen Erwachsenen in mehreren Ländern über 30%. In Deutschland wurden seit Beginn der Epidemie bis Ende 2009 ca. 86.500 Infizierte gezählt. Aktuell leben etwa 67.000 Patienten in Deutschland mit einer HIV-Infektion, davon geschätzt 55.000 Männer, 12.000 Frauen und 200 Kinder⁴. Ungefähr 11.300 Menschen befinden sich im Stadium AIDS. Nach initialem Abfall als Folge der Verfügbarkeit der ersten antiretroviralen Substanzen in den achtziger Jahren steigt die Zahl der Neuinfektionen aktuell wieder an (2000: 1689 Neuinfektionen; 2009: 3000 Neuinfektionen)⁵. Diese Zahlen deuten auf eine Zunahme des sexuellen Risikoverhaltens hin, das sich in ganz Europa beobachten lässt. Diesem Trend nach wird die Prävalenz von HIV-Infektionen in den nächsten Jahren voraussichtlich nicht sinken.

Das HI-Virus wird in verschiedene Typen, Gruppen und Subtypen klassifiziert. Mit über 90% der HIV-infizierten Patienten ist der HIV-Typ-1 die prädominante Form des HI-Virus. HIV-1 lässt sich in die Gruppen M (major), N (rarität) und O (outlier) aufteilen, wobei die Gruppe M epidemiologisch überwiegt. Die Gruppe O findet man vornehmlich in West- und Zentral-Afrika. Die Gruppe N ist selten und wurde ebenfalls bei Patienten aus West-Afrika nachgewiesen. Die Gruppe M lässt sich wiederum in die Subtypen A, B, C, D, F, G, H, J, K sowie in die Rekombinanten oder auch „Circulating Recombinant Forms“ (CRFs) aufgliedern. CRFs sind Mischformen von verschiedenen HIV-Subtypen, die sich in ebenfalls in einem Patienten vorfinden lassen (z.B. CRF A/B). Die Subtypen B und C sind am weitesten verbreitet. Subtyp B überwiegt in den Industriestaaten der westlichen Welt (Europa, Amerika, Japan und Australien). Subtyp C ist hauptsächlich verbreitet im südlichen und östlichen Afrika, in Indien und Nepal. Die übrigen Subtypen finden sich meist in Afrika sowie in Zentral- und Ost-Europa. Es gibt Hinweise auf ein unterschiedliches Fortschreiten der Erkrankung für die verschiedenen Subtypen^{6, 7}.

HIV-2 ist hauptsächlich in West-Afrika verbreitet und scheint eine weniger virulente Variante des Virus zu sein. Die latente Phase vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Ausbruch eines AIDS-Vollbildes ist länger bei Patienten mit HIV-2 als bei Patienten mit HIV-1. Von HIV-2 sind keine Subtypen bekannt.

Abbildung 1: HIV-1 Gruppen und Subtypen



1.2 Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Die HIV-Infektion kann sexuell, parenteral und vertikal übertragen werden. Wie die Daten des Robert-Koch-Instituts zeigen, sind in der westlichen Welt die Infektionen durch ungeschützten, homosexuellen Geschlechtsverkehr am häufigsten (72% der Neuinfektionen in Deutschland 2009), gefolgt von Infektionen aus Ländern mit hoher HIV-Prävalenz (21% der weiblichen HIV-Patientinnen und 2% der männlichen HIV-Patienten in Deutschland 2008), Infektionen durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr (20% der Neuinfektionen in Deutschland 2009) und intravenösem Drogenabusus (8% der Neuinfektionen in Deutschland 2009). Infektionen durch vertikale Transmission und über kontaminierte Blutprodukte sind in den entwickelten Ländern heutzutage nur noch selten (<1% der Neuinfektionen in Deutschland 2009). Nach Übertragung dringt das HI-Virus in die CD4-positiven T-Lymphozyten (T-Helferzellen) ein und verursacht dort durch verschiedene intrazelluläre Mechanismen eine Virusreplikation, was den Zelltod zur Folge hat. Die T-Helferzellen haben eine regulierende Funktion in der zellulären Immunität. Ein gesunder Mensch ohne Immundefekt hat etwa 1000 Helferzellen pro Mikroliter Blut. Bei einer akuten HIV-Infektion kommt es aufgrund der initial hohen Viruslast zu einem vorübergehenden Abfall der CD4-Zellzahl (Abbildung 1). In einem solchen Fall kann der Patient klinisch das Bild eines Serokonversionssyndroms zeigen (dies tritt bei ca. 20% der Patienten auf). Im weiteren Verlauf einer unbehandelten HIV-Infektion wird ein „steady state“ erreicht, wobei es nur zu geringen Veränderungen der Viruslast und der Immunwerte kommt. Dieses Gleichgewicht kann über mehrere Jahre fortbestehen. Nach durchschnittlich 10 Jahren tritt dann jedoch ein beschleunigter Anstieg der Viruslast auf, begleitet von einem weiteren Abfall der Helferzellen, wodurch sich ein manifester Immundefekt entwickelt. In diesem Stadium sind Patienten besonders anfällig für opportunistische Infektionen wie zum Beispiel ein Herpes zoster oder eine orale Candidose („Soor“). Wenn eine solche Erkrankung ausbricht (meist bei einer CD4-Zellzahl < 200/ μ l), ist das Stadium AIDS erreicht. Ohne effektive antiretrovirale Therapie besteht mit einer geschätzten Überlebenszeit von 1 bis 2 Jahren eine sehr schlechte Prognose. In westlichen Industrieländern, wo antiretrovirale Medikamente prinzipiell für jeden verfügbar sind, ist für die meisten HIV-infizierten Patienten eine sehr gute Behandelbarkeit der Infektion auch auf lange Sicht gegeben. Allerdings ist aufgrund der möglichen Resistenzentwicklung des HI-Virus gegenüber antiretroviralen Medikamenten die richtige Kombination antiretroviraler Präparate im Rahmen der Ersttherapie mitentscheidend für den langfristigen Therapieerfolg.

1.3 Opportunistische Infektionen

Die HIV-Infektion wird nach der Klassifikation des US-Amerikanischen „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC)¹ in drei klinische Kategorien (A bis C) und in drei CD4-Zahlbereiche (1 bis 3) eingeteilt. In Tabelle 1 sind die unterschiedlichen klinischen und Labor-Kategorien systematisch aufgelistet.

Kategorie A definiert das asymptomatische Stadium der HIV-Infektion. In diesem Stadium sind auch die akute primäre Infektion (Serokonversionssyndrom) und die generalisierte Lymphadenopathie angeordnet. Bei opportunistischen Infektionen wird zwischen den Kategorien B (HIV-assoziierte Diagnose, kein Vollbild AIDS) und C (Vollbild AIDS) unterschieden. Die nicht HIV-spezifischen Krankheiten des Immundefekts sind dem Stadium B zugeordnet. Die Erkrankungen, die das Stadium C ausmachen, sind HIV-spezifisch und werden durch allgemeine, neurologische sowie durch onkologische Manifestationen gekennzeichnet.

Tabelle 1: CDC-Klassifikation

Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation	
Kategorie A	Kategorie C
Primäre oder asymptomatische HIV-Infektion	AIDS-definierende Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none">• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAD)	<ul style="list-style-type: none">• Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen• Candidose, ösophageal• CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)• CMV-Retinitis (mit Visusverlust)• Enzephalopathie, HIV-bedingt• Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)• Histoplasmose, disseminiert• Isosporiasis, chronisch, intestinal,

Kategorie B

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:

- Bazilläre Angiomatose
 - Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses.
 - Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
 - Idiopathische thrombozytopenische Purpura
 - Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe
 - Listeriose
 - Orale Haarleukoplakie (OHL)
 - Oropharyngeale Candidose
 - Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
 - Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
 - Periphere Neuropathie
- > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
 - Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
 - Kryptokokkose, extrapulmonal
 - Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
 - Lymphom, Burkitt
 - Lymphom, immunoblastisches
 - Lymphom, primär zerebral
 - Mycobacterium avium complex or M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
 - Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
 - Pneumocystis-Pneumonie
 - Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
 - Progressive multifokale Leukenzephalopathie
 - Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
 - Tuberkulose
 - Toxoplasmose, zerebral
 - Wasting-Syndrom
 - Zervixkarzinom, invasiv

Laborkategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie 1:	Kategorie 2:	Kategorie 3:
≥ 500 CD4-Zellen/ μ l	200 – 500 CD4-Zellen/ μ l	< 200 CD4-Zellen/ μ l

Durch die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) hat sich bei vielen HIV-Patienten das Immunsystem weitgehend regenerieren können und das Auftreten opportunistischer Infektionen bei der HIV-Infektion ist seltener geworden. Vor allem Erkrankungen, die mit einer ausgeprägten Immundefizienz assoziiert sind, wie zum Beispiel Zytomegalievirus (CMV)-Erkrankungen und die atypische Mykobakteriose, treten in dieser Patientenpopulation nur noch selten auf. Leider wird jedoch bei einer großen Zahl der Patienten weiterhin die HIV-Erstdiagnose in einem späten Stadium gestellt, wenn bereits ein fortgeschrittener Immundefekt vorliegt und das Risiko ernsthafter opportunistischer Infektionen weiterhin hoch ist. Über 20% der HIV-Erstdiagnosen in Deutschland im Jahr 2009 betraf ein CDC-Erkrankungsstadium B oder C⁸. Abhängig vom Immunstatus treten bestimmte HIV-assoziierte Erkrankungen häufiger oder seltener auf. Tabelle 2 zeigt die CD4-Schwellenwerte, oberhalb derer bestimmte opportunistische Infektionen unwahrscheinlich sind. Leider besteht nicht für alle AIDS-definierenden Erkrankungen eine hinreichende Therapiemöglichkeit. Morbidität und Mortalität sind bei den hiervon betroffenen Patienten entsprechend hoch. Beispiele sind die Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) und die Kryptosporidiose. Auch Resistenzentwicklung gegen spezifische antivirale oder antibiotische Substanzen stellt ein immer größer werdendes Problem dar. In solchen Fällen ist oft die HAART die einzige sinnvolle Therapieoption. Die durch HAART ermöglichte Immunrestitution führt zur Erholung der Immunabwehr und schützt vor Rezidiven. Infolgedessen sollte bei jedem Patienten ohne antiretrovirale Therapie bei Auftreten einer opportunistischen Infektion möglichst rasch eine HAART eingeleitet werden.

Tabelle 2: CD4-Schwellenwerte, oberhalb derer bestimmte AIDS-Erkrankungen unwahrscheinlich sind. Die CD4-Zellen geben nur Richtwerte an*

Opportunistische Infektion	Immunstatus
- Kaposi Sarkom	Unabhängig von CD4-Zahl
- Pulmonale TBC	
- Varizella zoster (VZV)	
- Bakterielle Pneumonie	
- Lymphom	
- Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PcP)	Ab < 250 CD4-Zellen/ μ l
- Soorösophagitis	
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	
- Herpes simplex Virus	
- Zerebrale Toxoplasmose	Ab < 100 CD4-Zellen/ μ l
- HIV-Enzephalopathie	
- Kryptokokkose	
- Miliartuberkulose	
- CMV-Retinitis	Ab < 50 CD4-Zellen/ μ l
- Atypische Mykobakteriose	

*Nach Hoffmann-Rockstroh-Kamps: HIV.NET 2008 (www.hiv.net)

1.4 Häufige HIV-assoziierte Diagnosen in der RESINA-Kohorte 2000-2004*

1.4.1 Orale Candidose

Die orale Candidose (10.8% der HIV-assoziierten Erkrankungen) ist eine häufig auftretende opportunistische Infektion bei HIV-infizierten Patienten und ist oft ein erstes Zeichen einer manifesten Immundefizienz. Typische Beschwerden sind Geschmacksstörungen und ein brennendes Gefühl auf der Zunge. Klinisch zeigt sich eine orale Candidose durch weißliche, abstreifbare Beläge auf Zunge, Wangenschleimhaut und im Rachen. Auch kann eine atrophische Candidose mit lediglich geröteter Schleimhaut auftreten. Es bestehen etwa 150 Candida Spezies; nur von 20 ist eine Pathogenität bekannt. Die Mehrzahl der oropharyngealen Candidosen wird verursacht durch *Candida albicans* und lässt sich mit Clotrimazol (lokal) oder Fluconazol (systemisch) gut behandeln.

1.4.2 Herpes zoster

Ein Herpes zoster (Gürtelrose, 6,6% der HIV-assoziierten Erkrankungen) ist eine endogene Reaktivierung von latent in den Spinalganglien persistierenden Varizella zoster Viren. Bei einer solchen Reaktivierung treten unilaterale, gruppierte, vesikuläre Effloreszenzen innerhalb eines Dermatoms auf. Am häufigsten sind die Dermatome Th3 bis L3 befallen. Häufig hat der Patient bereits vor Auftreten der Hautveränderungen starke Schmerzen in dem betreffenden Bereich. Herpes zoster Episoden werden bei HIV-Patienten schon bei relativ gutem Immunstatus und sogar bei einer Immunrekonstitution beobachtet⁹. Bei einer manifesten Immunschwäche können jedoch auch mehrere Dermatome betroffen sein oder kann sich sogar ein disseminierter Zoster entwickeln. Bei Befall des Nervus trigeminus kann ein Zoster ophthalmicus mit Beteiligung der Kornea oder ein Zoster oticus mit Beteiligung des Ohres auftreten. Gefürchtet ist ein Befall der Retina mit nekrotisierender Zoster-Retinitis. Bei Befall des Nervus facialis entsteht ein Ramsay-Hunt-Syndrom mit Befall des Gehörgangs, Facialisparesie und Geschmacksverlust. Zu den neurologischen Komplikationen zählen eine Meningo-Enzephalitis, Myelitiden sowie der Befall weiterer Hirnnerven neben dem Trigeminus. Die Therapie eines Zosters ist lediglich innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der

* Nach Hoffmann-Rockstroh-Kamps: HIV.NET 2008 (www.hiv.net)

Hauteffloreszenzen sinnvoll. Das Mittel der Wahl ist Aciclovir in hoher Dosierung. Immunsupprimierte Patienten benötigen häufig eine intravenöse Therapie. Nach Abheilen der Hautläsionen kann eine Postzosterneuralgie auftreten, wobei der Patient noch mehrere Wochen bis Monate starke Schmerzen erleidet. Dies tritt vor allem beim Befall von mehreren Dermatomen auf und ist wahrscheinlich, wenn die Schmerzen nach mehr als einem Monat persistieren¹⁰.

1.4.3 Soorösophagitis

Wie die orale Candidose wird auch die Soorösophagitis (6,5% der HIV-assoziierten Erkrankungen) meist durch *Candida albicans* verursacht. Durch Befall der Speiseröhre empfindet der Patient Schluckbeschwerden und retrosternale Schmerzen bis zur Unfähigkeit der Nahrungsaufnahme. Oft tritt gleichzeitig mit einer Soorösophagitis auch ein Mundsoor auf. Endoskopisch finden sich punktförmige weißliche Herde entlang der Ösophagusfalten. Die Therapie der Soorösophagitis ist systemisch, mit Fluconazol als Mittel der ersten Wahl.

1.4.4 Pneumocystis jiroveci Pneumonie (PcP)

Die PcP (6,5% der HIV-assoziierten Erkrankungen) wird verursacht durch eine Infektion mit *Pneumocystis jiroveci*, eine ungewöhnliche Pilzart. Sie ist immer noch eine der häufigsten opportunistischen Infektionen bei HIV. Bei nicht beeinträchtigter Immunabwehr ist *P. jiroveci* nicht pathogen. Dies offenbart sich in einem Durchseuchungstiter von etwa 75% in der gesunden, immunkompetenten Bevölkerung. Vor dem Zeitalter der HAART (s. Abs. 1.5) war die PcP die häufigste opportunistische Infektion bei der HIV-Infektion. Klinisch macht sich die PcP bemerkbar durch eine typische Trias von trockenem Reizhusten, subfebrilen Temperaturen und eine langsam progrediente Belastungsdyspnoe und Tachypnoe bei typischerweise fehlendem auskultatorischem Korrelat. Nach diesem schleichenden Beginn kann der Patient plötzlich beatmungspflichtig werden. Radiologisch zeigt sich nach anfänglichem diskretem Befund im Verlauf eine interstitielle Pneumonie mit bilateralen diffusen Infiltraten unter Aussparung der subpleralen Lungenanteile (eine sogenannte weiße Lunge). Die PcP besitzt auch heute noch eine hohe Mortalität, insbesondere bei älteren Patienten¹¹. In seltenen Fällen können auch extrapulmonale *Pneumocystis*-Infektionen auftreten. Beschrieben sind Beteiligungen der Leber, Niere, des Abdomens, der Meningen,

Knochen und des Mittelohrs. Die Therapie der PcP besteht aus Trimethoprim + Sulfamethoxazol und sollte intravenös über mindestens 3 Wochen verabreicht werden. Alternativpräparate sind Pentamidin-Isethionat oder Trimethoprim + Dapson. Unbehandelt ist die Letalität der PcP nahezu 100%. Allen HIV-Patienten mit einem CD4-Zellzahl < 200/μl sollte eine antibiotische PcP-Prophylaxe empfohlen werden.

1.4.5 Wasting Syndrom

Das Wasting Syndrom (4,9% der HIV-assoziierten Erkrankungen) beinhaltet eine ungewollte Gewichtsabnahme von mindestens 10% des Körpergewichts, begleitet von persistierenden Durchfällen (mindestens 2x tgl. für > 30 Tage) oder Abgeschlagenheit oder Fieber ohne Erregernachweis. Obwohl das klassische Wasting Syndrom durch die HAART (s. Abs. 1.5) selten geworden ist, tritt ein Gewichtsverlust dieses Ausmaßes jedoch weiterhin bei >10% der HIV-Patienten auf^{12, 13}. Diese Patienten sind oft sehr geschwächt und haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an opportunistischen Infektionen zu erkranken¹⁴.

1.5 Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

1996 beginnt mit den damals drei verfügbaren antiretroviralen Substanzklassen (Nukleosid-artige Reverse Transcriptase Inhibitoren (NRTI), Protease Inhibitoren (PI) und Nicht Nukleosidartige Reverse Transcriptase Inhibitoren (NNRTI)) das Zeitalter der HAART. Durch HAART ist mit Kombinationstherapie aus allen drei verschiedenen Substanzklassen zum ersten Mal eine dauerhafte Suppression der Virusvermehrung möglich geworden¹⁵, was ein drastisches Abfallen der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität mit sich brachte. Hierdurch ist die HIV-Infektion in den Industriestaaten zu einer chronischen Erkrankung geworden. Eine heutige antiretrovirale Therapie besteht in der Regel aus verschiedenen Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Hierfür standen im Jahre 2007 sechs verschiedene Medikamentenklassen zur Verfügung. Die Wichtigsten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Derzeit werden für die Initialtherapie bevorzugt zwei Kombinationen empfohlen:

2 NRTI + 1 PI (geboostert)

2 NRTI + 1 NNRTI

„Geboostert“ bedeutet, dass ein Protease-Inhibitor durch die gleichzeitige Gabe von Ritonavir in niedriger Dosierung (100 mg) in seinem Abbau verlangsamt wird, so dass höhere und länger anhaltende Plasmaspiegel erreicht werden. Die Hemmung des Abbaus beruht auf einer Inhibition des Cytochrom P450-Systems durch Ritonavir. Die einzelnen Medikamente sind innerhalb der Substanzklassen bis auf geringe Unterschiede als gleich gut wirksam und damit austauschbar zu betrachten. Die Auswahl der Medikamente richtet sich nach der individuellen Situation des Patienten. Dazu gehören neben dem klinischen Stadium vorwiegend das zu erwartende Nebenwirkungsprofil, zu erwartende Interaktionen mit anderen Medikamenten, die der Patient einnehmen muss, Begleiterkrankungen und persönliche Lebensumstände¹⁶.

Tabelle 3: Zugelassene antiretrovirale Medikamente

NRTI: Nukleosidartige Reverse-Transkriptase Hemmer = Nukleosidanaloga		
Substanz	Freiname	Handelsname
AZT	Zidovudin	Retrovir®
d4T	Stavudin	Zerit®
3TC	Lamivudin	Epivir®
ddI	Didanosin	Videx®
ABC	Abacavir	Ziagen®
FTC	Emtricitabin	Emtriva®
ddC	Zalcitabin	Hivid®
NtRTI: Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Substanz	Freiname	Handelsname
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarat	Viread®
Kombinationspräparate verschiedener NRTI/ NtRTI		
Substanz	Freiname	Handelsname
AZT/3TC	s.o.	Combivir®
AZT/3TC/ABC		Trizivir®
3TC/ABC		Kivexa®
FTC/TDF		Truvada®

NNRTI = Nicht-nukleosidartige Reverse-Transkriptase-Hemmer

Substanz	Freiname	Handelsname
ETV	Etravirine	Intelence [®]
NVP	Nevirapin	Viramune [®]
EFV	Efavirenz	Sustiva [®]

Kombinationspräparat NRTI/NNRTI

Substanz	Freiname	Handelsname
TDF/FTC/EFV	s.o.	Atripla [®]

PI = Protease-Inhibitoren = Protease-Hemmer

PI werden in der Regel mit 100 bis 400 mg RTV kombiniert, um den Plasmaspiegel anzuheben (PI-boosting)

Substanz	Freiname	Handelsname
SQV	Saquinavir	Invirase [®]
SQV	Saquinavir	Fortovase [®]
NFV	Nelfinavir	Viracept [®]
IDV	Indinavir	Crixivan [®]
RTV	Ritonavir	Norvir [®]
APV	Amprenavir	Agenerase [®]
FPV	Fos-Amprenavir	Telzir [®]
LPV/r	Lopinavir/ Ritonavir	Kaletra [®]
ATV	Atazanavir	Reyataz [®]
TPV	Tipranavir	Aptivus [®]
DRV	Darunavir	Prezista [®]

Integrase-Inhibitor

Substanz	Freiname	Handelsname
RAL	Raltegravir	Isentress [®]

Entry-Inhibitoren: CCR5 Co-Rezeptor Antagonist = CCR5-Inhibitor

Substanz	Substanz	Handelsname
MVC	Maraviroc	Celsentri®

Entry-Inhibitoren: Fusionsinhibitor

Substanz	Substanz	Handelsname
ENF (T-20)	Enfuvirtide	Fuzeon®

1.5.1 Therapieziele

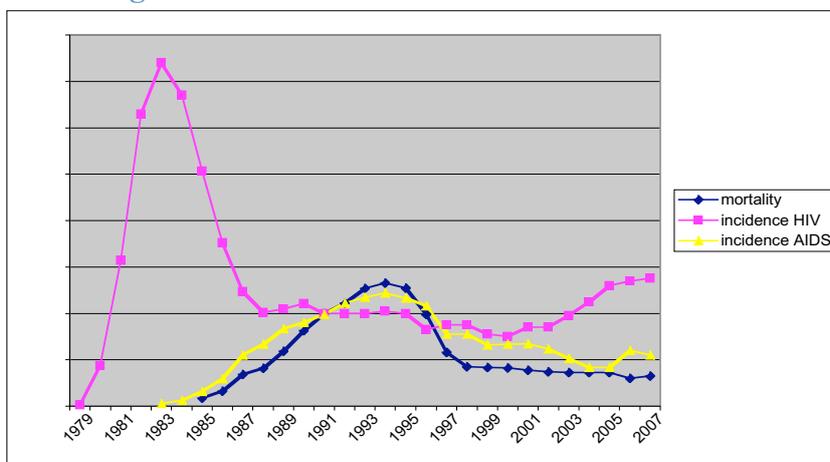
Ziel einer HAART ist es, die Viruslast unter die Nachweisgrenze der quantitativen Assays zu senken und einen Anstieg der CD4 positiven T-Lymphozyten zu erreichen. Um eine langfristig wirksame HIV-Behandlung gewährleisten zu können und eine Vermehrung und insbesondere eine Resistenzentwicklung gegenüber den eingesetzten antiretroviralen Medikamenten unterbinden zu können, ist eine dauerhafte maximale Suppression der HI-Viruslast nötig.

1.5.2 Therapiebeginn und Therapiedauer

Vor Beginn einer antiretroviralen Therapie, sollte in jedem Fall eine genotypische HIV-Resistenztestung durchgeführt werden, um Primärresistenzen entsprechend zu erfassen. Auch in Deutschland sind Primärresistenzen verbreitet. So finden sich z.B. in Nordrhein-Westfalen bei etwa 11 % aller neu diagnostizierten HIV-Infektionen mindestens eine Mutation¹⁷. Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Behandlung ist nach wie vor ungeklärt. Wo in den vergangenen Jahren die Einleitung einer antiretroviralen Therapie wegen der kumulativen Langzeittoxizität und der im Falle von Adhärenzschwierigkeiten gegebenen Gefahr virologischen Versagens eher so spät wie möglich erfolgte, zeigt sich heutzutage eine Tendenz zu einem früheren Therapiebeginn. Unumstritten ist, dass alle Patienten im symptomatischen Stadium ihrer HIV-Erkrankung (CDC-Klassifikation Kategorien B und C) unabhängig von ihrer Viruskonzentration und CD4-Zellzahl behandelt werden sollten. Für asymptomatische Patienten wird bei einer CD4-Zellzahl < 350/μl eine absolute Therapieindikation gestellt. Für asymptomatische Patienten mit 350 bis 500 CD4-Zellen/μl ist

ein Therapiebeginn zu diskutieren. Bei einer hohen HI-Viruslast (>100.000 Kopien/ml) oder bei einer Koinfektion durch Hepatitis B oder C sowie bei vorliegenden anderen Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte nach den heutigen Richtlinien die Einleitung einer HAART auch bei dieser höheren Helferzellzahl erfolgen¹⁸. Für Patienten mit stabilem Immunstatus > 500 CD4-Zellen/ μ l ($> 20\%$) wird, unabhängig von der HI-Virenlast, zur Zeit eher von einer Therapie abgeraten. Wird die antiretrovirale Behandlung unterbrochen, erfolgt wieder eine Virusreplikation mit nachfolgendem Abfall der CD4+T-Lymphozyten. Eine Therapieunterbrechung kann daher nach derzeitigem Kenntnisstand nicht empfohlen werden. Nichtsdestotrotz sind Unterbrechungen der Therapie im Alltag Realität. Gründe dafür sind u.a. Unverträglichkeiten und Patientenwunsch. Bei den Verlaufskontrollen muss neben der Wirksamkeit also auch auf die Verträglichkeit der Therapie geachtet werden. Neben den genannten unerwünschten Wirkungen bedarf die Langzeittoxizität einer sorgfältigen Überwachung. Es besteht ein großes Interaktionspotential mit anderen Arzneimitteln. Dies ist aufgrund des Cytochrom-P450 abhängigen Metabolismus besonders relevant bei der Anwendung von Substanzen aus der Gruppe der NNRTI's und PI's. Die Auswirkungen von HAART in Deutschland zeigen sich anhand der Mortalitäts- und Morbiditätsraten zwischen 1995-1999 (Abbildung 2)⁵. Hier ist eine Abnahme der AIDS-Inzidenz von 2332 im Jahr 1995 auf 1322 im Jahr 1999 zu beobachten sowie eine Reduktion der AIDS-assoziierten Mortalitätsrate von 2551 Patienten auf 839 Patienten. Die Inzidenz der HIV-Infektionen zeigt eine leichte Regredienz von 2000 bis 1550 in diesem Zeitfenster (Abbildung 2). Ab 2000 werden in Deutschland jedoch wieder steigende HIV-Inzidenzraten gezählt, mit 2752 Neuinfektionen im Jahr 2007 und 3000 Neuinfektionen im Jahr 2009⁴.

Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität von HIV/AIDS in Deutschland 1979-2007



Nach der Entwicklung von den NRTI's, NNRTI's und PI's wurde März 2003 der erste Fusionsinhibitor Enfuvirtide (Fuzeon®) eingeführt und damit eine vierte Medikamentenklasse. 2007 folgten der erste CCR5-Antagonist Maraviroc (Celsentri®) und kurz darauf der erste Integrasehemmer Raltegravir (Isentress®). Hiermit stehen heutzutage über 20 verschiedene Medikamente aus 6 antiretroviralen Substanzklassen für die Therapie der HIV-Infektion zur Verfügung. War in den anfänglichen HAART-Jahren noch die mehrmals tägliche Einnahme von verschiedenen Tabletten notwendig, so sind heutzutage durch verbesserte Pharmakokinetik einmal tägliche Therapiekombinationen möglich geworden. Mit dem Kombinationspräparat Atripla® konnte sogar eine komplette HAART in eine Tablette integriert werden. Mit weiteren NNRTI's, Integrasehemmern und CCR5-Antagonisten aktuell ante portas bleibt die Evolution der HIV-Medizin dynamisch und in Hinblick auf gesteigerte Patientenerwartungen und zunehmende antiretrovirale Resistenzentwicklung werden immer wieder neue Therapieoptionen eröffnet.

1.5.3 Verfügbarkeit HAART

In den Millennium Development Goals (MDG) von 2000 wurde das Ziel, 3 Millionen Patienten bis 2005 eine antiretrovirale Therapie anzubieten (*Treat 3 by 5*), veröffentlicht. Ende 2003 hatten 400.000 Menschen Zugang zu einer antiretroviralen Therapie (Ende 2007 waren es bereits bis zu 3 Millionen). Der globale Bedarf beträgt jedoch geschätzte 9,7 Millionen¹⁹. Um die neu gesetzten Ziele der Millennium Development Goals („*Universal access: ~ Treat 10.000.000 by 2015*“ und „*Have halted by 2015 and begun to reverse the spread of HIV/AIDS*“) zu erreichen, müssen noch viele logistische Probleme überwunden werden.

1.6 Resistenzentwicklung

Mit Entwicklung der HAART wird auch eine steigende Prävalenz von resistenz-assoziierten Mutationen beschrieben. Die Überwindung der weltweiten Zunahme der antiretroviralen Medikamentenresistenz bei HIV-infizierten Patienten stellt eine große Herausforderung für HIV-Mediziner und -Forscher dar. Die antiretrovirale Medikamentenresistenz ist aktuell verantwortlich für die meisten Fälle von Therapieversagen in der HIV-Medizin. Es wird

unterschieden zwischen Primärresistenz und Sekundärresistenz. Ersteres wird erworben durch Transmission von resistenten Viren an therapienaive Patienten. Sekundärresistenz hingegen entsteht, wenn selektiver Druck durch eine eingenommene HAART bei Patienten mit einer persistierenden HIV-Replikation ausgeübt wird. Steigende Sekundärresistenzraten haben zu einer Zunahme der beschriebenen Primärresistenz geführt^{20, 21}. Primärresistenz ist beschrieben sowohl für NRTIs, NNRTIs, PIs als auch für den Fusionshemmer Enfuvirtide (T20). Die genotypischen Resistenzmuster bei Primärresistenzen sind meist kompatibel zu den Resistenzmustern, die mit phänotypischen Assays festgestellt wurden²²⁻²⁵. Die Folgen einer solchen Resistenzentwicklung machen sich im Laufe einer antiretroviralen Therapie bemerkbar und beinhalten reduzierte Therapieoptionen, die geringere Wahrscheinlichkeit einer kompletten Virussuppression und damit ein suboptimales Therapieansprechen sowie die Gefahr einer weiteren Transmission resistenter Viren²⁶. In diesem Rahmen ist auch die Durchführung einer Resistenzbestimmung bei ART-naiven Patienten vor Therapiebeginn sinnvoll. Die Bestimmung von Primärresistenzen hat sich als kosteneffektiv²⁷ und nützlich für den Patienten und den weiteren Therapieverlauf erwiesen und ist dadurch heutzutage empfohlen in allen Regionen, in denen eine Testmöglichkeit besteht^{14, 28}. Die genotypische Resistenzbestimmung wird oft als Testverfahren bevorzugt, weil diese eine rasche und kostengünstige Durchführung ermöglicht.

2 Die RESINA-Studie in Nordrhein-Westfalen

2.1 Aufbau & Ziele

RESINA ist das Akronym der prospektiven multizentrischen Studie zur Epidemiologie der Primärresistenz bei therapienaiven HIV-positiven Patienten (primary drug **RESI**stance in treatment **NA**ive HIV-infected patients) im deutschen Bundesland Nordrhein-Westfalen. Die Studie wurde im Jahr 2000 begonnen und wird bis zum heutigen Tag an 37 Zentren mit HIV-Schwerpunkt durchgeführt. Darunter sind fünf Krankenhausabteilungen, vier universitäre Spezialambulanzen, zwei Spezialambulanzen peripherer Krankenhäuser und 26 HIV-Schwerpunktpraxen. Durch die Anbindung einer Mehrzahl der HIV-Behandlungszentren in Nordrhein-Westfalen konnte ein großer Anteil der HIV-positiven Population erreicht und eingebunden werden. Demzufolge können die Ergebnisse dieser Kohorte als repräsentativ für

die gesamte HIV-Population in Nordrhein-Westfalen betrachtet werden. Die RESINA Studie verfolgt das Hauptziel, die Epidemiologie und die klinischen Implikationen der Primärresistenz durch longitudinale Beobachtung der eingeschlossenen Patienten zu untersuchen sowie den Erfolg einer resistenztestgerechten antiretroviralen Primärtherapie zu bewerten. Gesammelt werden dazu Resistenzdaten chronisch infizierter HIV-Positiven vor Einleitung der ersten HAART. Einschlusskriterien sind eine dokumentierte HIV-Infektion, der Entscheid zum Therapie-Beginn mit einer HAART sowie eine Einwilligung zur Studienteilnahme nach Aufklärung. Ausschlusskriterien sind eine antiretrovirale Vorbehandlung und eine Nicht-Einwilligung des Patienten. Bei Aufnahme in die Studienkohorte wurden Geschlecht, CDC-Stadium, HIV-Subtyp, ethnische Zugehörigkeit und Transmissionsmodus als Baseline-Parameter erfasst. Des Weiteren wurden soziodemographische und psychosoziale Charakteristika aufgezeichnet. Zur Evaluierung der klinischen Implikationen der Primärresistenz werden virologischer und immunologischer Verlauf bis 96 Wochen nach Therapiebeginn beobachtet und die Wertigkeit der Resistenztestung eingeschätzt.

2.2 Resistenzlage

Nach Auswertung der gesammelten Daten aus der RESINA-Kohorte (2000-2005, 831 Patienten) betrug die primäre HIV-Resistenz im Gesamtkollektiv 11,9% (95%-CI: 9,7-14,1) inklusive Mutationen V118I, E44D* und 9,0% (95%-CI: 7,1-11,0) ohne V118I, E44D (Tabelle 4). Zweiklassenresistenz trat auf bei 0,8% (95%-CI: 0,2-1,5). Bei 0,5% der Patienten (95%-CI: 0,01-1,0) wurde eine 3-Klassenresistenz beschrieben.

* Diese sind zwar als Resistenzmutationen in der Referenztabelle verzeichnet, werden jedoch nicht allgemein als transmittierte Variante angesehen, da davon ausgegangen wird, dass sie auch als spontaner Polymorphismus auftreten können.

Tabelle 4: Substanzgruppenspezifische Prävalenz der primären HIV-Resistenz²⁹

	n	%	95%-CI	Mutationen
Resistenzen gesamt (ohne V118I, E44D)	75	9,0	7,1-11,0	S. unten
Resistenzen gesamt (mit V118I, E44D)	99	11,9	9,7-14,1	
NRTI-assoziierte Mutationen (ohne V118I, E44D)	45	5,4	3,9-7,0	M41L, E44D, A62V, D67N, T69D/N, L74V, V75I, V118I, M184V, L210W, K219Q
NRTI-assoziierte Mutationen (mit V118I, E44D)	69	8,3	6,4-10,2	
NNRTI-assoziierte Mutationen	25	3,0	1,8-4,2	K103N, V106A, V108I, Y181C/E, G190A
PI-assoziierte Primärmutationen	20	2,4	1,4-3,4	D30N, M46I/L, V82A/F/T, I84V, L90M
Revertanten*	32	3,9	2,5-5,2	T215A/C/D/E/L/N/S/V
2-Klassen-Resistenz	7	0,8	0,2-1,5	Kombinationen der oben genannten Mutationen
3-Klassen-Resistenz	4	0,5	0,01-1,0	

Diese Ergebnisse sind kompatibel mit Resistenzdaten aus anderen Kohortenstudien aus Europa und den USA, wo eine vergleichbare Primärresistenz in den verschiedenen Substanzklassen beschrieben ist, wie in Tabelle 5 aufgelistet. Weltweit ist in den letzten Jahren eine zunehmende Tendenz im Auftreten von Primärresistenzen zu beobachten.

* Revertanten: Mutationen, die das Vorliegen einer T215Y/F-Mutation in der Vergangenheit anzeigen, jedoch in Form anderer Varianten nachgewiesen werden, allerdings nicht als Wildtyp. NRTI-Mutationen enthalten genuine Mutationen und Revertanten.

Tabelle 5: Prävalenzraten der primären ARV-Resistenz

Region	NRTI (%)	NNRTI (%)	PI (%)	Autoren
Europa 2002–2003	5.4	2.6	3.0	Wensing et al. 2006 ³⁰
Deutschland 2001–2003	10.5	2.8	2.1	Oette et al. 2004 ³¹
Frankreich 1996–2002	10.3	3.3	4.3	Descamps et al. 2005 ³²
Großbritannien 1996–2003	12.4	8.1	6.6	Cane et al. 2005 ³³
Europa/Kanada 1987–2003	5.7	3.4	3.0	Masquelier et al. 2005 ³⁴
Kanada 2000–2001	4.1	1.4	1.5	Jayaraman et al. 2006 ³⁵
USA 1999–2001	7.8	3.0	0.7	Novak et al. 2005 ³⁶
USA 2003–2004	7.1	9.1	3.2	Bennet et al. 2005 ³⁷
USA: San Francisco 1996–2001	20.9	13.2	7.7	Grant et al. 2002 ²⁰
Brasilien 1996–2001	2.4	2.2	2.0	Soares et al. 2004 ³⁸

2.3 Implikationen der Primärresistenz & Stellenwert einer resistenztestgerechten antiretroviralen Primärtherapie

Antiretrovirale Resistenzentwicklung ist eine Hauptursache für virologisches Versagen unter HAART. Durch zunehmende Resistenzraten stehen immer weniger antiretrovirale Substanzen für die Primärtherapie einer HIV-Infektion zu Verfügung. Die Wirksamkeit der ersten

antiretroviralen Therapiekombination eines Patienten ist daher essenziell für das Erreichen eines maximalen und dauerhaften virologischen Ansprechens. Eine Optimierung dieser primären HAART ist wichtig für das Erreichen von Therapie-Erfolg und Kosten-Effizienz. In der RESINA-Studie wurde die Effektivität einer first-line HAART nach primärer Resistenztestung bestätigt. Die Auswertung der Daten zeigt eine vergleichbare Effektivität von maßgeschneiderter HAART nach primärer Resistenztestung bei Patienten mit Primärresistenz und Patienten mit einer Wildtyp-Virus-Infektion. Genotypische HIV-Resistenztestung vor Beginn einer antiretroviralen Therapie wird heutzutage aufgrund der weltweit steigenden Inzidenz von Primärresistenzen empfohlen. Hierdurch ist es möglich, eine substantielle Zahl an Patienten mit Resistenz-assoziierten Mutationen zu identifizieren und auf eine resistenzgerechte Primärtherapie einzustellen^{14, 22, 30-32, 39}.

3 Methoden

3.1 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird die Frage nach einem eventuellen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von häufigen HIV-assoziierten Diagnosen und bestimmten Patientencharakteristika erörtert. Durch das Konzept der Datensammlung in der oben beschriebenen RESINA-Kohorte ergibt sich ein Bild der Gesundheitssituation von HIV-Patienten im deutschen Bundesland Nordrhein-Westfalen kurz vor Therapiebeginn. Von den Patienten, die bis Ende 2004 in die Studie eingeschlossen wurden, wurden die spezifischen HIV-assoziierten und auch die übrigen (HIV-unabhängigen) Diagnosen erfasst. Im Folgenden wird das Auftreten der häufigsten HIV-assoziierten Diagnosen im Zeitabschnitt 2000-2004 in der RESINA-Kohorte verschiedenen Patientensubgruppen gegenübergestellt, um die Frage nach einer eventuellen Assoziation zwischen dem Auftreten dieser Erkrankungen und einer Auswahl von Patientengebundenen Faktoren zu erörtern. Zu Beginn werden die ausgewählten Diagnosen bei Patienten im Bezug auf virologische Eigenschaften (HIV-Subtyp, genotypische Resistenzlage) evaluiert. Im Weiteren werden die Diagnosen in Bezug auf die Patientencharakteristika ethnische Herkunft, Nationalität, Geschlecht, Alter und Transmissionsmodus verglichen.

3.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe von PASW statistics 17.0 (ehemals SPSS). In den Berechnungen der Subgruppenanalysen im Hinblick auf die HIV-assoziierten Diagnosen in den Kreuztabellen wurden Chi-Square und, wo möglich, Fischer Exact Tests angewendet. Die Testergebnisse wurden bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Die in der univariaten Analyse als signifikant aufgefallenen Ergebnisse wurden für einen möglichen Einfluss von verwandten Faktoren adjustiert und in einer multivariaten Analyse (logistische Regression) geprüft.

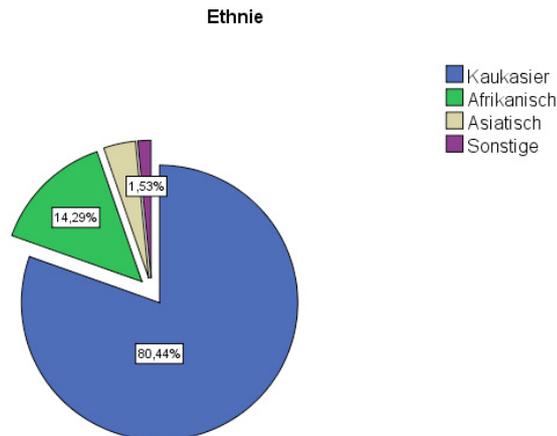
4 Basischarakteristika in der Patientenkohorte 2000-2004

Die hier analysierte RESINA-Patientenkohorte 2000-2004 beinhaltet Daten von 588 Patienten aus insgesamt 37 Behandlungszentren in Nordrhein-Westfalen.

4.1 Patientencharakteristika

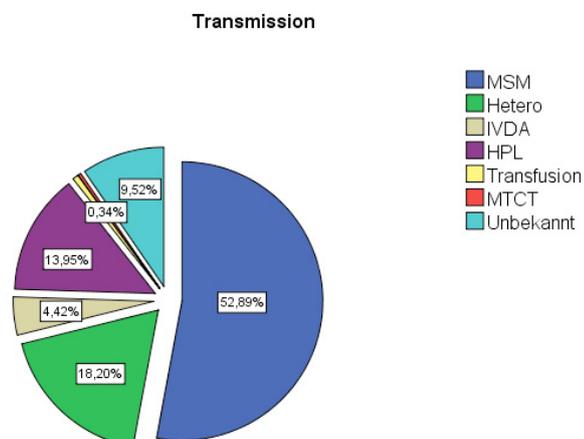
Eingeschlossen wurden 76,5% (n=450) Männer und 23,5% (n=138) Frauen. Davon waren 473 Patienten (80,4%) Kaukasier und 115 Patienten (19,6%) anderer ethnischer Herkunft. Unter den Kaukasiern waren 423 Deutsche (71,9%). Unter den Nicht-Kaukasiern waren 84 Patienten afrikanischer Herkunft (73% der Nicht-Kaukasier; 14,3% aller Patienten), 22 Patienten asiatischer Herkunft (19,1% der Nicht-Kaukasier; 3,7% aller Patienten) und 9 Patienten sonstiger Herkunft (7,8% der Nicht-Kaukasier, 1,5% aller Patienten) (Abbildung 3).

Abbildung 3: Verteilung der eingeschlossenen Patienten nach ethnischer Herkunft



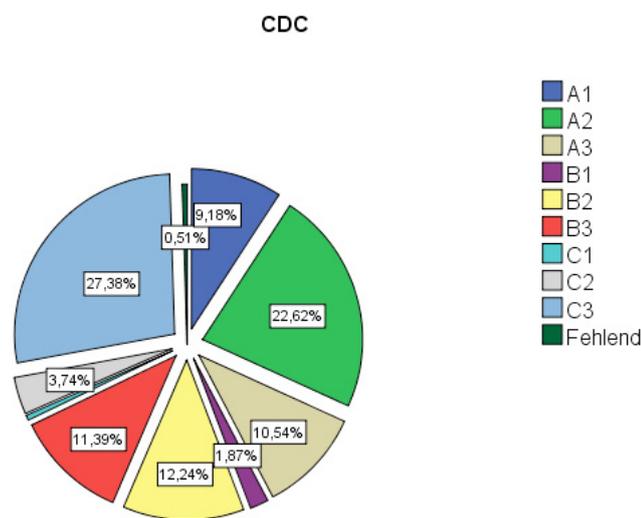
Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 38 Jahre. 296 Patienten (50,3%) waren jünger als 38 Jahre und 292 Patienten (49,7%) älter. Als Transmissionsmodus der HIV-Infektion wurden bei 311 Patienten (52,9%) homosexuelle Kontakte angegeben. Bei den übrigen Patienten erfolgte die HIV-Infektion durch heterosexuelle Kontakte (107 Patienten, 18,2%), durch intravenösen Drogenmissbrauch (IVDA) (26 Patienten, 4,4%), durch Herkunft aus einer Region mit hoher HIV-Prävalenz (82 Patienten, 13,9%), durch kontaminierte Blutprodukte (4 Patienten, 0,7%) oder durch vertikale Transmission von Mutter auf Kind während der Schwangerschaft oder der Geburt (2 Patienten, 0,3%). Bei 56 von 588 Patienten (9,5%) war der Transmissionsmodus unbekannt (Abbildung 4).

Abbildung 4: Verteilung der eingeschlossenen Patienten nach Transmissionsmodus



Die mediane CD4-Zellzahl in der Kohorte betrug 207/ μ l. Die mediane HI-Viruslast lag bei 72.511 Kopien/ml. Nach der Klassifizierung der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) befanden sich bei Studieneinschluss 54 Patienten (9,2%) im Stadium CDC-A1, 133 Patienten (22,6%) im Stadium CDC-A2, 62 Patienten (10,5%) im Stadium CDC-A3, 11 Patienten (1,9%) im Stadium CDC-B1, 72 Patienten (12,2%) im Stadium CDC-B2 und 67 Patienten (11,4%) im Stadium CDC-B3. Im Stadium CDC-C1 fanden sich 3 Patienten (0,5%), im Stadium CDC-C2 fanden sich 22 Patienten (3,7%), und im Stadium CDC-C3 (Stadium AIDS) fanden sich mit n=161 die meisten Patienten (27,4%). Von 3 Patienten (0,5%) war das CDC-Stadium bei Einschluss nicht bekannt (Abbildung 5).

Abbildung 5: Verteilung der eingeschlossenen Patienten nach CDC-Stadium

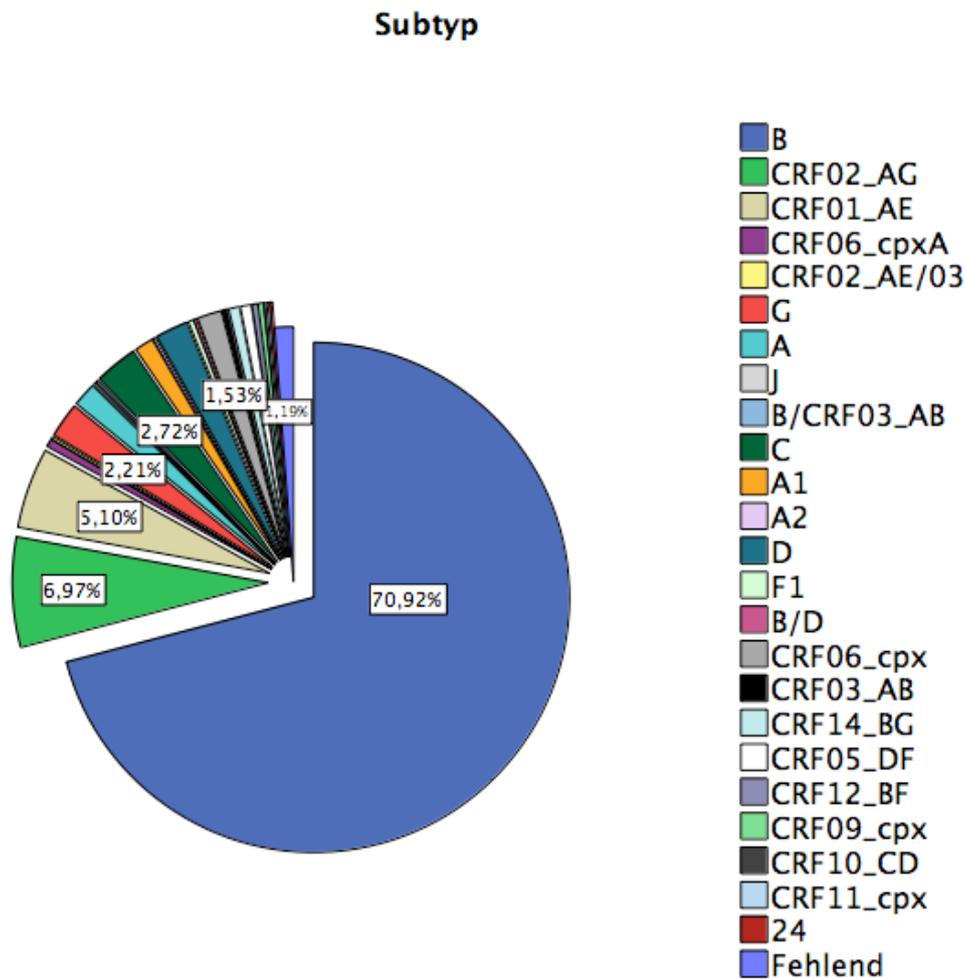


4.2 Virologische Basisparameter

Von den 588 eingeschlossenen Patienten wies eine Mehrheit von 417 Patienten (70,9%) eine Infektion mit dem HIV-1-Subtyp B auf. 164 Patienten (27,9%) waren Träger eines HIV-1-Subtyp non-B. Hiervon wurde in 41 Fällen (7,0%) ein CRF02_AG, in 30 Fällen (5,1%) ein CRF01_AE, in 13 Fällen (2,2%) ein Subtyp G, in 16 Fällen (16%) ein Subtyp C und in 12 Fällen (2,0%) ein Subtyp D festgestellt. Eine Infektion mit einer der übrigen Subtypen trat lediglich bei weniger als 10% der Patienten auf. Diese Fälle werden hier nicht weiter erläutert. Von 7 Patienten (1,2%) wurde kein Subtyp dokumentiert (Abbildung 6). Von den 588 eingeschlossenen Patienten hatten 521 (88,6%) bei Einschluss in die RESINA-Kohorte eine

HIV-Wildtyp-Virusinfektion. Dem gegenüber standen 67 Patienten (11,4%) mit bereits nachweisbaren Resistenzen vor Therapiebeginn.

Abbildung 6: Verteilung der eingeschlossenen Patienten nach HIV-Subtyp



4.3 Diagnosen in der RESINA-Kohorte 2000-2004

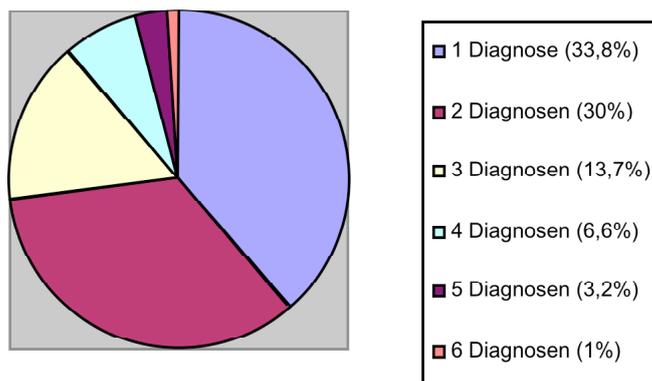
In Tabelle 6 sind die 10 häufigsten HIV-assoziierten und nicht-HIV-assoziierten Diagnosen bei Studieneinschluss aufgelistet. Die Rangliste entstand nach Analyse einer Subgruppe von Patienten, die bis Ende 2004 in die RESINA-Studie eingeschlossen wurden.

Von 521 der insgesamt 588 im Zeitraum 2000-2004 eingeschlossenen Patienten sind die HIV-assoziierten Diagnosen dokumentiert. Von den übrigen 67 Patienten wurde durch den behandelnden Arzt keine Diagnose auf dem Studienbogen notiert.

4.3.1 HIV-assozierte Diagnosen

Bei 521 Patienten (88%) wurde mindestens eine HIV-assozierte Diagnose dokumentiert. 199 Patienten (33,8%) hatten eine dokumentierte HIV-assozierte Diagnose vor Therapiebeginn. 177 Patienten (30%) erlitten zwei HIV-assozierte Erkrankungen. Bei 81 Patienten (13,7%) wurden 3 HIV-assozierte Diagnosen erfasst. 39 Patienten (6,6%) hatten 4 HIV-assozierte Diagnosen, 19 Patienten (3,2%) hatten 5 HIV-assozierte Diagnosen, und 6 Patienten (1%) hatten bei Therapiebeginn 6 HIV-assozierte Erkrankungen erlitten (s. auch Abbildung 7). Auf dem Case Record Form (CRF) konnten maximale 6 HIV-assozierte Diagnosen angegeben werden. Im Fall einer höheren Zahl an angegebenen Diagnosen wurden nur die ersten 6 erfasst.

Abbildung 7: Zahl der dokumentierten Erkrankungen bei Einschluss in die RESINA-Studie.



Unter den insgesamt erfassten HIV-assozierten Diagnosen (n=837) wurde die orale Candidose am häufigsten dokumentiert (90 Fälle von insgesamt 837 erfassten Diagnosen = 10,8%). Von 521 Patienten mit dokumentierten HIV-assozierten Diagnosen erlitten 90 einen Mundsoor (15,3%). Auf Platz zwei folgt Herpes zoster mit 55 von 837 der erfassten Diagnosen (6,6%). Von 521 Patienten erlitten 55 einen Zoster (9,4%). An dritter Stelle stehen die Soorösophagitis mit 54 Diagnosen (6,5%) bei 54 Patienten (9,2%) und die Pneumocystis jirovecii Pneumonie mit ebenfalls 54 Diagnosen (6,5%) bei 55 Patienten (9,4%). Am vierthäufigsten trat das Wasting Syndrom auf mit 41 Diagnosen (4,9%) bei 40 Patienten (6,8%), gefolgt von einem Lymphadenopathiesyndrom (LAD) mit 36 Diagnosen (4,3%) bei 36 Patienten (6,1%). An 6. bis 10. Stelle kommen nacheinander die chronische oder disseminierte Herpes simplex Infektion mit 32 Diagnosen (3,8%) bei 32 Patienten (5,4%), die CMV-Infektion mit 30 Diagnosen (3,6%) bei 30 Patienten (5,1%), das Kaposi-Sarkom mit 27

Diagnosen (3,2%) bei 26 Patienten (4,4%) und die Tuberkulose, die 24 Mal (2,9%) auftrat bei insgesamt 22 Patienten (3,7%) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Prävalenz der häufigsten Diagnosen in der RESINA-Kohorte 2000-2004²⁹

HIV-assoziierte Diagnosen (gesamt: 837)				
Rang	Diagnose	n	%	
1	Orale Candidose	90	10,8	
2	Herpes zoster	55	6,6	
3	Soorösophagitis	54	6,5	
4	Pneumocystis jiroveci-Pneumonie	54	6,5	
5	Wasting-Syndrom	41	4,9	
6	Lymphadenopathiesyndrom	36	4,3	
7	Chronisch/ disseminierte Herpes simplex-Infektion	32	3,8	
8	Zytomegalievirus-Infektion	30	3,6	
9	Kaposi-Sarkom	27	3,2	
10	Tuberkulose	24	2,9	
Andere Diagnosen (gesamt: 865)				
Rang	Diagnose	n	%	
1	Z.n. Hepatitis B	63	7,3	
2	Z.n. Hepatitis A	45	5,2	
3	Lues	44	5,1	
4	Chronisch-replikative Hepatitis C	33	3,8	
4	Condylomata acuminata	33	3,8	
6	Depression	27	3,1	
7	Chronisch-replikative Hepatitis B	23	2,7	
8	Z.n. Pneumonie	18	2,1	
9	Arterielle Hypertonie	15	1,7	
10	Z.n. Appendektomie	15	1,7	

Die oben aufgelisteten HIV-assoziierten Diagnosen geben einen Eindruck der immunologischen Situation in der Kohorte von HIV-positiven Patienten bei Einschluss in die RESINA-Studie (= zum Zeitpunkt des antiretroviralen Therapiebeginns). Durch das Studiendesign mit Einschluss von vielen Patienten aus verschiedenen Zentren des

bevölkerungsreichsten Bundeslandes Deutschlands (NRW), mit einer relativ hohen HIV-Prävalenz, sind diese Ergebnisse als Querschnitt der deutschen HIV-positiven Population extrapolierbar. Die 5 häufigsten erfassten HIV-assoziierten Diagnosen bei Einschluss in die RESINA-Kohorte zwischen 2000 und 2004 (orale Candidose, Herpes zoster, Soorösophagitis, PcP und das Wasting Syndrom) werden im Bezug auf die in der Fragestellung genannten Subgruppen im Kapitel 5 (Resultate) analysiert.

4.3.2 Komorbidität

Von den 588 Patienten, die zwischen 2000-2004 in die RESINA-Kohorte eingeschlossen wurden, hatten 507 Patienten mindestens eine Begleiterkrankung (nicht HIV-assoziiert). Insgesamt wurden 865 allgemeine (nicht HIV-assoziierte) Erkrankungen dokumentiert. Die 10 häufigsten werden in Tabelle 6 als „Andere Erkrankungen“ aufgelistet. Auch in dieser Rangliste fällt eine hohe Anzahl von Infektionskrankheiten auf, die zum Teil auf ähnliche Weise wie HIV übertragen werden. 170 Patienten hatten 2 Begleiterkrankungen, 100 Patienten hatten 3 Begleiterkrankungen, 50 Patienten hatten 4 Begleiterkrankungen, 25 Patienten hatten 5 Begleiterkrankungen, und bei 13 Patienten wurden 6 Begleiterkrankungen dokumentiert. Die häufigsten infektiösen Begleiterkrankungen waren Hepatitis A, B und C, Lues, Condylomata acuminata und die Pneumonie. Nicht-infektiöse Begleiterkrankungen unter den 10 häufigsten waren die arterielle Hypertonie und eine Appendektomie in der Eigenanamnese.

5 Resultate

Die RESINA-Patientenkohorte 2000-2004 wurde im Hinblick auf die folgenden ausgewählten Subgruppen analysiert: HIV-Subtyp, Resistenzlage, ethnische Zugehörigkeit, Nationalität, Geschlecht, Alter und Transmissionsmodus. Der Datenauswertung wurde die vorher beschriebene Rangliste der häufigsten HIV-assoziierten Diagnosen zu Grunde gelegt.

5.1 Auswertung nach Subtyp (Subtyp B versus Subtyp non-B)

Im Hinblick auf den Subtyp der HIV-Infektion ließ sich ein signifikanter Unterschied für die Prävalenz von ösophagealen Candidosen nachweisen. Wie in Tabelle 7 illustriert, erlitten

12,8% der Patienten (47 von 368) mit dem in Europa häufigen Subtyp B einen Soor der Speiseröhre im Vergleich zu lediglich 4,7% der Patienten (7 von 150) mit einem anderen Subtyp ($p = 0,006$). Ein oraler Soor trat ebenfalls, aber nicht signifikant, häufiger auf bei Patienten mit HIV-Subtyp B (67 von 368; 18,2%) sowie bei 14,0% der Patienten mit einem anderen Subtypen (21 von 150). 10,9% der mit HIV-Subtyp B infizierten Patienten (40 von 368) erkrankten an einen Herpes Zoster, gegenüber 9,3% der Patienten (14 von 150) mit einem non-B Subtypen. Eine PcP trat auf bei 11,4% der Subtyp-B-Infizierten (42 von 368) sowie bei 8,0% der Subtyp-non-B-Infizierten (12 von 150). Ein Wasting-Syndrom wurde bei 7,7% der Patienten (8 von 366) mit einem Subtyp B neben 8,0% der Patienten (12 von 150) mit einem anderen Subtypen beschrieben.

Tabelle 7: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen bei non-B- und bei B-Subtypen in der RESINA-Kohorte 2000-2004.

	HIV-Subtyp-non-B	HIV-Subtyp-B	
Total	150	368	
+ Orale Candidose	21 (14%)	67 (18,2%)	
- Orale Candidose	129 (86,0%)	301 (81,8%)	$p = 0,248$
+ Herpes zoster	14 (9,3%)	40 (10,9%)	
- Herpes zoster	136 (90,7%)	328 (89,1%)	$p = 0,604$
+ Soorösophagitis	7 (4,7%)	47 (12,8%)	
- Soorösophagitis	143 (95,3%)	321 (87,2%)	$p = 0,006$
+ PcP	12 (8,0%)	42 (11,4%)	
- PcP	138 (92,0%)	326 (88,6%)	$p = 0,249$
+ Wasting	12 (8,0%)	28 (7,7%)	
- Wasting	138 (92,0%)	338 (92,3%)	$p = 0,893$

5.2 Auswertung nach Resistenzlage

In der Analyse von Patienten mit einem Wildtyp-HIV und Patienten mit vorliegenden Resistenzen traten mehr PcP-Erkrankungen bei den Patienten mit einem resistenten Virus auf (18,3% (11 von 60) versus 9,5% (44 von 461)). Diese Differenz war statistisch signifikant mit $p = 0,037$ (s. auch Tabelle 8). Die weiteren Ergebnisse erreichten keine statistische Signifikanz. Bei 17,4% der Patienten mit einer Wildtypvirusinfektion (80/461) fanden sich orale Candidosen gegenüber 16,7% der Patienten mit resistenten Viren (10/60). Bei 10,6% der 49 Wildtyp-Patienten (49/461) trat ein Herpes zoster auf im Vergleich zu 10,0% der Patienten mit Resistenz (6/60). In 9,8% der Wildtyp-Gruppe (45/461) und in 15,0% der Patientengruppe mit nachgewiesenen Resistenzen (9/60) trat eine Soorösophagitis auf. 7,6% der Wildtyp-Patienten (35/459) erkrankte an einen Wasting-Syndrom neben 8,3% der resistenztragenden Patienten (5/60).

Tabelle 8: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen bei Wildtypvirus und bei Vorliegen von Resistenzen in der RESINA-Kohorte 2000-2004.

	Wildtyp HIV	Resistentes HIV	
Total	461	60	
+ Orale Candidose	80 (17,4%)	10 (16,7%)	
- Orale Candidose	381 (82,6%)	50 (83,3%)	$p = 0,895$
+ Herpes zoster	49 (10,6%)	6 (10,0%)	
- Herpes zoster	412 (89,4%)	54 (90,0%)	$p = 0,881$
+ Soorösophagitis	45 (9,8%)	9 (15,0%)	
- Soorösophagitis	416 (9,2%)	51 (85,0%)	$p = 0,210$
+ PcP	44 (9,5%)	11 (18,3%)	
- PcP	417 (90,5%)	49 (81,7%)	$p = 0,037$
+ Wasting	35 (7,6%)	5 (8,3%)	
- Wasting	424 (92,4%)	55 (91,7%)	$p = 0,847$

5.3 Auswertung nach ethnischer Zugehörigkeit

Differenziert nach ethnischer Herkunft (Kaukasier versus Nicht-Kaukasier) fanden sich in der analysierten Patientenkohorte alle untersuchten Erkrankungen häufiger in der Gruppe der Kaukasier. Statistisch signifikant war diese Differenz nur für die Soorösophagitis. Es traten dabei mehr ösophagealen Candidosen auf in der Gruppe der Kaukasier (12,0%; 50 von 416) gegenüber der Vergleichsgruppe von Nicht-Kaukasier (3, 8%; 4 von 105) mit $p = 0,014$ (s. auch Tabelle 9).

Für die übrigen Erkrankungen (orale Candidose, Herpes zoster, PcP und Wasting Syndrom) konnte nach Auswertung in Bezug auf die ethnische Herkunft kein signifikanter Unterschied für die Prävalenz nachgewiesen werden. 18,5% der Kaukasier (77 von 416) entwickelte eine orale Candidose im Vergleich zu 12,4% der Nicht-Kaukasier (13 von 105) in diesem Zeitraum. Ein Zoster trat auf bei 11,3% der Kaukasier (47 von 416) und bei 7,6% der Nicht-Kaukasier (8 von 105). 11,1% (46 von 416) der Kaukasier erlitt eine PcP, gegenüber 8,6% der Patienten aus anderen ethnischen Gruppen (9 von 105). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich ebenfalls für das Auftreten eines Wasting-Syndroms mit Befall von 8,0% der Kaukasier (33 von 414) und 6,7% der Nicht-Kaukasier (7 von 105).

Tabelle 9: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen bei Kaukasiern und bei Nicht-Kaukasiern in der RESINA-Kohorte 2000-2004.

	Kaukasier	Nicht-Kaukasier	
Total	416	105	
+ Orale Candidose	77 (18,5%)	13 (12,4%)	
- Orale Candidose	339 (81,5%)	92 (87,6%)	<i>p</i> = 0,138
+ Herpes zoster	47 (11,3%)	8 (7,6%)	
- Herpes zoster	369 (88,7%)	97 (92,4%)	<i>p</i> = 0,273
+ Soorösophagitis	50 (12,0%)	4 (3,8%)	
- Soorösophagitis	366 (88,0%)	101 (96,2%)	<i>p</i> = 0,014
+ PcP	46 (11,1%)	9 (8,6%)	
- PcP	370 (88,9%)	96 (91,4%)	<i>p</i> = 0,459
+ Wasting	33 (8,0%)	7 (6,7%)	
- Wasting	381 (92,0%)	98 (93,3%)	<i>p</i> = 0,654

5.4 Auswertung nach Nationalität (Deutsche versus andere Staatsangehörigkeiten)

In den Auswertungen unter Berücksichtigung der Nationalität der Patienten zeigten sich mehr Erkrankungen bei den deutschen als bei den nicht deutschen Patienten. Ein signifikanter Unterschied konnte auch hier nur für das Auftreten einer ösophagealen Candidose zwischen den analysierten Gruppen festgestellt werden. Es fanden sich mehr ösophageale Candida-Erkrankungen bei deutschen Patienten (12,2%; 45 von 370) als bei nicht deutschen (6,0%; 9 von 151), *p* = 0,035 (S. Tabelle 10). Die Unterschiede für die übrigen Erkrankungen waren auch in dieser Auswertung nicht weiter signifikant. Bei den deutschen Patienten traten bei

18,6% (69/370) orale Candidosen auf, bei 11,9% (44/370) ein Herpes zoster, bei 11,1% (41/370) eine Pneumocystis jiroveci-Pneumonie und bei 7,6% (28/368) ein Wasting Syndrom. Dagegen entwickelten von den nicht deutschen Patienten 13,9% (21/151) eine orale Candidose, 7,3% (11/151) einen Herpes zoster, 9,3% (14 /151) eine PcP und 7,9% (12/151) ein Wasting Syndrom.

Tabelle 10: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen bei deutschen Patienten und bei Patienten mit anderen Staatsangehörigkeiten in der RESINA-Kohorte 2000-2004.

	Deutsche Staatsangehörigkeit	Andere Staatsangehörigkeiten	
Total	370	151	
+ Orale Candidose	69 (18,6%)	21 (13,9%)	
- Orale Candidose	301 (81,4%)	130 (86,1%)	<i>p</i> = 0,194
+ Herpes zoster	44 (11,9%)	11 (7,3%)	
- Herpes zoster	326 (88,1%)	140 (92,7%)	<i>p</i> = 0,121
+ Soorösophagitis	45 (12,2%)	9 (6,0%)	
- Soorösophagitis	325 (87,8%)	142 (94,0%)	<i>p</i> = 0,035
+ PcP	41 (11,1%)	14 (9,3%)	
- PcP	329 (88,9%)	137 (90,7%)	<i>p</i> = 0,542
+ Wasting	28 (7,6%)	12 (7,9%)	
- Wasting	340 (92,4%)	139 (92,1%)	<i>p</i> = 0,896

5.5 Auswertung nach Geschlecht

In der RESINA-Kohorte traten alle untersuchten Erkrankungen häufiger bei Männern auf. Von den männlichen Patienten entwickelten 18,0% (71/395) einen oralen Soor, 11,1% (44/395) einen Zoster, 11,6% (46/395) eine Soorösophagitis, 12,2% (48/395) eine PcP und 7,9% (31/393) ein Wasting Syndrom. Dem entgegen wurde bei 15,1% (19/126) der weiblichen Patienten ein oraler Soor, bei 8,7% (11/126) ein Zoster, bei 6,3% (8/126) eine Soorösophagitis, bei 5,6% (7/126) eine PcP und bei 7,1% (9/126) ein Wasting Syndrom diagnostiziert. Die unterschiedlichen Prävalenzen für die Pneumocystis jiroveci Pneumonie waren dabei statistisch signifikant mit $p = 0,036$ (Tabelle 11).

Tabelle 11: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen bei Männern und bei Frauen in der RESINA-Kohorte 2000-2004.

	Männlich	Weiblich	
Total	395	126	
+ Orale Candidose	71 (18,0%)	19 (15,1%)	
- Orale Candidose	324 (82,0%)	107 (84,9%)	$p = 0,454$
+ Herpes zoster	44 (11,1%)	11 (8,7%)	
- Herpes zoster	351 (88,9%)	115 (91,3%)	$p = 0,444$
+ Soorösophagitis	46 (11,6%)	8 (6,3%)	
- Soorösophagitis	349 (88,4%)	118 (93,7%)	$p = 0,089$
+ PcP	48 (12,2%)	7 (5,6%)	
- PcP	347 (87,8%)	119 (94,4%)	$p = 0,036$
+ Wasting	31 (7,9%)	9 (7,1%)	
- Wasting	362 (92,1%)	117 (92,9%)	$p = 0,785$

5.6 Auswertung nach Alter

Das mediane Alter in der hier analysierten Patientenkohorte (588 Patienten) beträgt 37 Jahre. Für die Auswertung nach Alter wurde die Patientenkohorte entsprechend aufgeteilt in eine Altersklasse für Patienten von 0 bis 37 Jahre und in eine zweite Altersklasse für Patienten von 38 bis 100 Jahre.

Alle fünf analysierten Erkrankungen traten bei den untersuchten Fällen häufiger im höheren Alter auf. In der Altersgruppe 38-100 zeigten sich dabei im Vergleich zu der jüngeren Patientengruppe signifikant mehr orale Candidosen (20,6% (55/267) versus 13,8% (35/254), $p = 0,040$) als auch ösophageale Candidosen (14,2% (38/267) versus 6,3% (16/254), $p = 0,003$) (s. Tabelle 12). Bei den übrigen Ergebnissen dieser Auswertung konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden. Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Trend zum vermehrten Auftreten der hier analysierten Diagnosen im höheren Alter. Von den 0 bis 37-Jährigen waren 9,1% (23/254) an einem Herpes zoster, 8,7% (22/254) an einer PcP und 6,7% (17/253) an einem Wasting Syndrom erkrankt. Bei den 38-100-Jährigen waren dies in gleicher Reihenfolge 12,0% (31/267) für den Zoster, 12,4% (33/267) für die PcP und 8,6% (23/266) für das Wasting Syndrom.

Tabelle 12: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen nach Altersklasse in der RESINA-Kohorte 2000-2004.

	Alter 0-37	Alter 38-100	
Total	254	267	
+ Orale Candidose	35 (13,8%)	55 (20,6%)	
- Orale Candidose	219 (86,2%)	212 (79,4%)	<i>p</i> = 0,040
+ Herpes zoster	23 (9,1%)	32 (12,0%)	
- Herpes zoster	231 (90,9%)	235 (88,0)	<i>p</i> = 0,277
+ Soorösophagitis	16 (6,3%)	38 (14,2%)	
- Soorösophagitis	238 (93,7%)	229 (85,8%)	<i>p</i> = 0,003
+ PcP	22 (8,7%)	33 (12,4%)	
- PcP	232 (91,3%)	234 (87,6%)	<i>p</i> = 0,170
+ Wasting	17 (6,7%)	23 (8,6%)	
- Wasting	236 (93,3%)	243 (91,4%)	<i>p</i> = 0,411

5.7 Auswertung nach Transmissionsmodus

Tabelle 13 zeigt, dass HIV-positive Männer, die als Transmissionsmodus sexuelle Kontakte mit anderen Männern angaben (MSM), signifikant häufiger als HIV-Patienten mit anderen Transmissionswegen an einer Soorösophagitis (13,3% (36/271) versus 7,2% (18/250), *p* = 0,023) sowie auch an einer Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (13,7% (37/271) versus 7,2% (18/250), *p*=0,017) erkrankten. Aus der statistischen Analyse der übrigen Erkrankungen kamen keine weiteren signifikanten Ungleichheiten hervor. Es zeigte sich bei 17,3% der MSM (47/271) und bei 17,2% der Anderen (43/250) eine orale Candidose, bei 9,6% der MSM

(26/271) und bei 11,6% der Anderen (29/250) ein Zoster sowie bei 6,7% der MSM (18/270) und bei 8,8% der Anderen (22/249) ein Wasting Syndrom.

Tabelle 13: Prävalenz von HIV-assoziierten Diagnosen nach Transmissionsmodus in der RESINA-Kohorte 2000-2004.

	MSM	Andere	
Total	271	250	
+ Orale Candidose	47 (17,3%)	43 (17,2%)	
- Orale Candidose	224 (82,7%)	207 (82,8%)	$p = 0,966$
+ Herpes zoster	26 (9,6%)	29 (11,6%)	
- Herpes zoster	245 (90,4%)	221 (88,4%)	$p = 0,457$
+ Soorösophagitis	36 (13,3%)	18 (7,2%)	
- Soorösophagitis	235 (86,7%)	232 (92,8%)	$p = 0,023$
+ PcP	37 (13,7%)	18 (7,2%)	
- PcP	234 (86,3%)	232 (92,8%)	$p = 0,017$
+ Wasting	18 (6,7%)	22 (8,8%)	
- Wasting	252 (93,3%)	227 (91,2%)	$p = 0,355$

5.8 Logistische Regressionsanalyse

In der oben durchgeführten Analyse zeigt sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Patienten, die älter als 38 Jahre sind, eine orale Candidose zu entwickeln ($p = 0,040$). Für ältere Patienten ($p = 0,003$), Patienten mit einem Subtyp B ($p = 0,006$) sowie für Kaukasier ($p = 0,014$), Deutsche ($p = 0,035$) und Patienten mit einer homosexuellen Übertragungsweg ($p = 0,023$) fand sich ferner ein signifikant erhöhtes Risiko, an einer Soorösophagitis zu erkranken. Auch war das Risiko, eine PcP zu erleiden, signifikant höher für Patienten mit

nachgewiesenen Resistenzen ($p = 0,037$), für Patienten mit einem homosexuellen Übertragungsweg ($p = 0,017$) und für männliche Patienten ($p = 0,036$).

Um diese Ergebnisse für einen möglichen Zusammenhang von patientgebundenen Faktoren zu adjustieren, wurde für die orale Candidose, für die Soorösophagitis und für die PcP eine logistische Regressionsanalyse mit absoluter CD4-Zellzahl, genotypischer Resistenzlage, HIV-Subtyp, Alter und Geschlecht als unabhängigen Variablen durchgeführt (Tabelle 14). In der multivariaten Analyse konnte die Signifikanz für das vermehrte Auftreten einer Soorösophagitis bei Patienten mit einem Subtyp B (Odds Ratio für die Wahrscheinlichkeit, keine Soorösophagitis zu erleiden 0,337 (95% CI: 0,136 – 0,832), $p = 0,018$), umgekehrt bei älteren Patienten (Odds Ratio 1,033 (95% CI: 1,004 – 1,062), $p = 0,024$) bestätigt werden. Bei einer CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ zeigte sich ferner ein signifikantes Risiko, an einer der drei oben genannten opportunistischen Infektionen zu erkranken (Odds Ratio für die orale Candidose 4,276 (95% CI: 2,497 – 7,322), $p = 0,000$, Odds Ratio für die Soorösophagitis 3,898 (95% CI: 1,982 – 7,664), $p = 0,000$, Odds Ratio für die PcP 11,880 (95% CI: 4,624 – 30,525), $p = 0,000$). Der Nachweis einer primären HIV-Resistenz war für die Inzidenz der genannten Erkrankungen nicht von Bedeutung.

Tabelle 14: Multivariate Analyse

		Odds Ratio	95% CI	p
Orale Candidose	CD4-Zellzahl	4,276	2,497 – 7,322	0,000
	Resistenzlage	1,295	0,593 – 2,824	0,516
	Subtyp	0,720	0,389 – 1,335	0,298
	Alter	1,015	0,992 – 1,039	0,203
	Geschlecht	1,030	0,528 – 2,010	0,931
Soorösophagitis	CD4-Zellzahl	3,898	1,982 – 7,664	0,000
	Resistenzlage	0,694	0,308 – 1,565	0,379
	Subtyp	0,337	0,136 – 0,832	0,018
	Alter	1,033	1,004 – 1,062	0,024
	Geschlecht	0,979	0,402 – 2,382	0,962
PcP	CD4-Zellzahl	11,880	4,624 – 30,525	0,000
	Resistenzlage	0,579	0,259 – 1,296	0,184
	Subtyp	0,880	0,406 – 1,910	0,747
	Alter	1,012	0,983 – 1,042	0,425
	Geschlecht	1,968	0,760 – 5,092	0,163

6 Zusammenfassung & Diskussion

In dieser Arbeit wird die Inzidenz der 5 häufigsten HIV-assoziierten Diagnosen in der RESINA-Kohorte (Zeitabschnitt 2000-2004) verschiedenen Patientensubgruppen gegenübergestellt, um so der Frage nach möglichen Verbindungen zwischen dem Auftreten dieser Erkrankungen und bestimmten Patientengebundenen Faktoren nachzugehen. Die vorgestellten Daten ergeben ein Bild der klinischen Situation in der RESINA-Patientenkohorte 2000-2004 kurz vor antiretroviralem Therapiebeginn und entsprechen damit dem natürlichen Verlauf der HIV-Erkrankung. Da eine Mehrzahl der HIV-Behandlungszentren in Nordrhein-Westfalen an die Studie angebunden wurde, konnte eine

große Kohorte mit repräsentativer Aussagekraft für die gesamte HIV-positive Population in NRW eingeschlossen werden. Um die Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen dem Auftreten der häufigsten HIV-assoziierten Diagnosen und Patientencharakteristika zu beantworten, wurden verschiedene Subgruppen von Patienten definiert (HIV-Subtyp, genotypische Resistenzlage, ethnische Herkunft, Nationalität, Geschlecht, Alter und Transmissionsmodus). Das Auftreten der Diagnosen wurde in den einzelnen Subgruppen analysiert, weil dies der klinischen Denkweise am besten entspricht.

6.1 Subtyp, Ethnie, Nationalität

Die Ergebnisse lassen einen Trend zum häufigeren Auftreten von infektiösen opportunistischen Infektionen bei HIV-Subtyp B im Vergleich zu HIV-Subtyp non-B erkennen. Insgesamt traten die Infektionskrankheiten Candidose (oral und ösophageal), Herpes zoster und die PcP in dieser Patientenkohorte häufiger auf bei Patienten mit einem HIV-Subtyp B als bei Patienten mit einem anderen Subtypen (non-B). Die Soorösophagitis erreichte hierbei statistische Signifikanz (12,8% versus 4,7%, $p=0,006$). Dieses Ergebnis ist möglicherweise als Folge eines schnelleren Abfalls der CD4-Zellen bei Kaukasiern (überwiegend bei HIV-1 Subtyp B) als bei nicht-Kaukasiern zu erklären (überwiegend bei anderen HIV-1 Subtypen)⁴⁰. Eine andere Erklärung könnte ein beschleunigter Krankheitsverlauf bei HIV-Subtyp-B im Vergleich zu anderen HIV-Subtypen sein. Ein schnelleres Fortschreiten der HIV-Infektion bei den unterschiedlichen Subtypen wurde in der Literatur beschrieben^{6, 41}, ist jedoch insbesondere für den Vergleich zwischen Subtyp B und non-B-Subtypen umstritten. Ein beschleunigtes Fortschreiten der Infektion bei vorliegendem HIV-Subtyp B wurde von Keller et al. beschrieben⁷. In anderen Publikationen wurde es jedoch ebenso verneint⁴². Gleichzeitig gibt es Arbeiten, die ein Zusammenhang zwischen Subtyp und dem Auftreten bestimmter opportunistischer Infektionen abstreiten^{43, 44}. Sichere Hinweise auf ein vom HIV-Subtyp abhängiges Auftreten bestimmter Diagnosen gab es in der Literatur nicht⁴⁵. Auch differenziert nach ethnischer Herkunft (Kaukasier versus Nicht-Kaukasier) fanden sich in der analysierten Patientenkohorte alle untersuchten Erkrankungen häufiger in der Gruppe der Kaukasier. Statistisch signifikant war diese Differenz auch hier wiederum nur für die Soorösophagitis (12,0% versus 3,8%, $p = 0,014$). Da der Subtyp B überwiegend bei Kaukasiern vorkommt, ist es nicht verwunderlich, dass auch Patienten kaukasischer Herkunft signifikant öfter eine Soorösophagitis erlitten als Patienten anderer

Herkunft. Dies erklärt wiederum, warum deutsche Staatsangehörige (denn diese gehören größtenteils zur Gruppe der Kaukasier) mehr Soorösophagitiden aufwiesen als nicht-deutsche Staatsbürger (12,2% versus 6,0%, $p=0,035$) bei insgesamt mehr Erkrankungen in der Gruppe der Deutschen. Da die Rangliste der HIV-assoziierten Diagnosen anhand des Vorkommens in der RESINA-Patientenkohorte erfolgt ist, und die epidemiologische Zusammensetzung dieser Kohorte im gewissem Maß die Häufigkeit der Diagnosen beeinflusst (die Kohorte ist zusammengestellt aus 368 Subtyp-B und 150 Subtyp-non-B, 416 Kaukasiern und 105 Nicht-Kaukasiern, 370 Deutschen und 151 Nicht-Deutschen), kann ein Selection-Bias hier jedoch nicht ausgeschlossen werden. In dieser Analyse traten alle fünf analysierten Erkrankungen häufiger bei Kaukasiern auf als bei Patienten anderer ethnischer Herkunft. Eine Analyse anderer, exotischerer opportunistischer Infektionen wie z.B. Kryptokokkose oder Tuberkulose würde wahrscheinlich ein anderes Bild ergeben. Eine solche Analyse ist jedoch im vorliegenden Kollektiv aufgrund geringer Zahlen nicht sinnvoll.

6.2 Resistenzlage

In Anbetracht der antiretroviralen Resistenzlage wurden signifikant mehr PcP-Erkrankungen bei Patienten mit resistenz-assoziierten Mutationen im Vergleich zu Patienten mit einer Wildtypinfektion beschrieben (18,3% versus 9,5%, $p= 0,037$). Auch die Soorösophagitis trat häufiger auf bei Infektionen mit resistentem HIV als bei Wildtypinfektionen (bei 9,8% der Wildtyp-Gruppe und bei 15,0% der Patientengruppe mit nachgewiesenen Resistenzen, jedoch ohne statistische Signifikanz). Im Hinblick auf das übliche Auftreten dieser beiden opportunistischen Infektionen (ab <250 CD4-Zellen/ μ l, s. Tabelle 2) ist dies verwunderlich, da bei einer Infektion mit resistentem HIV-1 die virale Fitness in der Regel reduziert ist und niedrige Helferzellzahlen im frühen Stadium unwahrscheinlicher sind als bei einer Wildtyp-Infektion. Die übrigen Infektionskrankheiten (orale Candidose, Herpes zoster) traten häufiger auf, aber nicht signifikant häufiger, wenn keine Resistenzen vorlagen.

6.3 Alter

In den Auswertungen nach Alter traten alle Erkrankungen häufiger auf in der älteren Altersgruppe (38-100 Jahre) als in der jüngeren (<38 Jahre). Die orale Candidose und die Soorösophagitis traten dabei signifikant häufiger bei den 38-100-Jährigen auf als bei den

<38-Jährigen (orale Candidose 20,6% versus 13,8%, $p = 0,040$. Soorösophagitis 14,2% versus 6,3%, $p = 0,003$). Dieser Befund ist im Rahmen der insgesamt niedrigeren CD4-Zellzahl im Alter zu deuten. Grund hierfür ist die rückläufige Produktion von T-Lymphozyten und damit auch von CD4-Helferzellen in dem Thymus durch physiologische Thymusinvolution, die mit fortschreitendem Alter bei allen Menschen auftritt, unabhängig vom Vorliegen einer HIV-Infektion. Auch in der hier analysierten Kohorte befand sich ein signifikant größerer Anteil der Patienten im CDC-Stadium C3 in der Altersgruppe > 38 als in der jüngeren Altersgruppe (16,4% versus 11,1%, $p = 0,000$, Chi-Square-Test).

6.4 Transmissionsmodus

In der Analyse nach Transmissionsmodus wiesen Patienten aus der MSM-Transmissionsgruppe signifikant häufiger eine Soorösophagitis (13,3% versus 7,2%, $p = 0,023$) und mehr Pneumocystis jirovecii Pneumonien (13,7% versus 7,2%, $p = 0,017$) auf als Patienten aus anderen Transmissionsgruppen. Statistisch kann dieser Befund zum Teil, im Bezug auf die Soorösophagitis, durch den hohen Anteil an MSM-Transmissionspersonen in der Gesamtpopulation von HIV-Infizierten in Deutschland (Kaukasier) erklärt werden. Das gleichzeitig erhöhte Risiko von MSM, an einer Pneumocystis carinii Pneumonie zu erkranken, ergibt sich hieraus aber nicht. Vergleichbare Daten zum vermehrten Auftreten von Soorösophagitiden bei homosexuellen HIV-Patienten sind in der Literatur nicht vorhanden. Was jedoch mehrfach beschrieben wurde, ist ein im Vergleich zu Frauen und HIV-Patienten mit anderen Infektionsmodalitäten höheres Risiko für MSM an einem Kaposi-Sarkom zu erkranken⁴⁶⁻⁴⁸. In der hier analysierten Kohorte spiegelte sich dieses Ergebnis nicht überzeugend. 14 von 271 MSM (2,7%) gegenüber 12 von 250 nicht-MSM (2,3%) hatten bei Studieneinschluss ein KS. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen waren statistisch nicht signifikant. Eine mögliche Erklärung für häufiger auftretende Erkrankungen bei MSM könnte auch ein hoher Anteil von MSM in der Gruppe von Late-Presenters (Erstvorstellungen im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion) sein. Eine entsprechende Auswertung der Daten ergab einen nicht signifikanten Unterschied, wobei 85 von 310 MSM (14,5%) und 76 von 275 Patienten anderer Transmission (13,0%) sich bei Studieneinschluss im Stadium CDC-C3 befanden und damit als Late-Presenter gekennzeichnet werden können. Dies ist als Erklärung für die unterschiedliche Prävalenz unzureichend.

6.5 Geschlecht

Alle fünf analysierten Erkrankungen traten außerdem häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Die unterschiedlichen Prävalenzen für die *Pneumocystis jiroveci* Pneumonie waren dabei statistisch signifikant (12,2% versus 5,6%, $p=0,036$). Dass bei männlichen Patienten signifikant mehr *Pneumocystis jiroveci* Pneumonien auftraten als bei weiblichen Patienten, ist wiederum im Rahmen des hohen Anteils von männlichen Patienten in der RESINA-Kohorte (76,5% Männer und 23,5% Frauen) und des vermehrten Auftretens von PcP bei MSM zu werten.

6.6 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse bestätigte die Signifikanz für das vermehrte Auftreten einer Soorösophagitis bei Patienten mit einem Subtyp B und bei älteren Patienten. Erwartungsgemäß zeigte sich hier auch ein erhöhtes Risiko, an einer Candidose (oral oder ösophageal) oder einer PcP zu erkranken bei einer CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$. Für die weitere in den Kreuztabellen als signifikant aufgefallenen Vergleichen zeigten sich ebenfalls erhöhte Odds Ratios. Hier konnte jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden.

6.7 Dokumentierte Diagnosen

Auffällig in den Ergebnissen ist die hohe Zahl an dokumentierten Diagnosen bei den Patienten, die in die RESINA-Studie eingeschlossen wurden. Bei 521 Patienten wurden mindestens eine und bis zu sechs HIV-assoziierte Diagnosen dokumentiert. Eine Korrelation zwischen den vielen dokumentierten HIV-assoziierten Diagnosen bei Einschluss in die RESINA-Kohorte (= vor Therapiebeginn) und dem hohen Anteil von Erstvorstellungen in einem fortgeschrittenen viele Patienten bereits im Stadium CDC-C3 (Stadium AIDS). Vergleichbare Daten zur Zahl der Erstvorstellungen im fortgeschrittenen Stadium wurden auch vom Robert-Koch-Institut im Jahr 2009 präsentiert⁸. Die hohe Zahl an dokumentierten Diagnosen könnte jedoch auch Folge einer Erfassung von unbestätigten Verdachtsdiagnosen bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand sein, in dem ein unverzüglicher Therapiebeginn und damit eine schnelle Ausfüllung der Case Record Form (CRF) erwünscht waren. Dies lässt sich anhand der vorliegenden CRFs nicht mehr eindeutig klären.

6.8 Weitere Literaturrecherche

Eine Literaturrecherche in PubMed zum Vergleich der hier vorgestellten Ergebnisse ergab nur wenige Treffer für die Suchterme *HIV, natural course, clinical disease, opportunistic infections* kombiniert mit *resistant mutations, genotypic sensitivity, HIV-subtypes, subtype (non-)B*. Für das Auftreten von HIV-assoziierten Diagnosen nach antiretroviraler Resistenzlage wurden ebenfalls keine vergleichbaren Studien gefunden. Es gibt jedoch Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von resistenz-assoziierten Mutationen bei MSM und Patienten mit einem Subtyp B⁴⁹. Daten einer spanischen Kohorte zeigten ein vermehrtes Vorkommen von thymidin-analogen Mutationen (TAMs) und K103N sowie weniger 106 A/M und sekundären PI-Mutationen bei Patienten mit einem Subtyp B⁵⁰. In einer Auswertung der gesamten RESINA-Kohorte von 2001-2005 konnten keine Risikofaktoren für eine Primärresistenz nachgewiesen werden (analysiert wurden die Faktoren Alter, Geschlecht, Diagnosedauer, CDC-Stadium, CD4-Helferzellzahl, HIV-RNA, HIV-Subtyp, Ethnie und Transmissionsweg)²⁹. In der gleichen Patientenkohorte zeigte sich jedoch, bei einer insgesamt zunehmenden Inzidenz von Primärresistenzen, eine signifikante Tendenz zu höheren Resistenzraten bei Nicht-Kaukasiern sowie bei Patienten mit einem Subtyp non-B oder einem nicht-homosexuellen Übertragungsweg⁵¹.

6.9 Folgerung

Zusammenfassend lässt sich in der hier analysierten RESINA-Kohorte ein Trend zum häufigeren Auftreten von Soorösophagitis bei älteren Patienten, bei Patienten mit einem HIV-Subtyp B sowie konsekutiv auch bei Kaukasiern, deutschen Patienten und bei homosexuellen HIV-Patienten erkennen. Eine orale Candidose trat signifikant häufiger bei älteren Patienten auf. Des Weiteren war das Risiko, an einer PcP zu erkranken erhöht für Patienten mit nachgewiesenen Resistenz-assoziierten Mutationen (nur univariate Analyse), für homosexuelle als auch für männliche HIV-Patienten. Besondere Aufmerksamkeit würde demzufolge ein deutscher homosexueller Patient in der Altersgruppe >38 mit einer resistenten HIV-Subtyp B-Infektion im Bezug auf die orale Candidose, die Soorösophagitis und die PcP erfordern. Das erhöhte Risiko auf eine Soorösophagitis für ältere Patienten und für Patienten mit einem Subtyp B konnte in der multivariaten Analyse bestätigt werden. Diese Ergebnisse könnten in der klinischen Praxis, insbesondere im Bereich der prophylaktischen Medizin, von praktischer Bedeutung sein und unterstreichen noch einmal den Stellenwert der genotypischen

HIV-Resistenztestung und der resistenztestgerechten antiretroviralen Primärtherapie. Als wichtigste Einschränkung dieser Studie muss jedoch der Bias durch den Einfluss der epidemiologischen Zusammensetzung dieser Kohorte auf die Rangliste der HIV-assoziierten Diagnosen hervorgehoben werden. Weitere Beobachtungsstudien, durchgeführt in Patientenkohorten unterschiedlicher Zusammensetzung, sind deshalb notwendig, um die hier vorgestellten Ergebnisse zu differenzieren beziehungsweise zu untermauern.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CDC-Klassifikation	13
Tabelle 2: CD4-Schwellenwerte, oberhalb derer bestimmte AIDS-Erkrankungen unwahrscheinlich sind. Die CD4-Zellen geben nur Richtwerte an	16
Tabelle 3: Zugelassene antiretrovirale Medikamente	20
Tabelle 4: Substanzgruppenspezifische Prävalenz der primären HIV-Resistenz.....	27
Tabelle 5: Prävalenzraten der primären ARV-Resistenz	28
Tabelle 6: Prävalenz der häufigsten Diagnosen in der RESINA-Kohorte 2000-2004	35
Tabelle 7: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen bei non-B- und bei B-Subtypen in der RESINA-Kohorte 2000-2004.	37
Tabelle 8: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen bei Wildtypvirus und bei Vorliegen von Resistenzen in der RESINA-Kohorte 2000-2004.	38
Tabelle 9: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen bei Kaukasiern und bei Nicht-Kaukasiern in der RESINA-Kohorte 2000-2004.	40
Tabelle 10: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen bei deutschen Patienten und bei Patienten mit anderen Staatsangehörigkeiten in der RESINA-Kohorte 2000-2004.....	41
Tabelle 11: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen bei Männern und bei Frauen in der RESINA-Kohorte 2000-2004.	42
Tabelle 12: Auftreten von HIV-assoziierten Erkrankungen nach Altersklasse in der RESINA-Kohorte 2000-2004.	44
Tabelle 13: Prävalenz von HIV-assoziierten Diagnosen nach Transmissionsmodus in der RESINA- Kohorte 2000-2004.	45
Tabelle 14: Multivariate Analyse.....	47

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: HIV-1 Gruppen und Subtypen	11
Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität von HIV/AIDS in Deutschland 1979-2007	23
Abbildung 3: Verteilung der eingeschlossenen Patienten nach ethnischer Herkunft.....	31
Abbildung 4: Verteilung der eingeschlossenen Patienten nach Transmissionsmodus	31
Abbildung 5: Verteilung der eingeschlossenen Patienten nach CDC-Stadium.....	32
Abbildung 6: Verteilung der eingeschlossenen Patienten nach HIV-Subtyp.....	33
Abbildung 7: Zahl der dokumentierten Erkrankungen bei Einschluss in die RESINA-Studie.	34

9 Literaturverzeichnis

1. CDC. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:250-2.
2. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220:868-71.
3. WHO. UNAIDS global summary of the AIDS epidemic. 2008.
4. RKI. HIV /AIDS in Deutschland - Eckdaten. . Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts Stand Ende 2009 (www.rki.de) 2009.
5. RKI. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland: Jahresbericht zur Entwicklung im Jahr 2008 aus dem Robert Koch Institut Stand 01032009 (www.rki.de) 2008.
6. Baeten JM, Chohan B, Lavreys L, et al. HIV-1 subtype D infection is associated with faster disease progression than subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads. J Infect Dis 2007;195:1177-80.
7. Keller M, Lu Y, Lalonde RG, Klein MB. Impact of HIV-1 viral subtype on CD4+ T-cell decline and clinical outcomes in antiretroviral naive patients receiving universal healthcare. AIDS 2009;23:731-7.
8. RKI. Gemeldete HIV-Erstdiagnosen nach §7 abs. 3 Infektionsschutzgesetz. . www.rki.de.
9. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. Clin Infect Dis 1998;27:1510-3.
10. Gnann JW, Jr., Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002;347:340-6.
11. Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, Junge J, Lundgren JD. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia. Chest 2001;119:844-51.
12. Wanke CA, Silva M, Knox TA, Forrester J, Spiegelman D, Gorbach SL. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000;31:803-5.
13. Campa A, Yang Z, Lai S, et al. HIV-related wasting in HIV-infected drug users in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005;41:1179-85.
14. Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;33:267-73.
15. Vogel M, Rockstroh J. Chronische HIV-Infektion; Aktuelle Aspekte der Therapie. Der Internist 2007;48(5):519-26.
16. Wasmuth J-C, Rockstroh J. CME Beitrag HIV-Infektion. . Dtsch Med Wochenschr 2007;(132):673-83.
17. Oette M, Kaiser R, Daumer M, et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41:573-81.
18. EACS-Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Guidelines Presented at the 12th European AIDS Conference; November 2009.
19. United Nations. High-level Event on the Millennium Development Goals, , . 2008; New York, 25 September 2008. www.un.org/millenniumgoals.
20. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. JAMA 2002;288:181-8.
21. Richman DD, Morton SC, Wrinn T, et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. AIDS 2004;18:1393-401.

22. Boden D, Hurley A, Zhang L, et al. HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA* 1999;282:1135-41.
23. Wegner SA, Brodine SK, Mascola JR, et al. Prevalence of genotypic and phenotypic resistance to anti-retroviral drugs in a cohort of therapy-naive HIV-1 infected US military personnel. *AIDS* 2000;14:1009-15.
24. Weinstock H, Respass R, Heneine W, et al. Prevalence of mutations associated with reduced antiretroviral drug susceptibility among human immunodeficiency virus type 1 seroconverters in the United States, 1993-1998. *J Infect Dis* 2000;182:330-3.
25. Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999;354:729-33.
26. Little SJ, Daar ES, D'Aquila RT, et al. Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection. *JAMA* 1999;282:1142-9.
27. Sax PE, Islam R, Walensky RP, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1316-23.
28. Hecht FM, Grant RM. Resistance testing in drug-naive HIV-infected patients: is it time? *Clin Infect Dis* 2005;41:1324-5.
29. Oette M. Epidemiologie und Klinik der primären HIV-Resistenz: die RESINA-Studie. Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi für das Fach innere Medizin der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2007.
30. Wensing AM, Vercauteren J, vdVijver D, et al. Transmission of HIV drug resistance in Europe. . Program and abstracts of the XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006; August 13-18.
31. Oette M, Kaiser R, Daumer M, et al. Primary drug-resistance in HIV-positive patients on initiation of first-line antiretroviral therapy in Germany. *Eur J Med Res* 2004;9:273-8.
32. Descamps D, Chaix ML, Andre P, et al. French national sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naive chronically infected patients in 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:545-52.
33. Cane P, Chrystie I, Dunn D, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ* 2005;331:1368.
34. Masquelier B, Bhaskaran K, Pillay D, et al. Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance and the role of resistance algorithms: data from seroconverters in the CASCADE collaboration from 1987 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:505-11.
35. Jayaraman GC, Archibald CP, Kim J, et al. A population-based approach to determine the prevalence of transmitted drug-resistant HIV among recent versus established HIV infections: results from the Canadian HIV strain and drug resistance surveillance program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:86-90.
36. Novak RM, Chen L, MacArthur RD, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naive patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:468-74.

37. Bennett D, McCormick L, Kline R, et al. U.S. surveillance of HIV drug resistance at diagnosis using HIV diagnostic sera. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Massachusetts 2005;February 22-25.
38. Soares MA, Brindeiro RM, Tanuri A. Primary HIV-1 drug resistance in Brazil. *AIDS* 2004;18 Suppl 3:S9-13.
39. Ross LL, Florence A, Wine B, et al. Factors associated with HIV-1 mutations linked to drug resistance in antiretroviral therapy (ART) naive HIV-infected individuals in the United States (US) from 2000-2005 (PREPARE Study). . *Program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California* 2006;September 27-30. 2006.
40. Muller V, von Wyl V, Yerly S, et al. African descent is associated with slower CD4 cell count decline in treatment-naive patients of the Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2009;23:1269-76.
41. Kiwanuka N, Laeyendecker O, Robb M, et al. Effect of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2008;197:707-13.
42. Alaeus A, Lidman K, Bjorkman A, Giesecke J, Albert J. Similar rate of disease progression among individuals infected with HIV-1 genetic subtypes A-D. *AIDS* 1999;13:901-7.
43. Amornkul PN, Tansuphasawadikul S, Limpakarnjanarat K, et al. Clinical disease associated with HIV-1 subtype B' and E infection among 2104 patients in Thailand. *AIDS* 1999;13:1963-9.
44. Valencia Ortega ME, Holguin Fernandez A, Moreno Celda V, Alvarez Ferrero A, Lago Nunez M, Gonzalez Lahoz J. [Immigration and HIV-1 infection: clinical manifestations, subtypes and evolution of 78 patients attended during the last 5 years]. *Med Clin (Barc)* 2007;128:302-4.
45. Blignaut E, Patton LL, Nittayananta W, Ramirez-Amador V, Ranganathan K, Chattopadhyay A. (A3) HIV Phenotypes, oral lesions, and management of HIV-related disease. *Adv Dent Res* 2006;19:122-9.
46. Albrecht H, Helm EB, Plettenberg A, et al. Kaposi's sarcoma in HIV infected women in Germany: more evidence for sexual transmission. A report of 10 cases and review of the literature. *Genitourin Med* 1994;70:394-8.
47. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:1152-9.
48. Laney AS, Cannon MJ, Jaffe HW, et al. Human herpesvirus 8 presence and viral load are associated with the progression of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2007;21:1541-5.
49. Chang SY, Chen MY, Lee CN, et al. Trends of antiretroviral drug resistance in treatment-naive patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2008;61: 689-93.
50. De Mendoza C, Garrido C, Poveda E, et al. Changes in drug resistance patterns following the introduction of HIV type 1 non-B subtypes in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:967-72.
51. Sagir A, Oette M, Kaiser R, et al. Trends of prevalence of primary HIV drug resistance in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:843-8.