

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr.med. Dieter Häussinger

Evaluation der Indikationen und des Therapieerfolgs neuer antiretroviraler
Substanzen bei HIV-positiven Patienten mit limitierten Therapieoptionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Philipp Braken
2016

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Referent: Prof. Dr. med. Stefan Reuter

Korreferent: Prof. Dr. med. Ortwin Adams

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Reuter S, Braken P, Jensen B, Sierra-Aragon S, Oette M, Balduin M, Kaiser R, Häussinger D, (2010): Maraviroc in treatment-experienced patients with HIV-1 infection – experience from routine clinical practice, European Journal of medical research, 2010 Jun 28; 15 (6): 231-237.

Evaluation der Indikationen und des Therapieerfolgs neuer antiretroviraler Substanzen bei HIV-positiven Patienten mit limitierten Therapieoptionen

(Philipp Braken)

Zusammenfassung

Einleitung

Patienten mit einer HIV-Infektion bedürfen aktuell einer lebenslangen antiretroviralen Therapie um die Krankheitsprogression zu verzögern und die Mortalität zu reduzieren. Ziel der Therapie ist eine Absenkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze verbunden mit einer Rekonvaleszenz des Immunstatus, gemessen durch die CD4-Zellzahl. Die durch die antiretrovirale Therapie häufig auftretenden Nebenwirkungen können die Therapietreue reduzieren. Eine weitere Herausforderung bei der Behandlung ist die rasch auftretende Resistenzbildung gegen antiretrovirale Medikamente. Insbesondere stark vorbehandelten Patienten mit ausgeprägtem Resistenzstatus standen Anfang der 2000er Jahre nur wenige Therapiealternativen zur Verfügung. Durch Entwicklung von Salvagesubstanzen (Enfuvirtide: ENF, Tipranavir: TPV, Darunavir: DRV, Maraviroc: MVC, Raltegravir: RGV und Etravirin: ETV) eröffneten sich in den vergangenen Jahren erstmals wieder adäquate Therapieoptionen für stark vorbehandelte Patienten.

Material und Methoden

Bei 76 mit Salvagesubstanzen behandelten Patienten mit limitierten Therapieoptionen sowie mehrheitlich starker Vorbehandlung, erfolgte die Erhebung von epidemiologischen Daten inklusive Resistenzsituation und Korezeptorstatus, Viruslast und CD4-Zellzahl sowie Gründen für ein Scheitern der vorherigen Therapien. Im Zeitraum von Juni 2008 bis Oktober 2009 wurden in regelmäßigen Abständen Viruslast, CD4-Zellzahl, auftretende Nebenwirkungen, opportunistische Erkrankungen, Änderungen der Therapie und eine Einschätzung der Adhärenz erfasst.

Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit wurde die Therapie mit Salvagemedikamenten bei 76 HIV-Patienten mit limitierten Therapieoptionen untersucht. Der Großteil der Patienten ist stark vorbehandelt. Das Kollektiv wurde epidemiologisch, immunologisch und in Bezug auf die HIV-Vortherapien charakterisiert. Anschließend wurden die angewandten Salvage-Regime mit Blick auf Therapieansprechen, Verträglichkeit und Adhärenz analysiert. Durch Erfassung der Resistenzsituation wurden Faktoren für das Versagen vorausgegangener Therapien und des aktuellen Salvage-Regimes ermittelt.

Ergebnisse

Der größte Teil der Patienten (75%) erhielt eine Salvagetherapie aufgrund eines Therapieversagens der vorherigen Therapien. Weitere Indikation umfassten nicht länger tolerable Nebenwirkungen (17%) und eine *Add-On*-Strategie (8%) im Falle einer noch erfolgreichen Therapie mit supprimierter HI-Viruslast, welche aber als gefährdet eingestuft wurde. Durch eine Behandlung konnte mit einer ersten Salvagetherapie bei 84% der Patienten eine Suppression erzielt werden. Mittels Modifikation der Therapie gelang bei insgesamt 99% der Patienten eine Suppression der Viruslast. Hierbei zeigte sich ein verbessertes Ansprechen bei Einsatz von mindestens zwei Salvagesubstanzen neben der optimierten Begleittherapie. Ein Therapieansprechen von bis zu 80% wurde vor allem mit DRV-, RGV- und ETV-haltigen Regimen erzielt. Bei diesen Substanzen korrelierte das Ansprechen nach 3 Monaten stark mit der langfristigen Suppression der Viruslast. Unter dem ersten Salvage-Regime konnte bei 59% der Patienten ohne Änderung eine dauerhafte Suppression erreicht werden. Am schnellsten konnte die Suppression durch eine Behandlung mit RGV nach median 50 Tagen erzielt werden. In Bezug auf das langfristige immunologische Therapieansprechen nach 12 Monaten überzeugten insbesondere Therapien mit DRV (+157 Zellen/ μ l), RGV (+148 Zellen/ μ l) und MVC (+113 Zellen/ μ l). Durch eine Behandlung mit MVC wurde der schnellste CD4-Anstieg nach 3 Monaten (+141 Zellen/ μ l) erreicht. Weiterhin haben sich insbesondere die Salvagesubstanzen RGV und MVC aufgrund des Nebenwirkungsprofils für den Einsatz bei Patienten bewährt, welche eine Behandlung konventioneller Substanzen aufgrund deren Nebenwirkungen nicht länger tolerieren. Im Rahmen der *Add-On*-Strategie konnte früh der deutlichste CD4-Anstieg von 202 Zellen/ μ l (+72%) nach 3 Monaten festgestellt werden. Patienten, die eine Salvagetherapie aufgrund eines virologischen Versagens erhielten, waren häufiger männlich (81%), hatten eine größere Anzahl an Vortherapien erhalten (median n=2) und waren jünger (median 6 Jahre) als Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels auf eine Salvagetherapie eine supprimierte HI-Viruslast aufwiesen. Dies kann als Hinweis auf eine höhere Therapieadhärenz bei Frauen und älteren Patienten gedeutet werden. ENF und TPV werden aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils kaum noch verwendet, in Einzelfällen mit limitierten Therapieoptionen kann ENF jedoch in Kombination mit anderen Salvagesubstanzen das Therapieansprechen verbessern. Für eine Behandlung mit MVC wird ein Tropismustest vorausgesetzt. Die phänotypische Tropismusbestimmung hat aufgrund der höheren Kosten und methodischer Schwächen gegenüber der genotypischen Methode an Bedeutung verloren. Es konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der phänotypischen und genotypischen Tropismusbestimmung miteinander vergleichbar sind. Im Falle eines genotypischen X4-Tropismus, welcher gegen den Einsatz von MVC spricht, kann jedoch durch den phänotypischen Tropismustest vielen Patienten eventuell doch noch eine Therapie mit MVC ermöglicht werden.

Schlussfolgerungen

Durch Einsatz von Salvagesubstanzen besteht wieder für die Mehrzahl der HIV-Patienten die Möglichkeit, das Therapieziel einer langanhaltenden Viruslastsuppression zu erreichen. Durch die gute Verträglichkeit dieser Substanzen wird gleichzeitig die Therapietreue erhöht.

Abkürzungsverzeichnis

ART	Antiretrovirale Therapie
CCR5, (R5)	<i>C-C chemokine receptor type 5</i>
CD4	<i>Cluster of differentiation 4</i> Glykoprotein
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CSS	<i>Cumulative Sensitivity Score</i>
CXCR4, (X4)	<i>C-X-C chemokine receptor type 4</i>
D/M	<i>Dual-Mixed Tropismus</i>
DNA	<i>Desoxyribonucleic acid</i>
DRV	Darunavir
ENF (= T20)	Enfuvirtide
ETV	Etravirin
FPR	Falsch positiv Rate
gp 41, 120, 160	Glykoprotein 41, 120, 160
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
LTR	<i>Long terminal repeats</i>
Max	Maximum
MDR	<i>Multi-drug-resistant</i>
Min	Minimum
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OBT	optimierte Begleittherapie
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PI	Proteaseinhibitor
RGV	Raltegravir
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
TCF	<i>Triple class failure</i>
TCR	<i>Triple class resistance</i>
TPV	Tipranavir
VL in K/ml	Viruslast in Kopien/ml

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Aufbau des HI-Virus	1
1.2 Replikationszyklus	2
1.3 Therapie der HIV-Infektion	3
1.3.1 Prinzipien einer modernen antiretroviralen Therapie	3
1.3.2 Geschichte der antiretroviralen Therapie (ART)	4
1.4 Resistenzen und Nebenwirkungen	5
1.4.1 Resistenztestung.....	5
1.4.2 Phänotypische Resistenztestung	5
1.4.3 Genotypische Resistenztestung.....	5
1.4.4 Diskordanz von Phänotyp und Genotyp	7
1.5 Nebenwirkungen	8
1.6 Entwicklung neuer antiretroviraler Substanzen und Salvagetherapie	10
1.6.1 Fusionsinhibitoren	11
1.6.2 Proteaseinhibitoren der 2. Generation	12
1.6.3 Korezeptorantagonisten	13
1.6.4 Integrasehemmer.....	15
1.6.5 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren der 2. Generation.....	16
1.6.6 Randomisierte Studien zu Salvagesubstanzen	18
1.7 Therapiestrategien	20
1.8 Zielsetzung der vorliegenden Studie	21
2. Patienten, Material und Methoden	22
2.1 Patientenkollektiv	22
2.1.1 Einschlusskriterien.....	22
2.1.2 Datenerfassung.....	22
2.2 Definitionen	23
2.3 Tropismustestung	24
2.3.1 Phänotypische Untersuchung.....	24
2.3.2 Genotypische Untersuchung	24
2.4 Statistik	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Charakterisierung des Kollektivs.....	26
3.2 Antiretrovirale Therapie	28
3.3 Virologisches Therapieansprechen	30
3.4 Immunologisches Ansprechen.....	33
3.5 Geschwindigkeit des immunologischen Ansprechens.....	34
3.6 Therapieansprechen in Bezug auf die Indikation	35

3.7 Einfluss von RGV und MVC auf das Therapieansprechen	40
3.8 Ansprechen und Nebenwirkungen unter ENF und TPV	41
3.9 Nebenwirkungen unter DRV, MVC, RGV und ETV	43
3.10 Rezeptortropismus unter MVC	44
3.11 Ergebnisse der Untergruppen MVC, DRV, RGV und ETV	45
Abbildungen.....	58
Tabellen	60
4. Diskussion	63
4.1 Salvagetherapie mit neuen antiretroviralen Substanzen	63
4.2. Virologisches Ansprechen	64
4.2.1 Therapieansprechen insgesamt	64
4.2.2 Dauer des Ansprechens auf ein Salvageregime	65
4.2.3 Ansprechen in Abhängigkeit von der Anzahl eingesetzter Salvagesubstanzen..	65
4.2.4 Geschwindigkeit des virologischen Ansprechens.....	66
4.3 Immunologisches Ansprechen	68
4.4. Geschwindigkeit des immunologischen Ansprechens	68
4.5 Therapiestrategien in der Salvagetherapie.....	70
4.5.1 Salvage-Strategie 1: Virologisches Versagen.....	70
4.5.2 Salvage-Strategie 2: Nebenwirkungen unter dem bisherigen Regime.....	72
4.5.3 Salvage-Strategie 3: <i>Add-On</i> -Strategie.....	73
4.5.4 Zusätzliche Salvage-Strategie: Verzicht auf NRTIs.....	74
4.5.5 Immunologischer Vergleich der verschiedenen Salvage-Strategien	75
4.6 Einfluss von RGV und MVC auf das Therapieansprechen	76
4.7 Bedeutung der Begleittherapie für das Therapieansprechen	78
4.8 Ansprechen und Nebenwirkungen unter ENF und TPV	79
4.8.1 Enfuvirtide (ENF)	79
4.8.2 Tipranavir (TPV)	80
4.9 Nebenwirkungen unter DRV, MVC, RGV und ETV	81
4.10 Rezeptortropismus unter MVC	82
5. Schlussfolgerungen	84
6. Literaturverzeichnis	86

1. Einleitung

1.1 Aufbau des HI-Virus

Das HI-Virus I besteht äußerlich aus einer Lipoproteinhülle, die hauptsächlich aus 10nm großen env-Glykoproteinen, Proteinen der Wirtszelle sowie Adhäsionsproteinen besteht. Die env-Glykoproteine sind aus zwei gekoppelten Teilen aufgebaut. Diese bestehen aus dem externen Glykoprotein 120 und dem transmembranösen Glykoprotein 41. Beide formen das Glykoprotein 160. Im Inneren der Lipoproteinhülle findet sich das p17-Matrixprotein sowie das p24-Kapsid-Antigen („core antigen“), welches zylindrisch 2 Kopien der HIV-RNA umhüllt. Die RNA ist gebunden an das Nukleoprotein 7 und an die reverse Transkriptase p66. Essentiell für die Vermehrung sind außerdem die Enzyme Integrase p32 und die Protease p11.

Das Genom besteht im Wesentlichen aus der folgenden Sequenz: 5'LTR-gag-pol-env-LTR3' sowie weiteren akzessorischen und regulatorischen Genen, welche die Replikation des Genoms steuern. Die Gene gag und env exprimieren neben den Hüllglykoproteinen auch das Nukleokapsid, das Gen pol ist unter anderem verantwortlich für die Expressierung der reversen Transkriptase. Im Bereich der „long terminal repeat“ (LTR)-Regionen findet die Integration der Virus-DNA in die DNA der Wirtszelle statt (Abb. 1.1) [1].

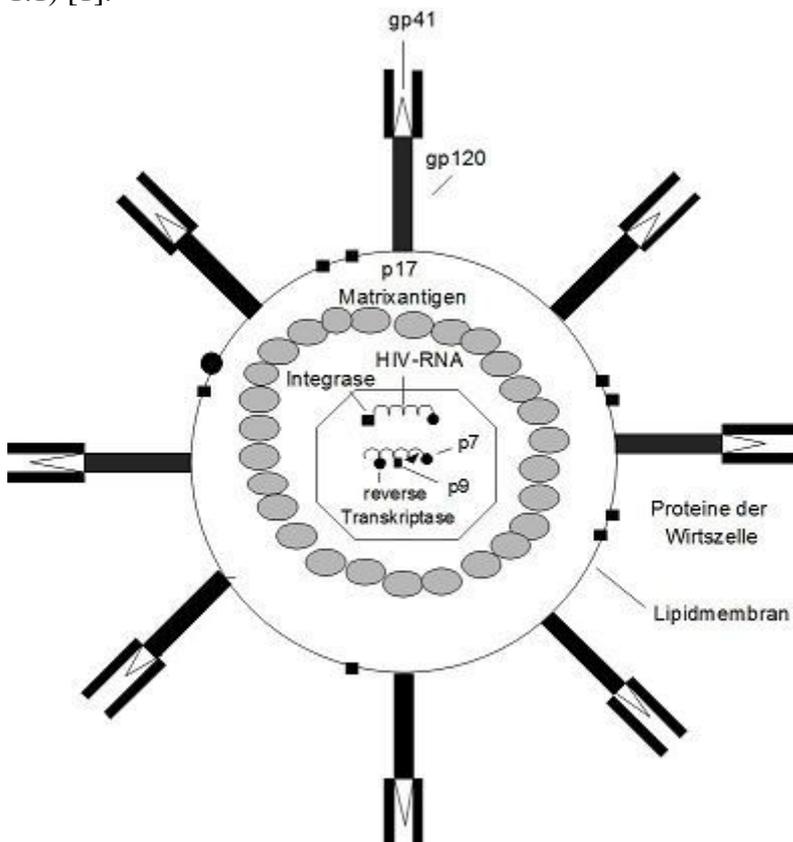


Abb. 1.1: Schematischer Aufbau des HI-Virus [1].

1.2 Replikationszyklus

HIV bindet über gp120 an das Glykoprotein CD4 von T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des ZNS. Neben CD4 finden sich auf diesen Zellen noch Korezeptoren/Chemokinrezeptoren, die unerlässlich sind für die Fusion des Virus mit der Wirtszelle. Durch die Bindung von CD4 mit gp120 erfolgt eine Konformationsänderung von gp120. Hierdurch wird dessen Bindung an den Korezeptor über die V3-Schleife (Abschnitt von gp120) möglich. An der Bindung sind hierbei hauptsächlich der CCR5-Korezeptor beziehungsweise der CXCR4-Korezeptor beteiligt. Je nachdem, welcher Rezeptor von einer Virenpopulation genutzt wird, unterscheidet man zwischen R5-tropen beziehungsweise X4-tropen Viren. Nach der Bindung von gp160 an den CD4-Rezeptor einer Wirtszelle erfährt auch gp41 eine Konformationsänderung, wodurch es haarnadelartig in die Zielzelle eindringen kann und somit eine Fusion beider Zellen bewirkt.

In der Zelle findet die Transkription der viralen RNA in die provirale HIV-DNA durch das Enzym reverse Transkriptase statt. Nach immunologischer Aktivierung der T-Zelle, beispielsweise durch Antigene, kann die HIV-DNA in die DNA der Wirtszelle durch das Enzym Integrase integriert werden. Die LTR-Region, die Stelle, wo die HIV-DNA in die DNA der Wirtszelle integriert wird, ist außerdem eine Bindungsstelle für Transkriptionsfaktoren, die sich nach Aktivierung der Zelle durch Antigene hier anreichern und die Transkription der viralen Gene regulieren. Als Ergebnis entstehen virale Proteine, die zunächst als Präkursormoleküle gebildet werden und von der HIV-Protease in die Proteine gp120, gp41, p24, p17, p9 und p7 gespalten werden. Dies ist Voraussetzung für die Ausknospung („budding“) neuer Virionen. Neben den Virusproteinen werden zudem Bestandteile der Wirtszellmembran in die neuen Virenhüllen integriert (Abb. 1.1. und Abb. 1.2).

Da die Replikation durch die reverse Transkriptase sehr fehlerträchtig ist, entsteht eine große Vielfalt genetisch verschiedener Viren, die einem Selektionsdruck durch antiretrovirale Medikamente oder auch des Immunsystems unterworfen sind. Somit können neben Viren mit einer geringen Replikationsfähigkeit auch resistente Spezies entstehen [1].

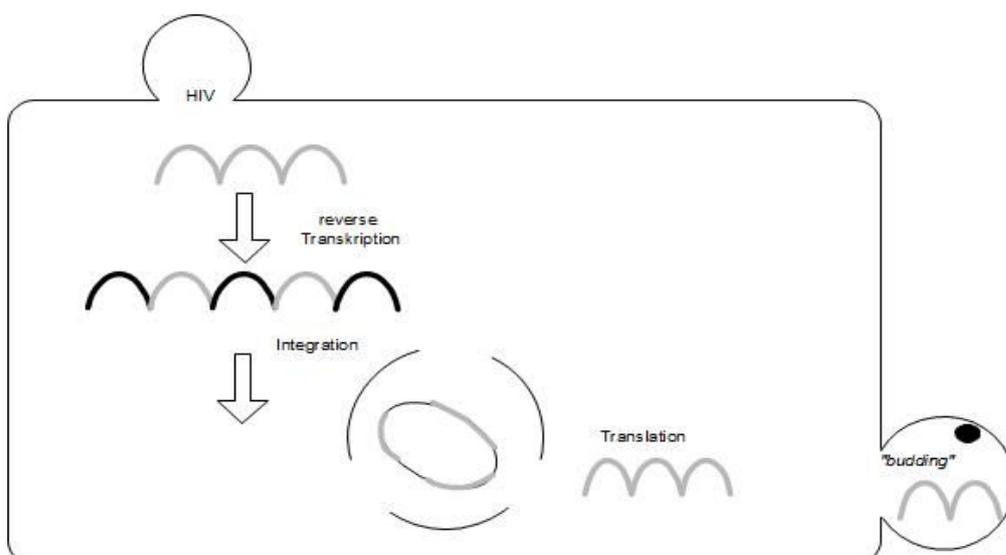


Abb. 1.2: Vereinfachtes Schema des HIV Replikationszyklus [1].

1.3 Therapie der HIV-Infektion

1.3.1 Prinzipien einer modernen antiretroviralen Therapie

Zur Festlegung der initialen Therapie liegen die „Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion“ vom April 2012 [2] vor, welche im Jahr 2014 [3] aktualisiert wurden. Eine antiretrovirale Therapie ist demnach indiziert bei symptomatischen Patienten, sowie bei asymptomatischen Patienten mit einer CD4-Zellzahl <350 Zellen/ μl . Bei Vorliegen eines Zusatzkriteriums (Alter >50 Jahre, Koinfektion mit Hepatitis C, therapiebedürftige Hepatitis B, rasches Absinken der CD4-Zellzahl, Plasmavirämie > 100.000 Kopien/ml, Reduktion der Infektiosität) ist eine Therapie auch bei asymptomatischen Patienten mit einer CD4-Zellzahl zwischen 350 bis 500 Zellen/ μl indiziert. Eine Initialtherapie besteht in aller Regel aus der Kombination von zwei Nukleosidanaloga mit einem NNRTI, mit einem *geboosterten* Proteaseinhibitor oder mit einem Integraseinhibitor. *Boosterung* meint hier eine Steigerung des Plasmaspiegels durch die Hemmung des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 mit einer niedrigen Dosis Ritonavir. Zur *Boosterung* ist seit 2014 zudem Cobicistat zugelassen [3]. Vor Therapiebeginn sollte standardmäßig eine Resistenztestung durchgeführt werden.

Um den Erfolg der Therapie beurteilen zu können, wird zum Zeitpunkt der Diagnose und danach in regelmäßigen Abständen die Zahl der CD4-Lymphozyten und der HIV-RNA bestimmt.

Probleme bei der Therapie ergeben sich durch die auftretenden Nebenwirkungen und eine mögliche Resistenzentwicklung unter antiretroviraler Therapie. Begünstigend für eine Resistenzentwicklung sind subtherapeutische Spiegel der antiretroviralen Medikamente. Ursachen hierfür sind unter anderem unregelmäßige oder unterdosierte Einnahme der Medikamente, Probleme der intestinalen Resorption, der Metabolisierung eines Wirkstoffes oder auch Interaktionen der antiretroviralen Substanzen mit der Begleitmedikation. Der Therapieerfolg äußert sich durch eine anhaltend supprimierte Viruslast (z.B. < 50 K/ml), da hierdurch ein dauerhaftes Therapieansprechen und längeres Überleben erreicht werden kann [4, 5].

Vier bis sechs Monate nach Therapiebeginn sollte die Viruslast unter die Nachweisgrenze abgesunken sein und dort auch verbleiben. Sobald die Viruslast wiederholt messbar ist beziehungsweise wenn bis zu sechs Monate nach Therapiebeginn keine Suppression der Viruslast erreicht wird, spricht man vom Therapieversagen [2]. In diesem Fall muss die Therapie überprüft werden. Die Leitlinien empfehlen im Falle eines Therapieversagens eine Resistenztestung. Mögliche Ursachen für ein Versagen sind neben dem Auftreten von Resistenzen die mangelnde Resorption, die beschleunigte Metabolisierung der ART oder eine ungenügende Adhärenz.

Gelegentlich lassen sich bei supprimierten Patienten intermittierend Anstiege der Viruslast nachweisen. Sofern vor und nach dieser Messung die Viruslast unter 50 K/ml liegt und die Virämie nicht größer als 400 K/ml ist, spricht man von einem sogenannten „*blip*“. Zahlreiche Studien zeigen, dass „*blips*“ langfristig nicht mit einer erhöhten Gefahr des Therapieversagens einhergehen [6-8].

1.3.2 Geschichte der antiretroviralen Therapie (ART)

1987 war zunächst nur der Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Zidovudin zur Therapie der HIV-Infektion verfügbar und wurde als Monotherapie eingesetzt. Die Concorde-Studie zeigte jedoch, dass ein früher und alleiniger Einsatz von Zidovudin das Überleben nicht signifikant verbesserte. Zudem traten unter der Therapie schwere Nebenwirkungen [9] auf, von Resistenzen wurden schon nach 36 Wochen Therapie berichtet [10]. Durch Einführung weiterer Medikamente aus der Gruppe der NRTIs (siehe Tabelle 1.2) wurde es möglich, zwei dieser Substanzen schon bei Therapiebeginn zu kombinieren, um den Krankheitsverlauf zu verzögern und die Lebenserwartung zu steigern. Eine längerfristige Suppression der Viruslast war damit allerdings weiterhin nicht möglich [11, 12].

Im Zeitraum zwischen Dezember 1995 und 1996 wurden erstmalig Substanzen einer neuen Wirkstoffgruppe der Protease-Inhibitoren (PI) eingeführt. Ritonavir, Saquinavir und Indinavir waren im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens für die Behandlung verfügbar [13]. Durch die Kombination von zwei NRTI und einem PI war es jetzt erstmalig möglich, die Viruslast für einen längeren Zeitraum unter die Nachweisgrenze zu senken. Unter der Therapie traten AIDS-Komplikationen weitaus seltener auf und ein längeres Überleben konnte nachgewiesen werden [11, 14].

Der Einsatz der Kombinationstherapie, auch als *„highly active antiretroviral therapy (HAART)“* bezeichnet, wurde neuer Therapiestandard. Kurze Zeit später, zwischen 1996 und 1998, wurden Nevirapin und Efavirenz als Vertreter der dritten Wirkstoffklasse zugelassen, die Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) [13]. Einige Studien zeigten, dass eine Dreifachtherapie, die einen NNRTI enthält, effektiver ist als eine Zweifach NRTI-Therapie und mindestens so effektiv wie PI-basierte Therapieregime [15-17].

Mit der größeren Auswahl an Medikamenten war es zunächst möglich, erfolgreiche HAART-Regime einzusetzen. Von 1994 bis 1998 sank die Inzidenz der AIDS-definierenden Erkrankungen von 30,7 auf 2,5 pro 100 Patientenjahre [18].

Der Erfolg der HAART wurde durch das Auftreten von Nebenwirkungen wie der Lipodystrophie getrübt. Diese zeigt sich durch eine stammbetonte Fettakkumulation, Hyperlipidämie und Insulinresistenz. Als Hauptmechanismus wird die mitochondriale Toxizität der Nukleosidanaloga diskutiert [19].

1.4 Resistenzen und Nebenwirkungen

1.4.1 Resistenzen und Resistenztestung

Bedingt durch die hohe Replikationsrate des HI-Virus und der mangelnden Korrekturfunktion der reversen Transkriptase entstehen durch circa 10.000 bis 100.000 zufällige Punktmutationen jeden Tag neue Virusspezies. Diese Varianz wird weiterhin verstärkt durch rekombinanten Austausch zwischen den Virusstämmen sowie der Archivierung von Virusstämmen in der Wirtszelle [20-23]. Entstehen bei diesem Vorgang zufällig resistente Viren, wird diese Variante durch eine antiretrovirale Therapie, die nur gegen das Wildtypvirus wirkt, selektiert und somit dominant [24].

Somit sind intensiv vorbehandelte Patienten, die zusätzlich auch eine geringe *Compliance* zeigen, einem erhöhten Risiko der Resistenzentstehung ausgesetzt. Da Resistenzen eine Hauptursache für ein Therapieversagen sind, wird die Therapie stark erschwert [25].

1.4.1 Resistenztestung

Zwei Methoden werden unterschieden: Die phänotypische und die genotypische Resistenztestung [25].

1.4.2 Phänotypische Resistenztestung

Hier wird *in vitro* die direkte Wirkung antiretroviraler Medikamente auf die Replikation des patienteneigenen Virusstammes gemessen. Die Wirkung verschiedener ART-Konzentrationen auf die Patientenprobe wird mit der Wirkung auf einen Wildtypstamm verglichen, der von therapie-naiven Patienten stammt. Es ergibt sich die Medikamentenkonzentration, die nötig ist, um die Virusreplikation um 50% zu senken (*50 % inhibitory concentration*, IC₅₀). Der IC₅₀ für ein Medikament wird mit einem bestimmten *Cut-Off Wert* verglichen. Durch Bildung eines Resistenzfaktors (Quotient IC₅₀ Patient/IC₅₀ Wildtyp) wird angegeben, inwieweit diese Konzentration im Vergleich zur Wildtyp-IC₅₀ gesteigert werden kann und immer noch eine klinisch relevante Wirkung zeigt.

Nachteile dieses Verfahren sind hohe Kosten und die eingeschränkte Verfügbarkeit, da dieser Test in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt wird, was auch eine zeitliche Verzögerung mit sich bringt. Weiterhin kann keine Aussage über die Aktivität und das Langzeitansprechen der Medikamente eines Therapieregimes gemacht werden. Mangelnde Standardisierungen der *Cut-Off-Werte* erschweren die Aussage, inwieweit sich eine getestete Resistenz klinisch auswirken wird.

Auf der anderen Seite kann jedes Medikament mit dieser Technik auf Resistenz und Sensitivität untersucht werden. Zudem können Aussagen über den Gesamteffekt aller Mutationen (wie „*multi-drug resistance*“) sowie auch über Kreuzresistenzen getroffen werden [25, 26].

1.4.3 Genotypische Resistenztestung

Genotypische Resistenztests erkennen spezifische Mutationen, die mit Resistenz gegen antiretrovirale Medikamente assoziiert sind. Am häufigsten wird hierzu eine direkte Sequenzierung des Virusgenoms vorgenommen. Anschließend wird diese Sequenz mit einer computer-basierten Resistenzdatenbank auf Mutationen analysiert. Dabei sind besonders Abschnitte des Genoms interessant, an denen Medikamente angreifen, also vor allem die

Genabschnitte der viralen Enzyme Protease, reverse Transkriptase und Integrase sowie die Glykoproteine der Virushülle: gp41 und gp120 [25].

Interpretation

Die Interpretation der gewonnenen Daten aus der Sequenzanalyse erfolgt entweder durch regelbasierte Algorithmen oder anhand Erstellung eines virtuellen Phänotyps [25]. Die datenbasierten Algorithmen werden mit Hilfe von Literaturdaten durch Expertenkomitees erstellt, wie zum Beispiel:

- ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA)
- AC11 research group
- The International AIDS Society-USA (IAS-USA) panel
- European HIV drug resistance guidelines panel

Es ist notwendig, dass diese Systeme regelmäßig aktualisiert werden. Idealerweise basieren sie auf Studien, die einen Bezug zwischen dem Genotyp und dem virologischen Therapieansprechen herstellen. Zur Auswertung stehen diese Datenbanken kostenlos online zur Verfügung (für Subtyp B):

- Stanford HIV RT Protease Sequence Database (<http://hivdb.stanford.edu/hiv>)
- Los Alamos HIV Sequence Database (<http://hiv-web.lanl.gov>)
- HIVresistanceWEB (<http://www.hivresistanceweb.com>)
- HIV genotypic drug resistance interpretation -ANRS AC11: (<http://www.hivfrenchresistance.org>)

Durch virtuelle Phänotypisierung, wie beispielsweise das Verfahren [geno2pheno](http://www.geno2pheno.org) (<http://www.geno2pheno.org>), erfolgt ein Vergleich des genotypischen Resistenzprofils mit gekoppelten Phäno- und Genotypen durch maschinell lernende Techniken. Mit dieser Paarung ist es möglich, biomathematisch vom Genotyp auf den Phänotyp zu schließen, ohne eine aufwendige phänotypische Resistenztestung im Labor vorzunehmen. Während die ursprünglichen Verfahren zur Resistenztestung eine Resistenz *in vitro* ermitteln, die aber nicht unbedingt mit dem Therapieansprechen *in vivo* korreliert, erleichtert die Vorhersage des Medikamentenansprechens aus dem sequenzierten Genotyp die Interpretation vorhandener Resistenzen [27].

Im Gegensatz zu den phänotypischen Verfahren sind die genotypischen Resistenztests schneller und günstiger durchzuführen und können kurzfristig Angaben zum virologischen Ansprechen einer Therapie machen. Weiterhin kann eine beginnende Resistenz früher erkannt werden als durch einen phänotypischen Test. Nachteile ergeben sich durch die Interpretation, die auf Resistenz-assoziierten Mutationen beruht. Besonders beim Auftreten multipler Mutationen ist die Interpretation erschwert. Die Relevanz vieler Mutationen ist noch nicht endgültig geklärt, außerdem korreliert das Auftreten bestimmter Mutationen nicht immer mit dem Resistenzprofil. Sowohl genotypische als auch phänotypische Resistenztests zeigen Schwächen, wenn mehrere Virusstämme in einer Probe vorliegen. Virusisolate, die weniger als ein Viertel der Gesamtpopulation ausmachen, werden dann nicht berücksichtigt [25, 26].

1.4.4 Diskordanz von Phänotyp und Genotyp

Durch die genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung ergeben sich für die einzelnen Verfahren Limitationen bei der Ermittlung der Resistenzsituation. Bei Präsenz verschiedener Virusstämme, welche unterschiedliche Resistenzen aufweisen, empfiehlt sich neben phänotypischen Verfahren zusätzlich die Durchführung von genotypischen Resistenzbestimmungen. In Bezug auf bestimmte Mutationen zeigen genotypische Verfahren oft einen Vorteil gegenüber der phänotypischen Resistenzbestimmung, während bei komplexer Resistenzsituation durch das phänotypische Verfahren oft mehr Informationen gewonnen werden können. Tabelle 1.1. zeigt eine Übersicht für mögliche Gründe der Diskordanz im Hinblick auf die Ergebnisse der geno- und phänotypischen Resistenzbestimmung.

	Phänotypische Verfahren	Genotypische Verfahren
Präsenz von Wildtyp und resistenten Stämmen in der Probe	eventuelles Ergebnis: keine Resistenz! (z.B. bei quantitativer Dominanz des Wildtypstammes)	Ermittlung von Resistenzen
Übergangsmutationen (führen nicht zwingend zu einer Resistenz, können aber eine beginnende Resistenz andeuten)	können diese nicht ermitteln	können erfasst werden
Thyminanalogue Mutationen (TAM) (mit Resistenz gegen AZT und d4T assoziiert, können aber auch bei anderen NRTIs Resistenzen verursachen)	Auswertungsschwierigkeiten	Erfassung von Einzelmutationen möglich
Antagonistische Mutationen (kompensieren andere Mutationen oder mindern die Replikationsfähigkeit)	Ergebnis: kein Wirkungsverlust	Ermittlung einer Resistenz
Atypische Mutationen (nicht in den regelbasierten Algorithmen erfasst)	Auswirkung auf Wirksamkeit wird dargestellt	nicht ermittelbar
Komplexe Mutationsmuster (Interaktion einzelner Mutationen, kann zu Kreuzresistenzen führen)	Ermittlung von Resistenz möglich	Interpretation schwierig

Tabelle 1.1: mögliche Ursachen für Diskordanzen der Ergebnisse von phäno- und genotypischen Resistenztestungen [25].

1.5 Nebenwirkungen

Durch Entwicklung neuer Medikamente sind Nebenwirkungen unter einer antiretroviralen Therapie seltener geworden: Während in den Jahren 2003 - 2007 21% [28] der behandelten Patienten eine Änderung oder Abbruch ihrer Therapie erlebten, ist diese Zahl 2009 auf 9% abgesunken [29].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Diarrhoe, Nausea und Erbrechen, welche die Lebensqualität der Patienten einschränken und am häufigsten zu einem Therapieabbruch führen [29, 30]. Dies kann durch fast alle antiretrovirale Medikamente verursacht werden und führt neben der Beeinträchtigung des Patienten auch zu einem erhöhten Resistenzrisiko bei verminderter intestinaler Resorption der ART [31].

Eine weitere häufige Nebenwirkung ist die Hepatotoxizität. Das Ausmaß reicht von leichten Erhöhungen der Transaminasen bis hin zum seltenen Leberversagen [32]. Ein besonderes Risiko für schwere Leberschäden stellt dabei vor allem TPV [33] dar. Aber auch unter der Therapie mit DRV sowie älteren Substanzen [34, 35] ist eine schwere Hepatotoxizität möglich.

Einfluss auf die Nierenfunktion hat vor allem Tenofovir. Eine Studie zeigte, dass therapierte Patienten eine verringerte Nierenfunktion aufwiesen und ein erhöhtes Risiko für proximale Tubulopathien besaßen [36]. Die Nephrotoxizität wird oft erst nach einigen Monaten beobachtet und bessert sich meist zügig nach Änderung der Therapie [37, 38].

Neurologische Nebenwirkungen umfassen vor allem Polyneuropathien oder Symptome wie Schwindel oder Alpträume. Periphere Polyneuropathien können einerseits durch die HIV-Infektion bedingt sein oder treten auch vor allem bei Einsatz von Didanosin, Stavudin und Zidovudin auf. Durch Umstellung der Therapie sind diese Beschwerden nach einigen Monaten meist regredient [31]. Schwindel, Alpträume oder Depressionen werden vor allem bei Therapie mit Efavirenz beobachtet. Bessern sich die Beschwerden nicht, kann dieses zum Beispiel durch Nevirapin ersetzt werden [31].

Weitere häufige Nebenwirkungen sind Allergien beziehungsweise Hautveränderungen. Diese zeigen sich vor allem bei Therapie mit NNRTIs, allerdings auch bei neu entwickelten Substanzen. Erscheinungen sind beispielsweise Exantheme (TPV, DRV, ETV, RGV und MVC), Hypersensitivitätsreaktionen (Abacavir, ETV) und lokale Hautindurationen (ENF) [39]. Diese können zum Teil fatal enden, wie die HLA-B*5701-Allel assoziierte Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion, die allerdings durch Bestimmung des HLA-Status vermieden werden kann [40]. Fast alle Patientin, die ENF subkutan injizieren, entwickeln im Laufe der Zeit an den Einstichstellen entzündete Hautindurationen, die in den TORO-Studien 4,4% der Patienten im Verlauf von 48 Wochen zum Therapieabbruch bewegten [41].

Das Lipodystrophiesyndrom, das vor allem aufgrund einer Therapie mit NRTI oder *geboosterten* PIs auftreten kann, ist durch Fettverteilungsstörungen und metabolische Veränderungen gekennzeichnet. Die Fettverteilungsstörungen äußern sich hierbei durch eine Lipoatrophie, vor allem im Bereich des Gesichtes, der Extremitäten und des Gesäßes, während es abdominal oder im Nacken zu einer vermehrten Einlagerung subkutanen Fettgewebes kommt. Die metabolischen Veränderungen zeigen sich durch Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, erhöhte freie Fettsäuren, Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörungen, wodurch das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten steigt [42]. Die Fettverteilungsstörungen entstehen dabei vor allem durch Therapie mit NRTI, während

die metabolischen Veränderungen vor allem durch PIs ausgelöst werden [43]. Neuere Substanzen wie MVC oder RGV beeinflussen die Serumlipide nur geringfügig [44-46].

Andere Nebenwirkungen umfassen eine Myelosuppression oder Laktatazidosen. Während ersteres insbesondere durch Einsatz von Zidovudin bedingt ist, werden Laktatazidosen hauptsächlich unter Stavudin und Didanosin als Folge einer mitochondrialen Toxizität beobachtet [31, 47].

1.6 Entwicklung neuer antiretroviraler Substanzen und Salvagetherapie

Seit Beginn der HAART-Ära ist es möglich, die Viruslast bei vielen Patienten dauerhaft zu supprimieren. Aufgrund von Resistenzen und Unverträglichkeiten konnte die Viruslast noch zu Beginn des neuen Jahrtausends jedoch bei 50 – 70% der Patienten trotz HAART nicht unter die Nachweisgrenze gesenkt werden [48, 49]. Vielen Patienten mit 3-Klassen-Resistenzen standen zu Beginn des Jahrtausends keine sinnvollen Therapieoptionen mehr zur Verfügung.

Der Begriff Salvagetherapie ist nicht eindeutig definiert. Generell richtet sich eine Salvagetherapie an Patienten mit Resistenzen gegen die Substanzklassen NRTI, NNRTI und PI (TCR = *triple class resistance*) und an Patienten mit mangelndem Therapieansprechen (keine Viruslastsuppression) bei Einsatz aller drei Klassen (TCF = *triple class failure*). Liegen sowohl Resistenzen gegen mindestens drei Klassen als auch gegen weitere Substanzen vor, wird auch häufig von MDR-Viren (MDR = *multi-drug-resistant*) gesprochen [50]. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besitzen [51], andererseits scheint die Replikationsfähigkeit von MDR-Viren herabgesetzt zu sein [52].

Einer Studie zufolge wurde die Prävalenz des TCF in Europa und Amerika auf 4-8% der antiretroviral vorbehandelten Patienten geschätzt [53]. Als Hauptursache wird eine unzureichende Behandlung vor Einführung der HAART diskutiert. Mit besseren Behandlungsoptionen scheint die Anzahl der Patienten mit einer 3-Klassen-Resistenz abzunehmen [53, 54].

Für diese Patienten mit limitierten Therapieoptionen sind in den letzten Jahren sechs neue Substanzen zugelassen worden: ENF, TPV, DRV, MVC, RGV und ETV. Ein Therapieregime mit einer oder mehrerer dieser Substanzen wird als Salvagetherapie bezeichnet. Durch Einsatz dieser Substanzen ist auch bei Präsenz von MDR-Viren oft eine Viruslastsuppression möglich [55]. Allerdings muss beachtet werden, dass aufgrund von guter Verträglichkeit und besserem Therapieansprechen, beispielsweise DRV inzwischen für die *Firstline*-Therapie zugelassen ist [56]. In solch einem Fall handelt es sich trotz Einsatz eines Salvagemedikamentes nicht um eine Salvagetherapie. In der vorliegenden Studie werden die genannten Substanzen als Salvagesubstanzen bezeichnet, diese wurden ausschließlich bei vorbehandelten Patienten eingesetzt.

1.6.1 Fusionsinhibitoren

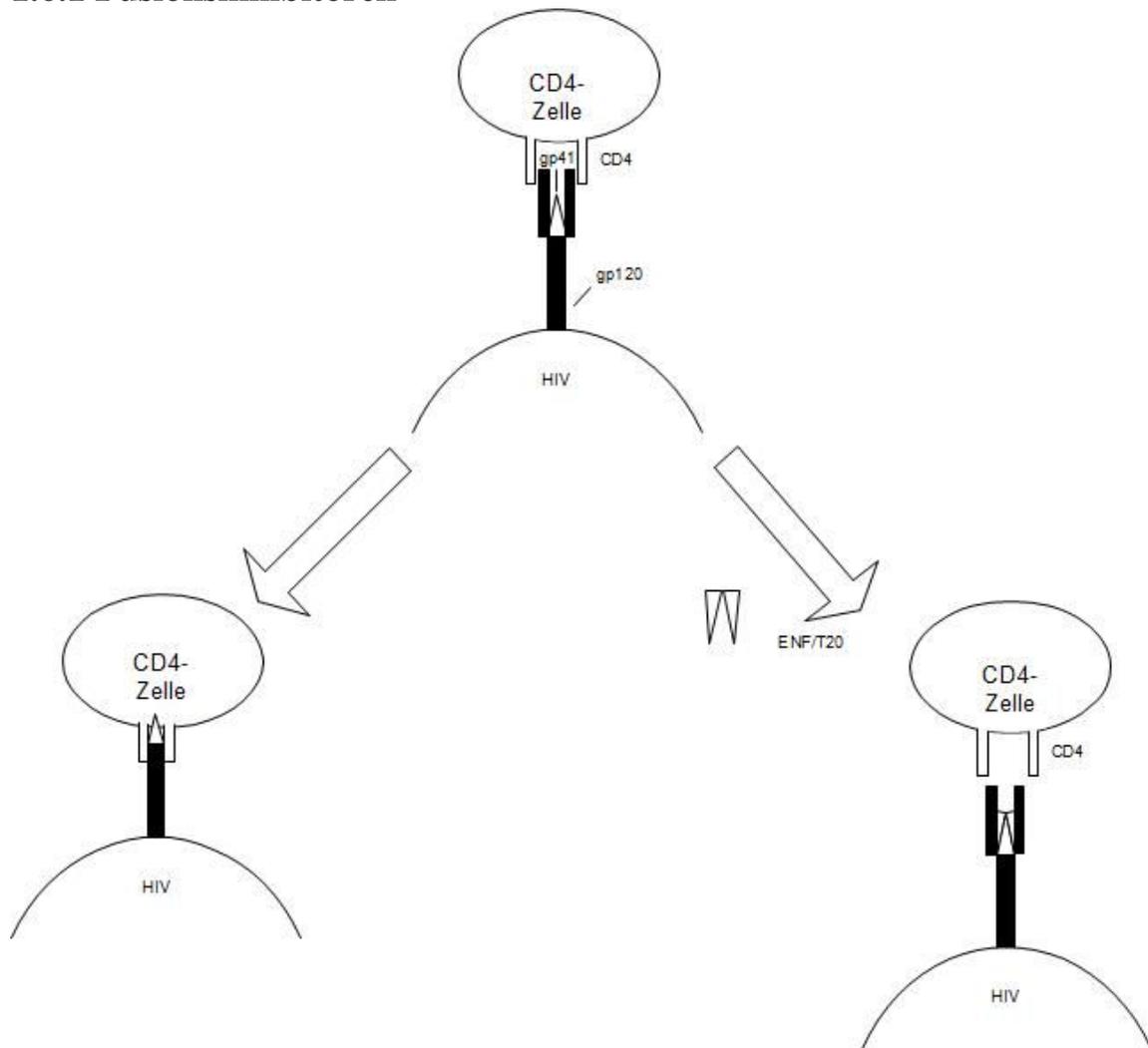


Abb. 1.3: Wirkungsmechanismus von ENF: HIV bindet mittels dem Hüllprotein gp120 an den CD4-Rezeptor der Wirtszelle. Durch Interaktion mit dem Rezeptor kommt es zur Konformationsänderung von gp41 und gp120. Gp41 kann nun über eine haarnadelartige Verbindung Kontakt zur Wirtszelle herstellen. Weitere Konformationsänderungen sorgen für die Annäherung von Wirtszelle und Virus, wodurch die Fusion ermöglicht wird. ENF bindet an die haarnadelartige Intermediärstruktur von gp41 und verhindert so die Fusion [57].

Mehr als 15 Jahre nach Einführung der antiretroviralen Therapie wurde mit den Fusionsinhibitoren die vierte antiretrovirale Wirkstoffgruppe eingeführt. ENF ist hierbei der einzig zugelassene Fusionsinhibitor und wird vor allem gegen multi-resistente Viren eingesetzt. Das Medikament wird subkutan injiziert und verhindert die Fusion von Wirtszelle und HIV durch Interaktion mit dem HIV-Protein gp41 (siehe Abb. 1.3). In den Zulassungsstudien TORO 1/2 wurden hauptsächlich vorbehandelte Patienten mit ausgeprägter Resistenzsituation eingeschlossen. Diese erhielten in der Verumgruppe ENF mit einer optimierten Begleittherapie, während die Kontrollgruppe lediglich mit einer optimierten Begleittherapie therapiert wurde. Unter diesen Bedingungen konnte die Viruslast um bis zu 0,94 Logstufen [58-60] reduziert werden. In den großen randomisierten Studien anderer Salvagesubstanzen konnte durch die Präsenz von ENF in einem Regime das Therapieansprechen deutlich verbessert werden [61-66].

Resistenzen betreffen vor allem die HR1-Domäne (Positionen 36 bis 45) des gp41 Proteins, die Bindungsstelle von ENF. Allerdings führen diese Mutationen ohne weitere Gabe von ENF zu weniger virulenten Viren, da die replikative Fitness abnimmt. Nach Absetzen der Substanz kann bereits nach 30 Tagen wieder die Wildtypsequenz vorliegen [41].

1.6.2 Proteaseinhibitoren der 2. Generation

DRV und TPV sind für die Therapie mehrfach vorbehandelter Patienten zugelassen. Diese beiden Salvagemedikamente zeigen auch bei Präsenz von Resistenzen gegen ältere PIs noch Wirkung und besitzen außerdem eine hohe Barriere gegen das Auftreten neuer Resistenzen [67].

In den RESIST-Studien konnte gezeigt werden, dass nach einer Therapie mit TPV deutlich mehr Patienten eine supprimierte Viruslast aufwiesen als nach Therapie mit einem Vergleichs-PI (22,8% vs. 10,2%). Das Kollektiv bestand aus Patienten mit erheblicher PI-Resistenz. Sofern ENF Bestandteil der optimierten Begleittherapie war, ließ sich ein signifikant besseres Therapieansprechen von 28% nachweisen. Unter der Therapie traten jedoch vermehrt Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität auf [68]. Ein besseres Ansprechen als unter Lopinavir bei Lopinavir-naiven Patienten war außerdem nicht festzustellen. Was die Entwicklung von Resistenzen angeht, zeigte die RESIST-Studie, dass die Mutationen T74P, I47V, V82L/T, Q58E und N83D besonders stark mit reduzierter Wirksamkeit korrelieren, *in vivo* wurde dabei vor allem die Mutation V82L/T und I84 nach einem Therapieversagen beobachtet [68, 69].

Auch DRV wurde ursprünglich für die Therapie resistenter Viren entwickelt, zeigte jedoch auch bei Therapie-naiven Patienten bessere Ergebnisse als Lopinavir in den Punkten Viruslastsuppression und Verträglichkeit. In den POWER-Studien war bei 45 % der Patienten nach 48 Wochen eine Viruslastsuppression nachweisbar [61]. In der TITAN-Studie zeigte sich für DRV neben einer besseren Supprimierung gegenüber Lopinavir eine geringere Anfälligkeit für die Entwicklung von Resistenzen gegen PI und NRTI. *In vitro* ließ sich außerdem eine höhere Resistenzbarriere als bei anderen PIs nachweisen [70]. Neben den POWER-Studien lieferten andere Studien weitere Daten zu Resistenzentstehung gegen DRV. Diese 11 Mutationen des Proteasogens sind mit reduzierter Wirksamkeit gegenüber DRV assoziiert: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V und L89V [61, 69].

1.6.3 Korezeptorantagonisten

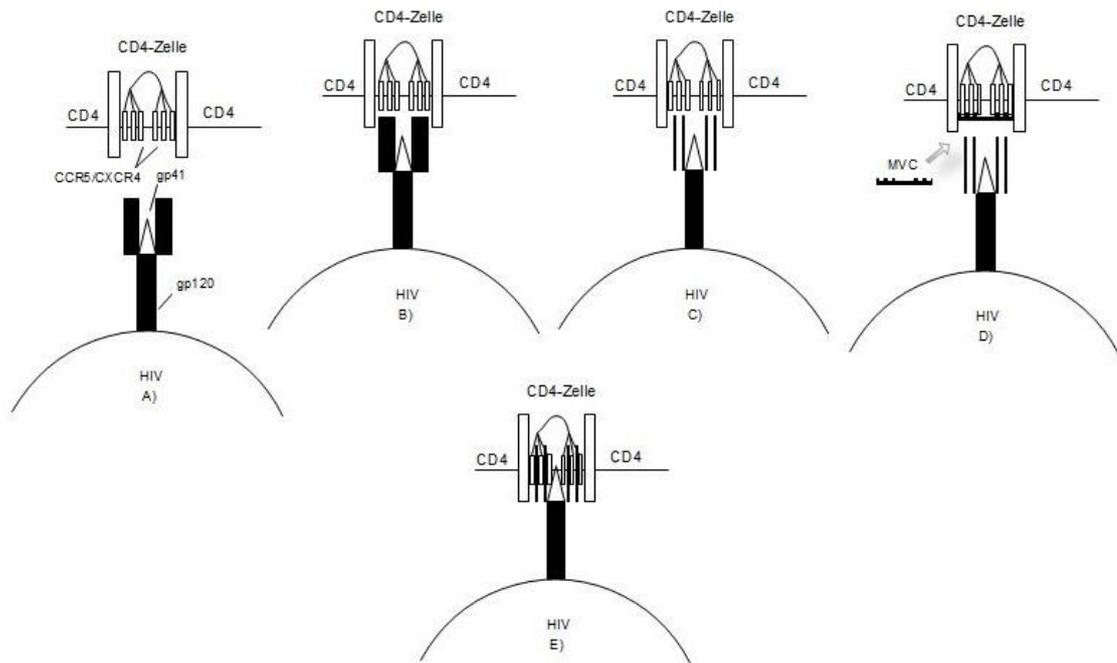


Abb. 1.4: Wirkungsmechanismus von Korezeptorantagonisten: HIV bindet über gp120 am CD4-Rezeptor und Korezeptor (CCR5 bzw. CXCR4) der Wirtszelle (A), wodurch eine Konformationsänderung von gp120 stattfindet (B, C). Dadurch wird die Bindung an den Korezeptor möglich (C). Korezeptorantagonisten verhindern dies, indem sie an den Korezeptor binden und dessen Konformation ändern. Somit ist eine Bindung von gp120 an den Korezeptor nicht mehr möglich (D). Natürlicherweise führt die Bindung von gp120 an den Korezeptor zur Fusion von Virus und Wirtszelle (E) [55, 71].

Um eine Zelle zu infizieren, nutzt HIV neben dem Hüllprotein gp120 und dem CD4-Rezeptor entweder den CCR5- oder den CXCR4-Korezeptor (Abb. 1.4). Je nachdem welcher Korezeptor genutzt wird (auch Tropismus genannt), lässt sich zwischen R5-tropen und X4-tropen Viren unterscheiden. Duale Viren sind in der Lage beide Rezeptoren zu nutzen. Der Tropismus korreliert mit der Krankheitsprogression: In späteren Stadien wird vor allem der CXCR4-Rezeptor genutzt, während zu Beginn vor allem R5-trope Viren dominieren. Ferner sind Individuen mit einer homozygoten $\Delta 32$ -Mutation (resultierend in geringerer Expression von CCR5-Rezeptoren) für gewöhnlich resistent gegen eine HIV-Infektion, zudem scheint diese Mutation keinen Krankheitswert zu besitzen [72, 73].

Diese Erkenntnis lieferte im September 2007 eine neue Medikamentenklasse in der HIV-Therapie: Die CCR5-Korezeptor-Antagonisten. Während es momentan aufgrund schwerer Nebenwirkungen nicht möglich ist, den CXCR4-Korezeptor zu blockieren, ist mit dem neu zugelassenen Medikament MVC ein CCR5-Korezeptor-Antagonist verfügbar.

In großen randomisierten Studien zeigte eine Therapie mit MVC bei vorthera-pierten Patienten nach 48 Wochen eine signifikant stärkere Suppression der Viruslast und eine stärkere Restauration der CD4-Lymphozyten als durch alternative Therapieregime bei sehr guter Verträglichkeit [64].

Vor der Behandlung ist allerdings, analog zu den genotypischen und phänotypischen Resistenztestungen, die Tropismusbestimmung des vorherrschenden Virusstammes nötig. Für die phänotypische Tropismusbestimmung wird am häufigsten der Trofiletest® der Firma Monogram Biosciences eingesetzt. Nachteil des Verfahrens ist, dass eine Viruslast von 1000 K/ml vorausgesetzt wird, außerdem wird der Test nur von wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt und benötigt viel Zeit [74].

Die Nutzung des Korezeptor ist abhängig von den Bindungseigenschaften des Hüllproteins gp120, das durch das virale Genom kodiert wird. Hieraus entstand die Idee, den Phänotyp aus dem Genotyp vorherzusagen. Vorteile dieses Verfahrens sind geringerer Aufwand und geringere Kosten, wenn auch nicht die Präzision phänotypischer Tests erreicht wird [73-75].

Da die Selektion X4-troper Viren ein entscheidender Resistenzmechanismus gegenüber CCR5-Antagonisten ist, werden so Patienten identifiziert, die von einer MVC-Therapie profitieren. Da X4-trope Viren jedoch auch bei 10-20% der therapienaiven Patienten und schließlich bei 30-60% der bereits therapierten Patienten nachweisbar sind, dient der Tropismustest auch zur Überwachung des Therapie [74]. Bei Therapieversagern findet in ca. 2/3 der Fälle eine Tropismus-Änderung von R5 zu X4 („*Tropismus-Switch*“) statt, die Therapie mit MVC muss eventuell beendet werden. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit X4-tropen Viren unter MVC einen größeren medianen CD4-Zellanstieg (bis +57 Zellen/ μ l) erzielen konnten als Patienten der Placebogruppe (+24 Zellen/ μ l) [62, 67].

Neben dem *Rezeptorswitch* besteht außerdem die seltene Möglichkeit einer MVC-Resistenz bei R5-tropen Viren [76], die es ermöglicht trotz Antagonist den CCR5-Korezeptor zu nutzen [67, 77].

1.6.4 Integrasehemmer

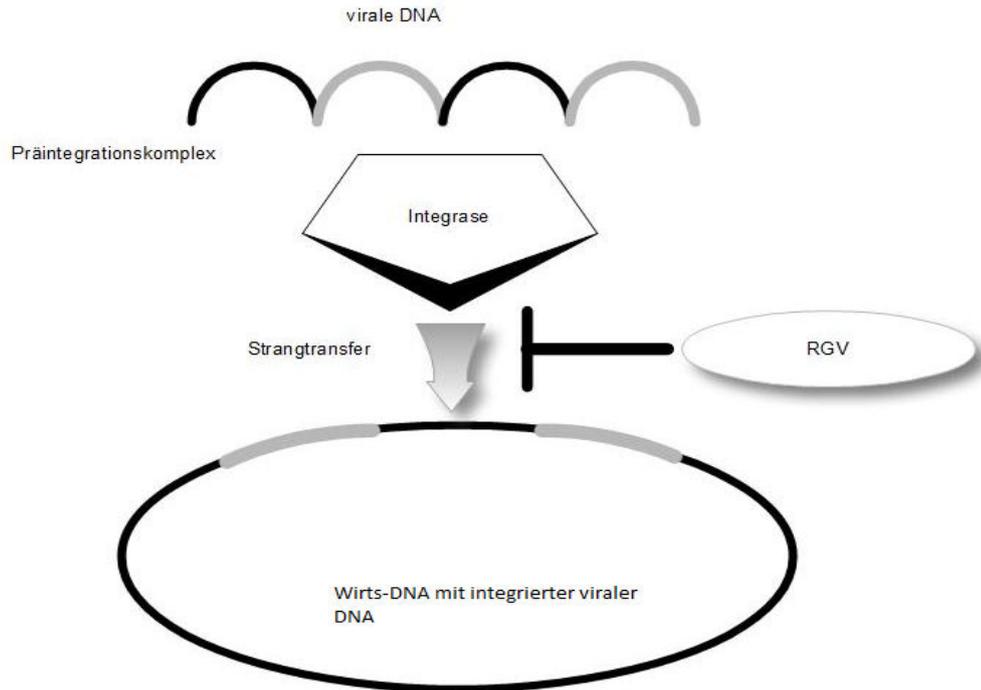


Abb. 1.5: Wirkungsmechanismus von Integrasehemmern: Das HIV-Enzym Integrase bindet die virale DNA im Zytoplasma, es entsteht der Präintegrationskomplex. Die Integrase schneidet nun katalytisch ein Dinukleotid aus beiden Enden des DNA-Stranges. Im Zellkern findet nun der Strangtransfer statt: Die Integrase bindet an die Wirts-DNA und bewirkt eine irreversible Bindung mit der Virus-DNA. Dieser Schritt wird durch Integrasehemmer wie RGV verhindert [63, 78]

Die Inhibierung des HIV-Enzyms Integrase ist ein neuer Weg in der antiretroviralen Therapie. Dieses Enzym ist unabdingbar für die Funktion des Virus, indem es die virale DNA in die DNA der Wirtszelle integriert (Abb. 1.5). 2007 wurde der Wirkstoff RGV zugelassen. Vor allem für vortherapierte Patienten bietet dieses Salvagemedikament neue Hoffnung, da bei sehr guter Verträglichkeit [79] in randomisierten Studien Suppressionsraten bis 89% bei vorbehandelten Patienten erzielt wurden [66, 80, 81].

Problematisch ist jedoch das schnelle Auftreten von Resistenzen, besonders bei insuffizienter Begleittherapie. In klinischen Studien wurden vor allem 3 Mutationsloki bei Patienten mit Therapieversagen unter Raltegravir gefunden: Y143, Q148 und N155. Jede dieser Mutationen kann einzeln für ein Therapieversagen verantwortlich sein, bei Fortsetzen der Therapie ist das Auftreten von weiteren Mutationen (zum Beispiel Q148H) sowie von Sekundärmutationen möglich. Diese begünstigen die virale Fitness und verstärken die Resistenzsituation [67].

Mit Elvitegravir (2013) und Dolutegravir (2014) wurden weitere Integraseinhibitoren für therapienaive und vorbehandelte Patienten verfügbar. Der Einsatz Elvitegravirs erfolgt mit einer *Boostersubstanz* (Ritonavir oder Cobicistat). In randomisierten Studien wurde bei therapienaiven Patienten eine Suppressionsrate bis über 90% erzielt [82]. Bei vorbehandelten Patienten wurde gegenüber RGV ein vergleichbares virologisches Ansprechen beobachtet. Insgesamt zeigte sich jedoch auch eine ähnlich niedrige Resistenzbarriere wie unter RGV [83]. Bei Einsatz der 2014 zugelassenen Substanz Dolutegravir bestand dagegen selbst bei nachgewiesenen Resistenzen gegen Integraseinhibitoren noch eine Wirksamkeit [84-86]. Zudem wurde ein verbessertes Therapieansprechen gegenüber RGV sowohl bei therapienaiven [86], als auch bei vorbehandelten [85] Patienten beobachtet.

1.6.5 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren der 2. Generation

Die Erstgenerations-NNRTI Efavirenz und Nevirapin sind sehr anfällig für Resistenzen: Bereits eine Mutation (K103N) reicht für eine hochgradige Resistenz gegen die gesamte Klasse. Etravirin ist bei Präsenz dieser und anderer Mutationen noch wirksam und erweist sich ebenso wie die anderen Salvagemedikamente als besonders wertvoll für vorthera­pierte Patienten mit ausgeprägter Resistenzsituation. In den DUET-Studien erwies sich ETV als potentes Mittel die Viruslast zu supprimieren [65, 87].

Für die Resistenzentwicklung werden in Studien vor allem die folgenden Mutationen verantwortlich gemacht: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179C/I/V, Y181C, G190S/A und M230L. Normalerweise scheinen mindestens 3 Mutationen für eine klinisch beobachtbare Einschränkung nötig zu sein, die Mutation Y181C alleine kann jedoch bereits für Unwirksamkeit sorgen [67].

Auch wenn Interaktionen mit anderen Medikamenten für Probleme sorgen können, erweist sich ETV vor allem in Kombination mit ENF und *geboosterten* PIs als Möglichkeit auch bei Patienten mit multiresistentem Virus eine volle Suppression der Viruslast zu erreichen [65, 87].

Die neueste Substanz dieser Gruppe ist Rilpivirin, welches im Jahr 2011 zunächst für therapienaive und 2013 auch für vorbehandelte Patienten zugelassen wurde. In randomisierten Studien wurde bei unbehandelten Patienten gegenüber Efavirenz ein vergleichbares virologisches und immunologisches Ansprechen und eine verbesserte Verträglichkeit nachgewiesen. Jedoch traten bei Virämien > 100.00 Kopien/ml vermehrt Resistenzen auf [88, 89]. In der SPIRIT-Studie konnte bei therapieerfahrenen und supprimierten Patienten durch einen Wechsel von einer NRTI/PI-Kombination auf Rilpivirin mit Begleittherapie eine Reduktion der Nebenwirkungen ohne Beeinträchtigung der Viruslastsuppression erzielt werden [90].

Somit sind inzwischen über 20 Substanzen in 6 Klassen (Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Protease-Inhibitoren, Fusions-Inhibitoren, CCR5-Koezeptorantagonisten und Integrase-Inhibitoren) mit einer umfassenden Möglichkeit an Kombinationsmöglichkeiten verfügbar (Tabelle 1.2).

Wirkstoff	Handelsname	Abkürzung	Erstzulassung	Zulassung in DE
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)				
Zidovudin	Retrovir ©	AZT	20.03.1987 (USA)	31.08.1990
Didanosin	Videx ©	DDI	09.09.1991 (USA)	25.08.1992
Stavudin	Zerit ©	D4T	24.06.1994 (USA)	08.05.1996
Lamivudin	Epivir ©	3TC	11.11.1995 (USA)	08.08.1996
Abacavir	Ziagen ©	ABC	18.12.1998 (USA)	08.07.1999
Tenofovir	Viread ©	TDF	26.10.2001 (USA)	05.02.2002
Emtricitabin	Emtriva ©	FTC	02.07.2003 (USA)	24.10.2003
Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)				
Nevirapin	Viramune ©	NVP	21.06.1991 (USA)	05.02.1998
Efavirenz	Sustiva ©	EFV	21.09.1998 (USA)	28.05.1999
Etravirin	Intence ©	ETV	18.01.2008 (USA)	28.08.2008
Rilpivirin	Edurant ©	RPV	20.05.2011 (USA)	28.11.2011
Protease-Inhibitoren (PIs)				
Norvir (<i>Booster</i>)	Ritonavir ©	RTV oder (/r)	01.03.1996 (USA)	26.08.1996
Indinavir	Crixivan ©	IDV	13.03.1996 (USA)	04.10.1996
Saquinavir	Invirase ©	SQV	06.12.1995 (USA)	04.10.1996
Nelfinavir	Viracept ©	NFV	14.03.1997 (USA)	22.01.1998
Lopinavir/Ritonavir	Kaletra ©	LPV	15.09.2000 (USA)	20.03.2001
Atazanavir	Reyataz ©	ATV	20.06.2003 (USA)	02.03.2004
Fosamprenavir	Telzir ©	FPV	20.10.2003 (USA)	12.07.2004
Tipranavir	Aptivus ©	TPV	22.06.2005 (USA)	25.10.2005
Darunavir	Prevista ©	DRV	23.06.2006 (USA)	12.02.2007
Cobicistat (<i>Booster</i>)*	Tyboost ©	COBI	24.09.2014 (USA)	19.09.2013
Entry-Inhibitoren				
Enfuvirtide	Fuzeon ©	T-20	13.03.2003 (USA)	27.05.2003
Maraviroc	Celsentri ©	MVC	24.04.2007 (USA)	18.09.2007
Integrase-Inhibitoren				
Raltegravir	Isentress ©	RGV	12.10.2007 (USA)	20.12.2007
Dolutegravir	Tivicay ©	DTG	12.08.2013 (USA)	16.01.2014
Elvitegravir	Vitekta ©	EVG	24.09.2014 (USA)	13.11.2013
Kombinationspräparate				
AZT + 3TC	Combivir ©	CBV	26.09.1997 (USA)	18.03.2003
AZT + ABC + 3TC	Trizivir ©	TZV	15.11.2000 (USA)	28.12.2000
3TC + ABC	Kivexa ©	KVX	02.08.2004 (USA)	17.12.2004
TDF+ FTC	Truvada ©	TVD	02.08.2004 (USA)	21.02.2005
TDF + FTC + EFV	Atripla ©	ATP	12.07.2006 (USA)	13.12.2007
TDF+FTC+RPV	Eviplera ©		10.08.2011 (USA)	28.11.2011
TDF+FTC+EVG+COBI	Stribild ©	STB	27.08.2012 (USA)	24.05.2013
DTG+ABC+3TC	Triumeq ©		22.08.2014 (USA)	01.09.2014
ATV+COBI	Evotaz ©		29.01.2015 (USA)	13.07.2015
TDF+FTC+EVG+COBI**	Genvoya ©		05.11.2015 (USA)	23.11.2015

* *Booster* für ATV, DRV, EVG, ** geringere Dosis an TDF

Tabelle 1.2: Übersicht der in Deutschland zugelassenen Medikamente zur antiretroviralen Therapie (modifiziert nach [91])

1.6.6 Randomisierte Studien zu Salvagesubstanzen

Folgende große Studien zu Salvagemedikamenten wurden in den letzten Jahren durchgeführt:

Substanz	Studie	Einschlusskriterien	Literatur
Enfuvirtide ENF	TORO 1+2	mind. 3 Monate Therapie mit NRTI, NNRTI, PI, TCF und/oder TCR, VL > 5000 K/ml	[58-60]
Tipranavir TPV	RESIST 1+2	mind. 3 Monate Therapie mit NRTI, NNRTI, PI (> 2 PI Regime), TCF, VL > 1000 K/ml, spezifische primäre PI-Mutationen	[68]
Darunavir DRV	POWER 1+2	mind. 3 Monate Therapie mit NRTI, NNRTI und PI, TCF, VL > 1000 K/ml, ≥ 1 primäre PI-Resistenz	[61]
Maraviroc MVC	MOTIVATE 1+2	R5-Tropismus, TCF und/oder TCR, VL > 5000 K/ml	[62, 64]
Etravirin ETV	DUET 1+2	NNRTI-Resistenz, ≥ 3 primäre PI-Mutationen, VL > 5000 K/ml, stabiles aber virologisch versagendes Regime für mind. 8 Wochen	[65]
Raltegravir RGV	BENCHMRK 1+2	TCR, VL > 1000 K/ml	[66, 80]

Tabelle 1.3 : Randomisierte Studien zu Salvagemedikamenten [50]

TCR = Triple Class Resistance, TCF = Triple Class Failure, VL = Viruslast

Neben dem Salvagemedikament beziehungsweise Placebo/Vergleichsmedikament erhielt jeder Patient eine optimierte Backgroundtherapie (OBT). Die Tabelle zeigt, dass die Einschlusskriterien der einzelnen Studien stark voneinander abweichen. Problematisch ist vor allem, dass für die Berechnung der Resistenz unterschiedliche *Scores* verwendet wurden, außerdem war die Definition des Therapieversagens nicht in allen Studien gleich [50].

Substanz	ENF	TPV	DRV	MVC	ETV	RGV
Studie	TORO	RESIST	POWER	MOTIVATE	DUET	BENCHMRK
Probanden	1013	1509	255	1049	1208	703
Baseline-Charakteristika						
Mediane VL (log RNA/ml)	5,1-5,2	4,7	4,5-4,6	4,9	4,8	4,7-4,8
Mediane CD4-Zahl/ μ l	88-97	195-196	153-163	167-171	99-109	119-123
0-1 aktive Substanzen, %*	44-46	43-46	n.a.	38-45	54	63-68
Vorherige mediane Therapien	12	12	n.a.	n.a.	n.a.	12
Salvagesubstanzen im OBT						
ENF - schon genutzt, %	0	10	16-19	n.a.	n.a.	17-18
ENF - neu, %	100	18-22	30-32	41-43	26	20
DRV, %	0	0	100	0	100	40-41
TPV, %	0	100	0	14-16	0	19-20
Therapieansprechen** nach 48 Wochen vs. Placebo oder Vergleichssubstanz						
Insgesamt, %	18 vs. 8	21 vs. 9	45 vs. 10	43 vs. 17	61 vs. 40	64 vs. 34
Mit ENF – neu, %	18 vs. 8	28 vs. 14	58 vs. 11	61 vs. 27	71 vs. 59	89 vs. 62
0-1 aktive Substanzen, %	n.a.	n.a.	37 vs. 1	36 vs. 4	57 vs. 24	57 vs. 22

Tabelle 1.4: Übersicht über randomisierte Studien zu Salvagemedikamenten [50]

* Unterschiedliche *Resistenzscores* zur Bestimmung von aktiven Substanzen in den einzelnen Studien

** Therapieansprechen = Viruslast < 50 K/ml nach 48 Wochen

n.a. nicht angegeben

Weiterhin schwankte die Anzahl der Probanden zwischen einigen Studien ebenso wie die Zusammensetzung der einzelnen Kollektive (z.B. Geschlecht, Ethnie, Immunstatus) erheblich.

Betrachtet man den Anteil der Salvagesubstanzen in der OBT, so fällt auf, dass die neuen PIs TPV und DRV teilweise gar nicht eingesetzt werden konnten und auch der Einsatz von ENF zwischen 20 und 43% variierte. Je mehr Substanzen neben dem Studienmedikament eingesetzt werden, desto schwieriger ist im Falle eines Therapieansprechens den Anteil des Studienmedikamentes an selbigem zu erklären, da der Erfolg auch allein durch die Hintergrundtherapie zu erklären wäre.

Beim Therapieansprechen (Viruslastsuppression unter 50 Kopien/ml) in diesen Studien zeigten sich ebenfalls deutliche Unterschiede: Nach 48 Wochen war ein Therapieerfolg zwischen 18% und 64% nachweisbar, bei zusätzlichem Einsatz von ENF bis zu 89%. Allerdings zeigten auch die Patienten, die eine Therapie mit Placebo und OBT erhielten, Ansprechraten von 8% bis 34%. Sofern diese zusätzlich noch mit ENF behandelt wurden, konnten sogar bis zu 62% der Placebopatienten eine Viruslastsuppression unter 50 K/ml erreichen. Somit zeigt sich, dass aus diesen Studien nicht direkt eine Aussage über die Überlegenheit eines dieser sechs Medikamente getroffen werden kann. Dies lässt sich allerdings aus ethischen Gründen kaum anders realisieren. Da Probanden in diesen Studien sich oft im fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und wenige Therapieoptionen besitzen, müssen diese Patienten effizient therapiert werden. Da eine Monotherapie fast zwangsläufig zu Resistenzen und virologischem Therapieversagen führt, würde man diesen Patienten die eventuell letzte Therapieoption nehmen. Als Ansatz für Salvage-Studien wird deshalb vorgeschlagen in einarmigen Ansätzen ein neues Medikament in Kombination mit wenigstens einer weiteren voll aktiven antiretroviralen Substanz zu testen [92].

In einer individuell angepassten Therapie [50] bietet sich jedoch für Patienten mit multi-resistenten Viren die Möglichkeit die Viruslast unter die Nachweisgrenze abzusenken und die Krankheitsprogression zu verzögern beziehungsweise zu verhindern. Vor allem durch die Kombination von Salvagemedikamenten lassen sich gute Ergebnisse erzielen, zum Beispiel mit der Kombination aus RGV, ETV und *geboostertem* DRV [93].

1.7 Therapiestrategien

Idealerweise sollte auch bei Patienten mit früherem Therapieversagen und multiplen Resistenzen eine Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze erfolgen [2].

Bei diesen Patienten empfiehlt sich zunächst eine Aufstellung aller bisherigen Therapien (inklusive der Gründe für Umstellungen und Therapiebeendigungen) und der möglichen Ursachen, die zur Resistenz geführt haben können. Dies umfasst zum Beispiel eine fehlende Adhärenz, pharmakokinetische Ursachen, aber auch Unverträglichkeiten. Ebenfalls wichtig ist ein aktueller Resistenztest, welcher möglichst sowohl phänotypisch als auch genotypisch vorliegen sollte [94]. Dies wird in aktuellen Richtlinien im Falle eines Therapieversagens beziehungsweise vor Beginn einer neuen Therapie empfohlen. Durch die Resistenztestung können minore Virusspezies, die weniger als 20% der Gesamtviruspopulation ausmachen, nicht entdeckt werden [95]. Deswegen sollte der Test möglichst nicht innerhalb einer Therapiepause erfolgen, sondern möglichst während des Therapieversagens oder innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Therapie [94]. Durch den fehlenden medikamentösen Selektionsdruck würde das Wildtypvirus ansonsten wieder den Großteil der Gesamtpopulation ausmachen [96], resistente Stämme würden so eventuell nicht mehr erkannt und eine falsche Substanzwahl würde dann hochwahrscheinlich erneut zum Therapieversagen führen. Bei der Therapiezusammenstellung sollten deshalb auch ältere Resistenztestungen berücksichtigt werden, um die Effektivität der neuen Therapie zu steigern [97-99]. Im Falle eines Therapieversagens sollte, sofern noch Optionen bestehen, die Therapie rasch umgestellt werden, um die Akkumulation von weiteren Resistenzen zu verhindern [94].

Anhand der noch sensitiven Substanzen kann eine Therapie erstellt werden. Doch selbst bei Resistenz lassen sich einige Substanzen noch einsetzen, da gewisse Mutationen dafür bekannt sind, die „replikative *Fitness*“ zu senken (Fähigkeit eines mutierten Virus zur Replikation im Vergleich zum Wildtypvirus). Selbst in versagenden Therapien scheint eine geringe replikative *Fitness* den Krankheitsverlauf sowie den Abfall der CD4-Lymphozyten zu verlangsamen [100-102]. Dies trifft vor allem auf bestimmte Mutationen gegen den NRTI Lamivudine [103], den Fusionsinhibitor ENF [104] und PIs [105] zu. Für NNRTIs konnte dies nicht bestätigt werden [106]. Liegen weniger als drei Resistenzen gegen NNRTIs vor, wird die Verwendung von ETV empfohlen, ansonsten sollte der Einsatz dieser Klasse vermieden werden [50].

Nicht bewährt haben sich Therapiepausen. Sollten keine weiteren Therapieoptionen verfügbar sein, sollte die Therapie trotzdem fortgeführt werden um immerhin den Benefit einer geringeren Replikationsfähigkeit zu nutzen [94].

Durch die neuen PIs DRV und TPV verlieren frühere Strategien wie Doppel-PI-Kombinationen (2 PIs in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir) an Bedeutung. Besonders in Kombination mit ETV zeigte DRV gute Ergebnisse [107, 108]. Sind diese neuen Substanzen oder NRTIs jedoch nicht einsetzbar, können Doppel-PI-Kombination eine mögliche Alternative sein [50, 94].

Nach Möglichkeit sollten mindestens 2 aktive Substanzen (vor allem aus den neuen Klassen) gegen resistente Viren eingesetzt werden, um ein gutes Therapieansprechen zu erreichen [94]. Ebenfalls erfolgversprechend ist die Möglichkeit eines sogenannten *Add-Ons* zu bestehenden Therapien. Ergibt sich aus dem Resistenztest noch mindestens die Aktivität einer Substanz aus den Klassen NRTI, NNRTI oder PI, so kann ein *Add-On* von MVC (bei CCR5-Tropismus) oder RGV genügen, um eine Viruslastsuppression zu erreichen.

Andernfalls sollten sowohl MVC als auch RGV benutzt werden. Bei negativem Tropismus ist anstatt MVC auch ENF eine weitere Alternative [50]. Bereits supprimierten Patienten kann MVC in Einzelfällen zu einem Anstieg der CD4-Lymphozyten verhelfen, dies konnte jedoch noch nicht signifikant nachgewiesen werden [109].

Durch Entwicklung neuer antiretroviraler Substanzen konnten in den zurückliegenden 10 Jahren bahnbrechende Erfolge in der Therapie der HIV-Infektion auch bei stark vorbehandelten Patienten erzielt werden. Sie werden als Salvagemedikamente bezeichnet. Diese neuen Substanzen (ENF, TPV, MVC, DRV, RGV und ETV) gehören unterschiedlichen Wirkstoffgruppen mit neuartigen Resistenzprofilen an. Tabelle 1.2 zeigt eine Gesamtübersicht über die verfügbaren antiretroviralen Substanzen. Durch Salvagesubstanzen besteht auch für mehrfach vorbehandelte HIV-Patienten mit multiresistenten Viren wieder eine Möglichkeit zur Suppression der HI-Viruslast. Hiermit verbunden ist eine Verzögerung der Krankheitsprogression sowie eine Reduktion der Mortalität [44, 110].

Insgesamt hat sich gezeigt, dass eine Kombination mehrerer aktiver Substanzen für eine anhaltende Suppression essentiell ist [44, 111]. Weiterhin profitieren auch Patienten mit bereits supprimierter Viruslast von Salvagesubstanzen, da oftmals eine Vereinfachung der Therapie, geringere Nebenwirkungen und eine Verbesserung des Immunstatus erreicht werden können [44, 112]. Hierdurch ist eine Steigerung der Therapietreue möglich, wodurch das Risiko eines virologischen Versagens deutlich minimiert wird. Dies gilt insbesondere für vorbehandelte Patienten, die aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen der Vortherapien zu geringerer Adhärenz neigen [111, 113, 114]. Durch die Entwicklung der oben genannten Salvagesubstanzen konnte in den USA die Suppressionsrate HIV-Infizierter von 45% der Behandelten im Jahr 2001 auf 72% im Jahr 2010 gesteigert werden [115]. Aufgrund von Resistenzen, Komorbiditäten und Toxizität bleibt das Therapieversagen insbesondere bei mehrfach vorbehandelten Patienten jedoch weiter eine Herausforderung [113, 116]. Trotz anhaltender Suppression ist es auch mit Salvagesubstanzen nicht möglich, Viren aus latenten Reservoirs zu eliminieren [111, 117], so dass eine lebenslange Therapie weiterhin unverzichtbar ist.

1.8 Zielsetzung der vorliegenden Studie

In dieser Arbeit soll die Therapie mit Salvagemedikamenten bei einem Kollektiv von Patienten mit limitierten Therapieoptionen untersucht werden. Der Großteil der Patienten ist stark vorbehandelt. Das Kollektiv wird initial epidemiologisch, immunologisch und in Bezug auf die HIV-Vortherapien charakterisiert.

Anschließend soll untersucht werden, inwiefern Salvagesubstanzen zum Erfolg einer HIV - Therapie bei Patienten mit limitierten Therapieoptionen beitragen.

Hierfür werden häufige Kombinationen und Begleittherapien ermittelt. Anschließend werden die angewandten Salvage-Regime mit Blick auf Therapieansprechen, Verträglichkeit und Adhärenz analysiert. Durch Erfassung der Resistenzsituation werden Faktoren für das Versagen vorausgegangener Therapien und des aktuellen Salvage-Regimes ermittelt.

Im Falle von MVC erfolgt zudem ein Vergleich konkurrierender Tropismus-Testmethoden in der klinischen Routine in Bezug auf den Therapieerfolg.

2. Patienten, Material und Methoden

Zur Datenerfassung wurden die Akten der MX1-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf gesichtet. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.07.2008 bis zum 01.10.2009.

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden 76 HIV-Patienten eingeschlossen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

1. Therapie mit mindestens einer Salvagesubstanz (ENF, TPV, DRV, MVC, RGV, ETV) sowie einer optimierten Hintergrundtherapie
2. Therapiedauer von mindestens 3 Monaten
3. Therapieversagen mindestens einer ART-Kombination ohne Salvagesubstanzen vor der Therapie mit oben genannten Wirkstoffen

2.1.2 Datenerfassung

Die Dauer der Nachbeobachtung erstreckte sich von Juni 2008 bis Oktober 2009. Seit 2003 werden Patienten in der MX-1 Ambulanz der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mit Salvagemedikamenten therapiert. Bis Oktober 2009 wurden 76 Patienten mit einer Mindesttherapiedauer von 3 Monaten median 17 Monate beobachtet. Fünf Patienten gingen retrospektiv in die Auswertung ein, da die Therapie vor Oktober 2009 abgeschlossen war. Von 23 Patienten liegen Daten zu Therapien vor und während des Überwachungszeitraumes vor. Insgesamt verstarben drei Patienten unter der Therapie. Hiervon verstarben zwei vor Beginn der Beobachtung, eine Patientin verstarb innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

Nach Identifizierung der Patienten, bei denen ein Salvagemedikament eingesetzt wurde, erfolgte die Erfassung folgender Merkmale:

Alter, Alter bei Beginn einer Salvagetherapie, Herkunft, Datum der Erstdiagnose und Ersttherapie, Anzahl und Dauer der Vortherapien, HIV-Klasse und Subtyp, CDC Einstufung bei Erstdiagnose und bei Beginn einer Salvagetherapie, Probleme der Vortherapien, Gründe für Therapiewechsel, Resistenzsituation und Korezeptorstatus, Viruslast und CD4-Zellzahl seit der zuletzt versagenden Vortherapie.

Nach Erfassung aller Patienten wurden in regelmäßigen Abständen folgende Daten aus den Akten im Rahmen einer routinemäßigen Kontrolluntersuchung ergänzt: Änderungen der ART, Gründe für Änderungen der ART, Resistenz- und Korezeptorstatus, Viruslast (PCR) und CD4-Zellzahl, Probleme und Nebenwirkungen unter der Therapie, opportunistische Erkrankungen, Einschätzung der Adhärenz.

2.2 Definitionen

Salvagemedikamente:

Dies bezeichnet die Substanzen Enfuvirtide (ENF), Tipranavir (TPV), Darunavir (DRV), Maraviroc (MVC), Raltegravir (RGV) und Etravirin (ETV).

ART-Kombination/Therapie:

Alle antiretroviralen Medikamente, die zur gleichen Zeit verabreicht werden, stellen eine Kombination dar. Durch Hinzufügen oder Entfernen einer antiretroviralen Substanz entsteht eine neue Kombination, wobei Dosisänderungen nicht berücksichtigt wurden.

Salvage-Kombination/Therapie:

Alle Salvagesubstanzen inklusive des OBT, welche gleichzeitig verwendet werden. Durch Hinzufügen oder Entfernen einer Salvagesubstanz entsteht eine neue Salvage-Kombination.

Partielles Therapieansprechen:

Der Patient zeigte nach 3 Monaten eine Viruslast <400 Kopien/ml nach Beginn einer Salvagetherapie. Eine Viruslastsuppression unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml war nicht möglich.

Dauerhaftes Therapieansprechen:

Nach Beginn einer Therapie mit Salvagesubstanzen ist die Viruslast dauerhaft nicht mehr nachweisbar (<50 Kopien/ml).

Primäres Therapieversagen:

Nach 3 Monaten Therapie mit Salvagesubstanzen zeigt sich eine Viruslast > 400 Kopien/ml.

Sekundäres Therapieversagen:

Nach einem dauerhaften Therapieansprechen ist an zwei separaten Zeitpunkten jeweils wieder eine Viruslast >50 Kopien/ml messbar.

Cumulative Sensitivity Score (CSS):

Ein objektiver Messwert für die Anzahl der wirksamen Begleitmedikamente ist der *Cumulative Sensitivity Score* (CSS), beziehungsweise *Genotypic Sensitivity Score* (GSS) des OBT, welcher bei den mit MVC behandelten Patienten für die Begleittherapie ermittelt wurde.

Abhängig von vorherigen genotypischen Resistenzanalysen wird für jede Substanz ein Wert von 0 (nicht aktiv) bis 1 (voll aktiv) vergeben. Eine Substanz gilt nur als voll aktiv, wenn sie auch in vorherigen Analysen als wirksam galt. Der Grund für dieses Vorgehen ist, dass bei stark vorbehandelten Patienten das eigentliche Resistenztestergebnis in Abhängigkeit vom Selektionsdruck deutlich durch archivierte Virenstämme verfälscht wird. Aus der Summe der aktiven Substanzen ergibt sich der CSS des OBT.

2.3 Tropismustestung

2.3.1 Phänotypische Untersuchung

Der Trofiletest® der Firma Monogram Biosciences ist die am häufigsten verwendete kommerzielle Anwendung. Dieser Test konzentriert sich auf das sehr variable env-Gen. Durch Expression der Hüllproteine gp120 und gp41 findet so die Bindung von Virus und CD4-Zelle statt. Die V3 Schleife von gp120 ist hauptsächlich verantwortlich für die Bindung an den Korezeptor [72, 74].

Zunächst wird die RNA aus einer Patientenprobe isoliert, die env-Genregion wird mittels PCR amplifiziert. Als Ergebnis erhält man verschiedene Amplikons, die in etwa der Vielfalt der env-Sequenzen im Patientenplasma entsprechen. Mittels Translokation erfolgt der Einbau dieser Sequenzen in einen Vektor, der nun die env-Region exprimiert. Ein weiterer Vektor enthält ein Indikatorgen, dessen Expression in der Zellkultur optisch über die Aussendung von Lichtsignalen sichtbar wird. Beide Vektoren werden schließlich per Transfektion in einer Zelllinie dazu genutzt ein Pseudovirus zu erzeugen. Dieses ist nun in der Lage mit der env-Region des Patienten die entsprechenden Hüllproteine zu synthetisieren. Je nach Aufbau der V3-Schleife kann sich dieses Virus nun an den CCR5- oder CXCR4-Rezeptor binden.

Mit diesem Pseudovirus werden Zellkulturen mit CD4-Lymphozyten beimpft, die entweder den CCR5-Rezeptor oder den CXCR4-Rezeptor exprimieren. Innerhalb der infizierten Zellen wird nun durch Expression des Indikatorgens, das ebenfalls im Pseudovirus enthalten ist, entweder die CCR5-Rezeptor Zellkultur oder die CXCR4-Rezeptor Zellkultur optisch sichtbar gemacht. Ein CCR5-tropes Virus wird somit vor allem die Zellen der CCR5-CD4 Zellkultur infizieren und hier für ein optisches Signal sorgen, das direkt gemessen und quantifiziert wird.

Für die Durchführung des Trofiletests® ist allerdings eine Viruslast über 1.000 K/ml nötig, die Einsendung des Materials sowie die Durchführung des Tests bedeuten eine lange Wartezeit, bis das Ergebnis verfügbar ist [72].

2.3.2 Genotypische Untersuchung

Genotypische Tests fokussieren auf der Analyse der V3-Schleife von gp120, die hauptsächlich für die Korezeptorbindung verantwortlich ist.

Ein Ansatz ist die sogenannte 11/25-Regel, die besagt, dass bei Präsenz von gewissen Aminosäuren an Position 11 und 25 des V3-Gens wahrscheinlich ein X4-Virus vorliegt, bei deren Abwesenheit dagegen ein R5-Virus. Da sich dieser Ansatz als nicht sehr sensitiv für die Erfassung von X4-Viren gezeigt hat, zielen komplexere Methoden neben Erfassung der Aminosäuresequenz auch auf die Ladung der V3-Region. Ergänzt wird dies durch Einsatz statistischer Methoden wie Entscheidungsbäumen und Support Vektor Maschinen (SVM). Somit wird eine genauere Erfassung der V3 Struktur ermöglicht und die Vorhersage der Korezeptornutzung verbessert.

Die Nukleotid- oder Aminosäuresequenz lässt sich mit Hilfe kostenloser Webseiten auswerten, wie zum Beispiel:

- geno2pheno[coreceptor] <http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de>
- WebPSSM <http://ubik.microbiol.washington.edu/computing/pssm/>
- WetCat <http://genomiac2.ucsd.edu:8080/wetcat>

Die neuere Vorhersagemethode geno2pheno [coreceptor], die häufig genutzt wird, beruht auf dem Einsatz von Support Vektor Maschinen. Die Nukleotid- oder Aminosäuresequenz der env-V3 Region wird durch die Software automatisch erkannt und mit validierten Genotyp-Phänotyp-Paaren verglichen, die ähnlich der genotypischen Resistenztestung experimentell ermittelt wurden. Neben der Sequenz wird auch die 3D-Struktur sowie klinische Marker wie die CD4-Zellzahl zur statischen Berechnung des Tropismus herangezogen [73, 74].

Das Ergebnis wird durch eine falsch-positiv-Rate (FPR) angegeben. Dieser Wert gibt die Spezifität der Vorhersage von X4-Viren an: Je höher die FPR, desto sicherer ist, dass ein R5-Virus vorliegt. Dadurch erhöht sich aber auch gleichzeitig die Falsch-Negativ-Rate, was dazu führen kann, dass Patienten, die einen Vorteil durch eine Therapie mit MVC hätten, von der Behandlung ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund empfehlen die Leitlinien eine individuelle Berücksichtigung der Therapiegeschichte des Patienten bei der Festlegung der FPR. Bei Patienten, bei denen noch viele Medikamente eingesetzt werden können, sollte MVC nur bei Vorliegen einer FPR größer als 20% verbunden mit dem Testergebnis „R5-Virus“ eingesetzt werden. Für Patienten, bei denen nur noch wenige Therapieoptionen verfügbar sind, ist eine FPR von 12,5% noch akzeptabel [73-75].

2.4 Statistik

Die Analyse der Ergebnisse erfolgte mittels deskriptiver Statistik mit Ermittlung von Häufigkeiten, prozentualen Verteilungen, Median, Mittelwert, Interquartilsabstand und Zeitspannen.

Gegen diese Studie (Studiennummer 4612) wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nachträglich keine ethischen oder rechtlichen Bedenken geäußert.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Kollektivs

Insgesamt wurden die Daten von 76 Patienten ausgewertet, die über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten mit einer oder mehreren neuen antiretroviralen Substanzen (Enfuvirtide: ENF, Darunavir: DRV, Tipranavir: TPV, Maraviroc: MVC, Raltegravir: RGV und Etravirin: ETV) therapiert wurden. Diese Substanzen werden im Folgenden auch als Salvagesubstanzen bezeichnet. Es wurde unterschieden zwischen Patienten mit nachweisbarer Viruslast (Gruppe A) und Patienten mit bereits supprimierter Viruslast (Gruppe B) bei Therapiebeginn.

In Tabelle 3.1 findet sich eine Übersicht über Merkmale des Gesamtkollektivs. Die Gruppe der Patienten mit nachweisbarer Viruslast stellt die größte Gruppe dar. Diese Patienten waren bei Therapiebeginn im Median 6 Jahre jünger als Patienten ohne nachweisbare Viruslast. Während die mediane Therapiedauer vorheriger ART-Kombinationen in beiden Gruppen ungefähr gleich war, hatten die Patienten mit nachweisbarer Viruslast im Median zwei ART-Kombinationen mehr als die Patienten der Gruppe B erhalten. Gruppe B zeigte zu Beginn der ersten Salvagetherapie einen besseren Immunstatus als Gruppe A (370 CD4-Zellen/ μ l vs. 266 CD4-Zellen/ μ l).

Merkmale	Patienten mit nachweisbarer Viruslast (Gruppe A, n=62)	Patienten ohne nachweisbare Viruslast (Gruppe B, n=14)	Alle Patienten (n=76)
Geschlecht	männlich: 50 weiblich: 12	männlich 8: weiblich 6	männlich: 58 weiblich: 18
Medianes Alter bei Therapiebeginn in Jahren (min. – max.)	44 (33-67)	50 (30-69)	44 (30-69)
Durchschnittliches Alter bei Therapiebeginn in Jahren	49,3	52,2	49,8
Mediane Anzahl vorheriger ART-Kombinationen (min. – max.)	7 (1-22)	5 (1-17)	7 (1-22)
Mediane Therapiedauer vorheriger ART-Kombinationen in Jahren (min. – max.)	8,79 (0,42-18,58)	8,79 (2,17-15,83)	8,79 (0,42-18,58)
Mediane Dauer der Nachbeobachtung seit Therapie mit Salvagesubstanzen in Monaten (min. – max.) *	19 (5-76)	12 (6-32)	17 (5-76)
Mediane initiale Viruslast in K/ml (min. – max.)	6797 (66-563729)	< 50	3253 (<50 – 563729)
Mediane initiale CD4-Zellzahl in Zellen/ μ l (min. – max.)	266 (3-1260)	370 (66-780)	289 (3-1260)
CDC-Stadium (A/B/ C) bei Beginn mit Salvagesubstanzen in %	CDC A: 21% CDC B: 32% CDC C: 47 %	CDC A: 14 % CDC B: 29 % CDC C: 57 %	CDC A: 20 % CDC B: 31% CDC C: 49%

Tabelle 3.1: Patientencharakteristik zu Beginn der Therapie mit Salvagesubstanzen

* bis maximal 10/09

Der größte Teil der Patienten stammte aus Europa (n=65), ein kleinerer Teil aus Afrika (n= 8) und Asien (n= 3). Betrachtet man den HIV-Subtyp, so fällt auf, dass 78% der Patienten mit dem Subtyp B infiziert waren, die restlichen 22% wiesen sehr unterschiedliche Subtypen auf.

Zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose befanden sich 49% der Patienten im CDC-Stadium A, es waren also noch keine AIDS-definierten oder HIV-assoziierten Erkrankungen aufgetreten (Abb. 3.1). Zum Zeitpunkt der Ersttherapie mit Salvagesubstanzen befanden sich nur noch 20% im Stadium A, während sich jetzt 49% der Patienten dem CDC-Stadium C (AIDS-definierende Erkrankungen) zuteilen ließen. Bei der Erstdiagnose befanden sich 25% im Stadium C. Der Anteil der Patienten im Stadium B (HIV-assoziierte Erkrankungen) änderte sich nicht sehr stark: Bei Erstdiagnose fanden sich 26% in diesem Stadium, bei der Ersttherapie mit Salvagesubstanzen waren es 32%.

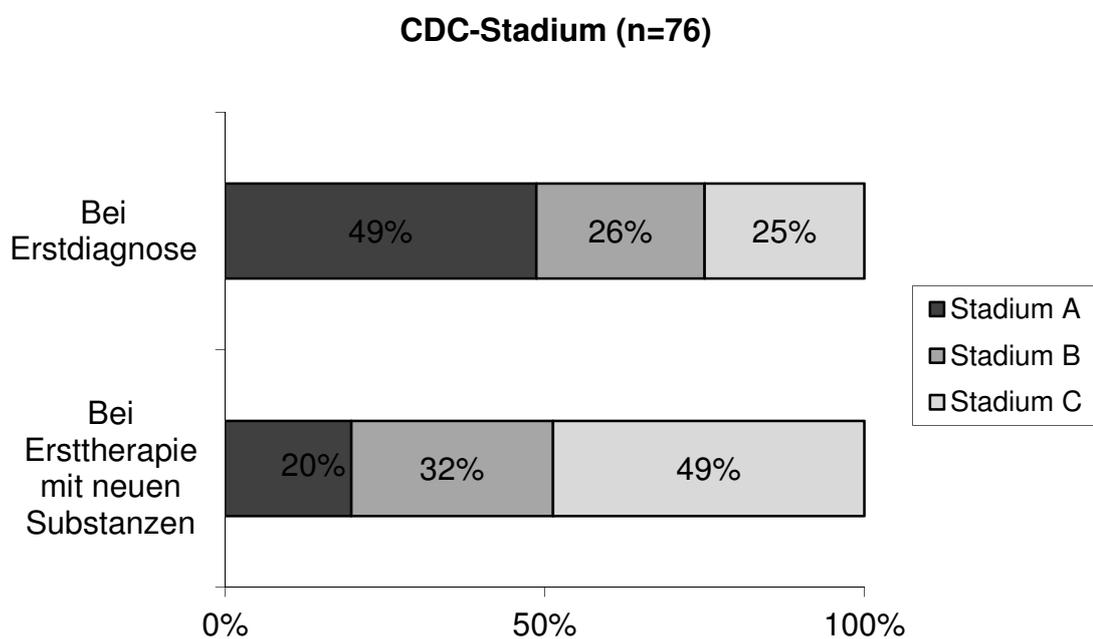


Abb. 3.1: Vergleich des CDC-Stadiums bei Erstdiagnose und bei einer ersten Therapie mit Salvagesubstanzen

3.2 Antiretrovirale Therapie

Die Mehrheit des Kollektivs (n=48) wurde mit einer einzigen Salvagetherapie mit mindestens einer Salvagesubstanz sowie einer abgestimmten Begleittherapie mit konventionellen antiretroviralen Medikamenten behandelt. Alle Patienten wurden vor Beginn der ersten Therapie mit Salvagesubstanzen in zwei Gruppen eingeteilt. Dies war abhängig davon, ob vor der ersten Therapie eine nachweisbare Viruslast vorlag (Gruppe A) beziehungsweise keine Viruslast nachweisbar war (Gruppe B).

Bei der Zusammenstellung der ersten Therapiekombination zeigte sich eine ausgeglichene Verteilung der Medikamente ENF (22%), TPV (28%), MVC (29%) und RGV (29%). DRV wurde insgesamt am häufigsten eingesetzt (36% der Patienten). Nur 9% erhielten ETV in der ersten Therapie (Tabelle 3.2).

In den Gruppen A und B zeigten sich deutliche Unterschiede bei der Wahl der Salvagemedikamente. Während in Gruppe A 26% der Patienten ENF beziehungsweise 34% TPV erhielten, wurde in Gruppe B nur ein Patient initial mit ENF zur Therapiestabilisierung behandelt. Demgegenüber steht ein häufigerer Einsatz von ETV und RGV in Gruppe B (29% beziehungsweise 50%) im Vergleich zu Gruppe A (5% beziehungsweise 24%).

Aufgrund von Therapieversagen, Nebenwirkungen der ART oder Ergänzung eines Medikamentes zur Therapieintensivierung (*Add-On*) war bei 28 Patienten aus der Gruppe A eine erneute Umstellung des Salvageregimes nötig. In Gruppe B war keine weitere Umstellung nötig, die Therapie mit Salvagesubstanzen wurde gut toleriert.

Im Rahmen der Umstellung wurden insgesamt 21/28 Patienten mit insgesamt zwei unterschiedlichen Salvagetherapien behandelt. Bei 7 Patienten fanden weitere Änderungen der Therapie statt (Tabelle 3.2).

Anzahl der Therapien mit Salvagemedikamenten	Gesamtkollektiv (n=76)	Gruppe A (n=62)	Gruppe B (n=14)
Patienten mit 1 Kombination	48	34	14
Patienten mit 2 Kombinationen	21	21	0
Patienten mit 3 Kombinationen	1	1	0
Patienten mit 4 Kombinationen	3	3	0
Patienten mit 5 Kombinationen	3	3	0
Anteil von Salvagemedikamenten in der 1. Therapie *	Gesamtkollektiv (n=76)	Gruppe A (n=62)	Gruppe B (n=14)
Enfuvirtide	22% (n=17)	26% (n=16)	7% (n=1)
Tipranavir	28% (n=21)	34% (n=21)	0% (n=0)
Darunavir	36% (n=27)	37% (n=23)	29% (n=4)
Maraviroc	29% (n=22)	31% (n=19)	21% (n=3)
Raltegravir	29% (n=22)	24% (n=15)	50% (n=7)
Etravirin	9% (n=7)	5% (n=3)	29% (n=4)

Tabelle 3.2: Anzahl der ART-Kombinationen und Verteilung von Salvagesubstanzen in der ersten Therapiekombination.

Gruppe A: Patienten mit VL > 50 K/ml

Gruppe B: Patienten mit VL < 50 K/ml

* da 44 Patienten bereits mehr als eine Substanz in ihrer Kombination erhielten, ergibt sich in der Summe ein Prozentwert größer 100%.

Hauptsächliche Indikation für die Verwendung von Salvagesubstanzen in der ersten Therapie war das Therapieversagen bei 75% der Patienten. Obwohl bei Patienten der Gruppe B zu Therapiebeginn eine supprimierte Viruslast nachweisbar war, trat bei 4 Patienten kurz vor der Umstellung eine messbare Virämie mit Feststellung neuer Resistenzen auf. Dieser Umstand wurde als Therapieversagen gewertet.

Nebenwirkungen vorheriger Therapien waren Hauptindikation für eine erste Salvagetherapie in Gruppe B (57%), während in Gruppe A wie in der Gesamtgruppe das Therapieversagen die größte Anzahl ausmachte (85%). In beiden Gruppen wurde schon in der ersten Therapie in einigen Fällen statt einer kompletten Umstellung des Regimes eine Ergänzung von Salvagesubstanzen (*Add-On*) zum bestehenden Regime versucht. In Gruppe B wurde bei zwei Patienten RGV beziehungsweise MVC zum ursprünglichen Regime hinzugefügt, in Gruppe A wurde zur endgültigen Supprimierung in 3 Fällen MVC und in einem Fall RGV ergänzt (Tabelle 3.3).

Indikation	Alle Patienten	Gruppe A (VL > 50 K/ml)	Gruppe B (VL < 50 K/ml)
	Gesamtkollektiv (n=76)	Gesamtkollektiv (n=62)	Gesamtkollektiv (n=14)
Therapieversagen	57	53	4
Nebenwirkungen vorheriger Therapien	13	5	8
<i>Add-On</i> bei nicht optimal supprimierter Viruslast	4	4	---
<i>Add-On</i> trotz Suppression zur Therapiestabilisierung	2	---	2

Tabelle 3.3: Indikation für den Einsatz von Salvagemedikamenten in der Firstlinetherapie

3.3 Virologisches Therapieansprechen

3.3.1 Virologisches Therapieansprechen insgesamt

Da eine Kombination von Salvagesubstanzen uneingeschränkt möglich war, erfolgt zunächst die Darstellung der Ergebnisse für das Gesamtkollektiv, welches aus vier Hauptgruppen besteht (Tabellen 3.10 und 3.11). Im Anschluss hieran findet sich die detaillierte Darstellung der Ergebnisse für die einzelnen Hauptgruppen DRV, MVC, RGV und ETV. Die Darstellung des Ansprechens unter den zuerst verfügbaren Salvagesubstanzen ENF und TPV erfolgt gesondert (siehe 3.8), da beide Substanzen aktuell aufgrund des schlechteren Ansprechens in der Einzeltherapie und des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils nur noch in Ausnahmefällen zur Ergänzung eines Salvageregimes genutzt werden.

Zur Bewertung und Überprüfung des virologischen Therapieansprechens erfolgte bei allen Patienten eine Bestimmung der HI-Viruslast nach 3, 6 und 12 Monaten. Die höchste initiale Viruslast fand sich in der Gruppe DRV (4753 K/ml) und in der Gruppe RGV (1221 K/ml). In den Gruppen MVC und ETV war die initiale Viruslast mit < 300K/ml deutlich geringer (Tabelle 3.11).

Durch Therapie mit Salvagesubstanzen konnte bei 75/76 Patienten (99%) eine Suppression der Viruslast erzielt werden. Insgesamt gelang bei 64/76 Patienten eine Suppression der Viruslast bereits mit der ersten Therapie. Eine anhaltende Suppression wurde hierbei bei 45/76 Patienten (59%) nach median 68 Tagen beobachtet. Bei insgesamt 28 Patienten erfolgten weitere Umstellungen des ersten Salvageregimes. Insgesamt 5/12 Patienten, welche mit dem ersten Salvageregime keine Suppression erzielten, konnten dies mit der zweiten Salvagetherapie erreichen. Weitere Umstellungen waren bei den restlichen 6 Patienten für eine Suppression notwendig. Ein Patient erreichte nie eine Suppression der Viruslast.

Insgesamt wurde ein besseres dauerhaftes Therapieansprechen in den Gruppen RGV (80%), DRV (72%) und ETV (71%) erzielt, während unter MVC ein geringeres dauerhaftes Ansprechen von 53% erreicht wurde (Tabelle 3.10). Überwiegend wurden median zwei bis drei Salvagemedikamente eingesetzt. Patienten, die MVC ohne RGV erhielten, wurden mit median einer weiteren Substanz behandelt (Tabelle 3.11).

Bei den Patienten mit einer initial nachweisbaren Viruslast (Gruppe A) konnte ein dauerhaftes Therapieansprechen vor allem in den Gruppen RGV (76%), ETV (73%) und DRV (68%) erreicht werden. In der Gruppe MVC (48%) wurde ein schlechteres Ergebnis dokumentiert (Tabelle 3.10). Hierbei fällt auf, dass in den Gruppen DRV (A), RGV (A) und ETV (A) gegenüber der Gruppe MVC (A) deutlich häufiger weitere Salvagemedikamente verwendet wurden (Tabelle 3.11).

Von den 14 Patienten, bei welchen vor einer Salvagetherapie bereits eine supprimierte Viruslast nachgewiesen werden konnte (Gruppe B), war eine Aufrechterhaltung der Suppression bei 13 Patienten möglich. Ein Patient verstarb nach sekundärem Therapieversagen. In den Gruppen DRV (B) und RGV (B) wurde ein vollständiges Therapieansprechen von 100% beziehungsweise 91% erzielt. In den Gruppen MVC (B) und ETV (B) fiel dieses Ansprechen mit 71% beziehungsweise 66% deutlich geringer aus (Tabelle 3.10). In den Untergruppen wurden dabei zwei bis drei begleitende Salvagemedikamente eingesetzt. Hierbei fällt der vergleichsweise hohe Einsatz von TPV (18%) in der Gruppe RGV (B) sowie der hohe Anteil von ENF (29%) in der Gruppe MVC auf.

In den Gruppen RGV (B) und ETV (B) wurde median ein Salvagemedikament mehr eingesetzt als in den beiden anderen Gruppen (Tabelle 3.11).

In der Gruppe DRV fanden die meisten primären Therapieversagen statt, in den anderen Gruppen ereigneten sich diese nur vereinzelt. Das primäre Therapieversagen ereignete sich ausschließlich in den Gruppen A. Ein sekundäres Therapieversagen wurde insbesondere in der Gruppe MVC (A) beobachtet (Tabelle 3.10).

3.3.2 Dauer des Ansprechens auf ein Salvageregime

Nach drei Monaten fanden sich vergleichbare Suppressionsraten in den Gruppen RGV (78%), MVC (75%), ETV (70%) und DRV (73%). Das dauerhafte Therapieansprechen korreliert in den Gruppen RGV (80%), ETV (71%) und DRV (72%) mit den Suppressionsraten nach drei Monaten. In der Gruppe MVC zeigte sich hingegen ein dauerhaftes Ansprechen von 53% (Tabelle 3.10).

Weiterhin zeigte sich, dass insbesondere Patienten, bei denen nach 3 Monaten eine Viruslast nachweisbar war, ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen besaßen. Im Verlauf war jedoch insbesondere in der Gruppen ETV bei 83% der Patienten wieder eine Suppression feststellbar. Hierzu war bei 50% eine Modifikation der Therapie erforderlich. In den Gruppen RGV und DRV fand ein Versagen nur bei initial nicht supprimierten Patienten statt. Insgesamt konnten in der Gruppe DRV 67% und in der Gruppe RGV 66% wieder eine Suppression erreichen. In der Gruppe MVC war dies nur bei 38% der Patienten möglich (Tabelle 3.4).

Salvagesubstanz	Virämie nachweisbar nach 3 Monaten	Suppression nach 6 Monaten ohne Modifikation erreicht	Suppression mit Modifikation im Verlauf erreicht
MVC	8	2/8 (25%)	1/8 (13%)
RGV	9	3/9 (33%)	3/9 (33%)
DRV	12	5/12 (42%)	3/12 (25%)
ETV	6	2/6 (33%)	3/6 (50%)

Tabelle 3.4: Rate des Therapieansprechens nach mehr als 3 Monaten

3.3.3 Therapieansprechen in Bezug auf die Anzahl verwendeter Salvagesubstanzen

Bei Aufschlüsselung des Therapieansprechens in Bezug auf die Anzahl der verwendeten Salvagesubstanzen in der ersten Therapie, findet sich folgende Verteilung: 45/76 Patienten (59%) erhielten initial nur eine Salvagesubstanz, 21/76 Patienten (28%) wurden mit zwei Salvagesubstanzen behandelt, während 10/76 Patienten (13%) bereits mit drei Salvagesubstanzen therapiert wurden. Tabelle 3.5 zeigt die Darstellung des Therapieansprechens in Abhängigkeit von der Anzahl der verwendeten Salvagemedikamente.

Die Mehrzahl der Patienten (n=45) erhielt initial nur ein Salvagemedikament, wodurch nach 3 Monaten 62% der Patienten eine supprimierte Viruslast erreichten, was sich bis Monat 12 auf 81% steigerte. Hierzu war bei 12 Patienten eine Umstellung der Therapie erforderlich, die in 10 Fällen eine Suppression bewirkte. Insgesamt erzielten 60% ein dauerhaftes Therapieansprechen. Bei 18% der Patienten wurde ein primäres und bei 11% ein sekundäres Therapieversagen festgestellt.

Bei 31 Patienten wurden mindestens zwei Salvagesubstanzen zu Beginn verwendet, hierbei wurde eine Suppressionsrate von 68% nach 3 Monaten beobachtet, nach 12 Monaten fiel diese auf 60%. Ein dauerhaftes Therapieansprechen wurde von 45% der Patienten erreicht. Bei 16% der Patienten kam es zu einem primären, in 35% der Fälle zu einem sekundären Therapieversagen. Patienten mit mindestens zwei Salvagesubstanzen wurden oft mit Einzeltherapien bestehend aus ENF und/oder TPV behandelt.

Anzahl Salvagesubstanzen	1	2	3	>=2
Anzahl Patienten	45	21	10	31
Dauerhaftes Therapieansprechen	27 (60%)	6 (29%)	8 (80%)	14 (45%)
Partielles Therapieansprechen	5 (11%)	1 (4%)	0	1 (3%)
Primäres Therapieversagen	8 (18%)	5 (24%)	0	5 (16%)
Sekundäres Therapieversagen	5 (11%)	9 (43%)	2 (20%)	11 (35%)
Anzahl der Patienten mit VL < 50 K/ml nach 3 Monaten	28/45 (62%)	11/21 (52%)	10/10 (100%)	21/31 (68%)
Anzahl der Patienten mit VL < 50 K/ml nach 12 Monaten	26/32 (81%)	8/17 (47%)	7/8 (88%)	15/25 (60%)
CD4-Anstieg nach 3 Monaten (Zellen/ μ l)	146 (+47%)	116 (+86%)	46 (+13%)	95 (+44%)
CD4-Anstieg nach 12 Monaten (Zellen/ μ l)	178 (+57%)	146 (+109%)	95 (+27%)	82 (+38%)
ENF	3 (6%)	13 (62%)	1 (10%)	14 (45%)
TPV	7 (16%)	14 (67%)	0	14 (45%)
DRV	13 (29%)	5 (24%)	10 (100%)	15 (48%)
MVC	14 (31%)	2 (10%)	6 (60%)	8 (26%)
RGV	7 (16%)	6 (29%)	9 (90%)	15 (48%)
ETV	1 (2%)	3 (14%)	3 (30%)	6 (19%)

Tabelle 3.5: Therapieansprechen in Bezug auf die Anzahl von Salvagesubstanzen in der ersten Therapie

3.3.4 Geschwindigkeit des virologischen Ansprechens

In Tabelle 3.10 wird bezüglich des Therapieansprechens bei ähnlicher Nachbeobachtungsdauer von DRV (17,5 Monate), MVC (16 Monate), RGV (16 Monate) und ETV (14 Monate) deutlich, dass unter Therapie mit MVC und RGV nach median 52 beziehungsweise 50 Tagen eine schnellere Suppression der Viruslast gelang als unter DRV (75 Tage) beziehungsweise unter ETV (84 Tage). Die Dauer des Ansprechens korrelierte nicht mit der Ausgangsviruslast: Während die Patienten in der Gruppe RGV initial eine mediane Viruslast von über 1221 K/ml aufwiesen, zeigte sich in der Gruppe ETV eine besonders niedrige mediane Ausgangs-Viruslast von 215 K/ml (Tabelle 3.11).

3.4 Immunologisches Ansprechen

Zur Bewertung des immunologischen Ansprechens wurde die CD4-Zellzahl nach 3,6 und 12 Monaten bestimmt (Tabelle 3.11). Bezüglich der Ausgangslage zeigen sich bei den Salvagesubstanzen deutliche Unterschiede bei Therapiebeginn. Patienten der Gruppen RGV (360 Zellen/ μ l) und ETV (325 Zellen/ μ l) wiesen zu Beginn eine höhere mediane CD4-Zellzahl auf als Patienten der Gruppen DRV (281 Zellen/ μ l) und MVC (307 Zellen/ μ l). Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangswerte wurde zudem der prozentuale Anstieg ermittelt.

Das langfristige immunologische Ansprechen nach 12 Monaten war sehr gut unter DRV (+157 Zellen/ μ l, +56%), RGV (+148 Zellen/ μ l, +41%) und MVC (+113 Zellen/ μ l, +37%). Unter ETV wurde ein wesentlich geringerer Anstieg der CD4-Zellzahl (+61 Zellen/ μ l, +19%) dokumentiert (Abb. 3.2).

In den Untergruppen A (Viruslast >50 K/ml bei Beginn) und Gruppen B (Viruslast <50 K/ml bei Beginn) findet sich außer der Gruppe MVC in allen Gruppen B eine deutlich höhere initiale CD4-Zellzahl im Vergleich zu den Gruppen A (Tabelle 3.11). In den Gruppen A (Viruslast vor Therapie >50 K/ml) fand sich der höchste Zuwachs nach 12 Monaten in den Gruppen RGV (172 Zellen/ μ l, + 64%) und DRV (169 Zellen/ μ l, +62%). In den Gruppen ETV (143 Zellen/ μ l, +48%) und MVC (56 Zellen/ μ l, +15%) fiel der CD4-Anstieg geringer aus. Hierbei wurde in den Gruppen DRV, RGV und ETV ein kontinuierlicher Zuwachs beobachtet, während dieser in der Gruppe MVC abnahm (Tabellen 3.10, 3.11 und Abb. 3.2).

Im Gegensatz zeigte sich in den Gruppen B (Viruslast vor Therapie bereits supprimiert) für DRV und ETV ein Abfall der CD4-Zahl um bis zu -101 Zellen/ μ l (-28%) nach 12 Monaten. Nach 3 und 6 Monaten war zuvor schon ein leichter CD4-Verlust auffällig gewesen. Ein deutlicher CD4-Anstieg zeigte sich stattdessen in den Gruppen MVC (B) mit 210 Zellen/ μ l (+89%) und RGV (B) mit 84 Zellen/ μ l (+23%) nach 12 Monaten. Nach 3 und 6 Monaten konnte in diesen Gruppen bereits ein leichter CD4-Zuwachs beobachtet werden (Tabelle 3.10, 3.11 und Abb. 3.2).

3.5 Geschwindigkeit des immunologischen Ansprechens

In der Gruppe MVC stieg die mediane CD4-Zellzahl sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten mit 141 Zellen/ μ l (+46%) beziehungsweise 124 Zellen/ μ l (+40%) besonders deutlich an.

Im Gegensatz dazu fand man in den Gruppen ETV (40 Zellen/ μ l, +12%), RGV (59 Zellen/ μ l, +16%) und DRV (59 Zellen/ μ l, +21%) einen deutlich geringeren CD4-Anstieg nach 3 Monaten. Nach 6 Monaten zeigten sich teilweise vergleichbare Anstiege, insbesondere unter RGV (137 Zellen/ μ l, +38%) und DRV (115 Zellen/ μ l, +41%).

In den Gruppen A fand sich nach 3 Monaten ein deutlicher CD4-Zuwachs in den Gruppen MVC und ETV (bis maximal 112 Zellen/ μ l, +31%). Der höchste prozentuale Anstieg war nach 3 Monaten in der Gruppe DRV (107 Zellen/ μ l, +39%) zu verzeichnen. Unter DRV und RGV zeigte sich nochmals ein deutlicher Anstieg nach 6 Monaten (125 Zellen/ μ l, +46%).

Insgesamt wird deutlich, dass der CD4-Gewinn vor allem in den Gruppen A nachzuweisen ist. In den Gruppen MVC (B) und RGV (B) fiel der initiale Anstieg mit +9% (21-34 Zellen/ μ l) deutlich schwächer aus. In den Gruppen ETV (B) und DRV (B) waren sogar rückläufige CD4-Zahlen zu verzeichnen. Ein relevanter CD4-Anstieg (88 Zellen/ μ l, +37%) wurde insbesondere in der Gruppe MVC (B) nach 6 Monaten erzielt. Nach 12 Monaten konnte ebenfalls in der Gruppe MVC (B) der stärkste Anstieg von 210 Zellen/ μ l (+89%) ermittelt werden. Bis auf die Gruppe MVC lag hierbei die initiale CD4-Zahl in den Gruppen B deutlich höher als in den Gruppen A (Tabellen 3.10, 3.11, Abb. 3.2).

3.6 Therapieansprechen in Bezug auf die Indikation

Es wurden 3 Indikationen für die Therapie mit Salvagesubstanzen identifiziert:

a) virologisches Versagen (Gruppe „Therapieversagen“, n=57), b) Unverträglichkeit des vorherigen Therapieregimes (Gruppe „Nebenwirkungen“, n= 13) und c) eine *Add-On*-Strategie (Gruppe „*Add-On*“, n=6). Für die Gruppen „Therapieversagen“ und „*Add-On*“ erfolgte eine weitere Unterteilung.

Tabelle 3.12 liefert einen Überblick über das Therapieansprechen in Bezug auf die Therapieindikation bei der ersten Therapie mit Salvagesubstanzen.

3.6.1 Ausgangssituation

Die mediane Zeit bis zur Suppression der Viruslast war in den Gruppen „*Add-On* nach erfolgter Behandlung mit Salvagesubstanzen“, „Nebenwirkungen“ und „Therapieversagen“ ähnlich (77-83 Tage), ebenso wie das mediane Alter bei Therapiebeginn (44 – 49 Jahre).

In Bezug auf den Immunstatus wies die Gruppe „Nebenwirkungen“ mit 364 Zellen/ μ l den höchsten Wert auf, gefolgt von der Gruppe „*Add-On*“ (281 K/ml) und „Therapieversagen“ (253 K/ml).

In der Gruppe „Therapieversagen“ wurden median zwei Salvagemedikamente eingesetzt, die beiden anderen Gruppen erhielten median eine Salvagesubstanz. Die größte Anzahl begleitender Salvagesubstanzen wurde in der Gruppe „*Add-On* nach Therapie mit Salvagesubstanzen“ ermittelt.

3.6.2 Salvage-Strategie 1: Virologisches Versagen (Gruppe „Therapieversagen“)

In dieser Gruppe erreichten 47% (27/57) der Patienten ein dauerhaftes Therapieansprechen. Der maximale CD4-Anstieg betrug 142 Zellen/ μ l (+56%) nach 6 Monaten, welcher nach 12 Monaten auf 72 Zellen/ μ l (+28%) abfiel. Das hohe Ausmaß des primären (n=7) und sekundären (n=18) Therapieversagens ist insbesondere auf die Patienten zurückzuführen, welche eine Therapie aus ENF (28%) und/oder TPV (37%) ohne weitere Salvagesubstanzen erhielten. 5 Patienten erreichten zudem nur ein partielles Ansprechen. In der gesonderten Analyse dieser Gruppe ohne die Einzeltherapien ENF und/oder TPV konnte ein dauerhaftes Therapieansprechen von 66% (23/35 Patienten) bei einem CD4-Anstieg von 220 Zellen/ μ l (+81%) nach 12 Monaten erzielt werden (Tabelle 3.12, Abb. 3.4).

Durch Anpassung der Therapie konnte bei 25 der 30 Patienten ohne dauerhaftes Therapieansprechen eine Suppression erreicht werden. Hiervon erhielten 8 Patienten (33%) eine Therapie aus bis zu zwei Salvagemedikamenten und 16 Patienten (67%) wurden mit mindestens drei Salvagesubstanzen behandelt. In der Gesamtgruppe Therapieversagen konnten somit 52/57 Patienten (91%) durch die Anpassung der Therapie bis zum Ende der Beobachtung noch eine Suppression erreichen. In den restlichen 5 Fällen konnte eine mangelhafte Adhärenz als Ursache für das Versagen bestimmt werden.

3.6.3 Salvage-Strategie 2: Unverträglichkeit des vorherigen Therapieregimes (Gruppe „Nebenwirkungen“)

Insgesamt erfolgte bei 13 Patienten der Einsatz von Salvagesubstanzen, da die Nebenwirkungen der konventionellen antiretroviralen Therapie bei fehlenden Alternativen nicht länger tolerabel waren. Bei der Mehrzahl der Patienten (n=10) standen hierbei die gastrointestinalen Nebenwirkungen oder ein Anstieg der Transaminasen unter einer Therapie mit PIs im Vordergrund. In drei Fällen erforderte ein Lipodystrophiesyndrom, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder eine Nephropathie den Wechsel von NRTIs auf Salvagesubstanzen.

Die neue Therapie bestand bei 12 Patienten aus einer Einzeltherapie. Hierbei wurde am häufigsten MVC (n=5), DRV (n=3) oder RGV (n=2) verwendet. Je ein Patient erhielt ETV oder ENF. In einem Fall wurde eine Kombinationstherapie mit DRV/RGV/ETV eingesetzt.

Von diesen Patienten konnte bei 8 (62%) bei Therapiebeginn mit Salvagesubstanzen eine Viruslastsuppression nachgewiesen werden. Nach 6 Monaten lag die Suppressionsrate bei 69%, diese konnte nach 12 Monaten auf 80% ausgebaut werden. Hierbei wurden bis Monat 6 alle Patienten erfasst, die Daten von Monat 12 liegen für 3 Patienten außerhalb des Beobachtungszeitraumes. Ein dauerhaftes Therapieansprechen wurde von 9/13 Patienten (69%) erreicht (Tabelle 3.12). Immunologisch zeigte sich nach 6 Monaten ein CD4-Zuwachs von 126 Zellen/ μ l (+35%), welcher nach 12 Monaten 193 Zellen/ μ l (+53%) betrug (Tabelle 3.12, Abb. 3.4).

Unter der Therapie wurden bei einem Patienten periphere Neuropathien dokumentiert, die Behandlung konnte jedoch fortgesetzt werden. Limitierende Nebenwirkungen traten nicht auf.

Ein primäres Therapieversagen ereignete sich in je einem Fall unter der Therapie mit ENF beziehungsweise DRV. In je einem Fall kam es unter MVC zu einem sekundären Therapieversagen beziehungsweise partiellem Therapieansprechen. Durch Anpassung der Therapie konnte bei 2/4 Patienten eine Viruslastsuppression wieder hergestellt werden.

3.6.4 Salvage-Strategie 3: Add-On-Strategie (Gruppe „Add-On“)

Unter einem *Add-On* in der Salvagetherapie versteht man das Hinzufügen einer Salvagesubstanz zu einem bereits bestehenden Therapieregime. Das Ziel ist hierbei diese Therapie weiter zu stabilisieren oder das immunologische Ansprechen zu verbessern, sofern bereits eine Viruslastsuppression besteht.

Ein *Add-On* von Salvagemedikamenten wurde bei insgesamt 16 Patienten durchgeführt. Mit dieser Strategie wurden insgesamt 6 Patienten erstmalig mit Salvagesubstanzen behandelt, da der langfristige Erfolg des Therapieregimes gefährdet schien. Die Gründe umfassten hierbei ein instabiles Therapieregime mit temporär leicht erhöhter Viruslast, eine komplexe Resistenzsituation, die beabsichtigte Verbesserung des immunologischen Ansprechens oder der Therapieadhärenz. Im Rahmen dieses ersten Einsatzes von Salvagesubstanzen erhielten 4 Patienten MVC und 2 Patienten wurden mit RGV behandelt.

Durch die *Add-On*-Strategie konnte die ursprünglich bestehende Suppression der Viruslast während der Beobachtungsdauer von 12 Monaten bei 2 Patienten aufrechterhalten werden und bei 4 Patienten wurde eine Suppression der Viruslast überhaupt erst erreicht. Weiterhin wurde ein rascher CD4-Gewinn von 202,5 Zellen/ μ l (+72%) nach 3 Monaten erzielt, welcher nach 12 Monaten noch 138,5 Zellen/ μ l (+49%) betrug (Abb. 3.4).

Bei 10 weiteren Patienten wurden zusätzliche Salvagemedikamente zur bestehenden Therapie ergänzt, welche bereits Salvagemedikamente beinhaltete. Hierbei erhielten 9 Patienten zum *Add-On*-Zeitpunkt bereits eine Therapie mit 3 Salvagesubstanzen. Die Gründe für das *Add-On* von Salvagesubstanzen umfassten eine persistierende Virämie bei nicht optimaler Therapie (n=5), ein diskordantes immunologisches Ansprechen trotz Suppression (n=3) und eine zunehmende Instabilität einer erfolgreichen Therapie mit ENF (n=2).

Zur Behandlung einer niedrig-virämischen oder instabilen Therapie wurde zusätzlich zur bestehenden Therapie entweder MVC (n=2), ETV (n=1) oder die Kombination aus MVC und ETV (n=2) ergänzt. Hierdurch konnte bei 3/5 Patienten eine volle Suppression erreicht werden. 2 Patienten erreichten bei bekannter *Incompliance* keine völlig supprimierte Viruslast.

Bei ausbleibendem CD4-Anstieg trotz Suppression der Viruslast erfolgte bei 3 Patienten ein *Add-On* zur Optimierung des immunologischen Ansprechens. Hierdurch konnte bei einer CD4-Zahl < 150 Zellen/ μ l vor *Add-On* durch Gabe von MVC (n=1), RGV (n=1) oder MVC/RGV (n=1) die CD4-Zahl deutlich über 200 Zellen/ μ l gesteigert werden. In zwei Fällen der mit MVC beziehungsweise MVC/RGV behandelten Patienten war sogar ein Anstieg auf über 400 Zellen/ μ l möglich. Insgesamt fiel der CD4-Zuwachs nach 12 Monaten bei einem *Add-On* nach bereits erfolgtem Einsatz von Salvagesubstanzen mit 86 Zellen/ μ l (+36%) geringer aus im Vergleich zu einem Ersteinsatz von Salvagesubstanzen in der *Add-On*-Strategie (Abb. 3.4).

Bei zwei Patienten wurde eine Salvagetherapie, welche ENF beinhaltete, mit MVC/ETV beziehungsweise MVC/RGV ergänzt, so dass die Therapie mit ENF unter Beibehaltung der Suppression beendet werden konnte.

In der Gruppe *Add-On* mit Ersteinsatz von Salvagesubstanzen wurde ein dauerhaftes Therapieansprechen bei 5/6 (83%) der Patienten erreicht. In einem Fall des partiellen Therapieansprechens erfolgte nach niedrig-virämischen Therapieversagen der Kurzeinsatz von RGV für 4 Wochen, jedoch mit anschließend weiter persistierender Virämie.

Im Falle eines *Add-Ons* zu einer Therapie, welche bereits aus Salvagesubstanzen bestand, konnte ein dauerhaftes Therapieansprechen bei 5/10 (50%) der Patienten beobachtet werden. Insgesamt zeigte sich jedoch nach 12 Monaten bei 6/9 (67%) Patienten eine Suppression. In den anderen Fällen war eine niedrig-virämische Viruslast bis 60 K/ml nachweisbar, bei bekannter reduzierter Therapieadhärenz.

3.6.5 Zusätzliche Salvage-Strategie: Verzicht auf NRTIs

Bei insgesamt 19 Patienten wurden neben Salvagemedikamenten in der Begleittherapie außer NNRTIs und PIs keine NRTIs eingesetzt (Tabelle 3.6). Für insgesamt 17 Patienten liegen Daten bis Monat 12 vor. Hierbei handelte es sich um therapieerfahrene Patienten mit median 10 Vortherapien über median 11,9 Jahre. Die initiale Viruslast betrug 3418 K/ml bei einer Ausgangs-CD4-Zellzahl von 265 Zellen/ μ l. Bei Verzicht auf NRTIs erhielten diese Patienten bei Therapiebeginn bereits median 3 Salvagesubstanzen. Hauptsächlich verwendete Substanzen waren DRV (79%), RGV (74%), ETV (42%) und MVC (32%). Hierbei fällt insbesondere der starke Einsatz von ETV auf. ENF und TPV kamen deutlich weniger häufig zum Einsatz (< 20%). Die häufigsten Kombinationen bestanden aus DRV/RGV/ETV (n=7) oder DRV/MVC/RGV (n=4).

Hierdurch konnte ein dauerhaftes Therapieansprechen bei 15 Patienten (79%) erzielt werden. Trotz drei Fällen von Therapieversagen konnte bis zum Ende der Beobachtung bei 18/19 (94%) nach 12 Monaten eine Suppression erreicht werden. Hierbei wurde bei zwei Patienten die Therapie modifiziert. Durch ein Regime bestehend aus ENF/DRV/MVC/RGV/ETV beziehungsweise aus DRV/MVC/RGV/ETV konnte die Suppression wieder erreicht werden. In einem Fall kann das Therapieversagen durch eine mangelnde Adhärenz erklärt werden. Nach initial langsamen CD4-Zellzahlanstieg von 55 Zellen/ μ l (+19%) nach 3 Monaten, konnte nach 6 Monaten mit 108 Zellen/ μ l (+38%) nochmals ein deutlicher Anstieg erzielt werden. Nach 12 Monaten stagnierte der Zuwachs bei 111 Zellen/ μ l (+39%).

Merkmale	
Anzahl Patienten	n=19
Mediane Dauer der Nachbeobachtung in Monaten (Interquartilsabstand)	16 (14-22)
Mediane Dauer bis zu einer supprimierten VL (Tage)	86,5
Medianer CD4 Zellzahlanstieg während Monat 3 (Zellen/ μ l)	55 (n=19)
Medianer CD4 Zellzahlanstieg während Monat 6 (Zellen/ μ l)	108 (n=18)
Medianer CD4 Zellzahlanstieg während Monat 12 (Zellen/ μ l)	111 (n=17)
Anzahl der Patienten mit supprimierter VL nach 3 Monaten	17 (n=18)
Anzahl der Patienten mit dauerhaftem Therapieansprechen (mediane Dauer der Beobachtung)	16 (13,9)
Anzahl der Patienten mit sekundärem Therapieversagen (mediane Dauer der Beobachtung)	2 (9,2)
Anzahl der Patienten mit partiellem Therapieansprechen	0
Anzahl der Patienten mit primärem Therapieversagen (mediane Dauer bis zum Versagen)	1
Geschlecht (w /m)	w: 3 m: 16
Medianes Alter bei Beginn in Jahren (Interquartilsabstand)	47 (44-54)
Mediane CD4 Zellzahl bei Beginn (Zellen/ μ l)	265
Mediane VL bei Beginn (K/ml)	3418
Mediane Zahl vorheriger Therapien	10
Mediane Dauer der ART-Behandlung (Jahre)	11,9
Gesamtzahl Salvagemedikamente bei Screening (median)	3
Tipranavir	2/19 (11%)
Enfuvirtide	3/19 (16%)
Darunavir	15/19 (79%)
Raltegravir	14/19 (74%)
Etravirin	8/19 (42%)
Maraviroc	6/19 (32%)

Tabelle 3.6: Therapieansprechen einer Salvagetherapie ohne Einsatz von NRTIs

3.6.6. Immunologisches Ansprechen in Bezug auf die Therapieindikation

Bezüglich der Ausgangssituation findet man in der Gruppe Therapieversagen und *Add-On* die niedrigsten initialen CD4-Werte (253 – 281 Zellen/ μ l), während in der Gruppe Nebenwirkungen zu Beginn der beste Immunstatus bei Beginn (364 CD4-Zellen/ μ l) vorlag (Tabelle 3.12).

Nach 3 Monaten fand der stärkste CD4-Zellzahlanstieg von 202,5 Zellen/ μ l (+74%) in der Gruppe „*Add-On*“ statt. In den Gruppen „Therapieversagen“ (93,5 Zellen/ μ l, +37%) und „Nebenwirkungen“ (112 Zellen/ μ l, +31%) fiel dieser Zuwachs deutlich schwächer aus. Hierbei wurde in der Gruppe „Therapieversagen“ ein besseres Ansprechen erzielt, wenn die Substanzen ENF und TPV nicht ohne weitere Salvagesubstanzen verwendet wurden (136 Zellen/ μ l, +50%). Nach einem *Add-On* von Salvagesubstanzen zu einem bereits bestehenden Salvageregime fiel der CD4-Zellzahlgewinn mit 20 Zellen/ μ l (8%) am geringsten aus (Abb. 3.4).

In der Gruppe Nebenwirkungen wurde der stärkste Anstieg von 193 Zellen/ μ l (+53%) nach 12 Monaten erreicht. Nach 6 Monaten konnte ein nahezu unveränderter Zuwachs von 126 Zellen/ μ l (+35%) im Vergleich zum Monat 3 ermittelt werden. Ein besseres Ergebnis wurde nur in der Gruppe „Therapieversagen“ nach 12 Monaten erzielt, wenn Einzeltherapien mit ENF und/oder TPV nicht berücksichtigt wurden (220 Zellen/ μ l, +81%). Bei Einzeleinsatz von ENF und/oder TPV in dieser Gruppe wurde ein geringerer CD4-Gewinn von 72 Zellen/ μ l (+28%) nach 12 Monaten nachgewiesen. In der Gruppe *Add-On* konnte der starke initiale CD4-Gewinn nicht aufrechterhalten werden: Nach 6 Monaten zeigte sich ein geringerer Zuwachs im Vergleich zu Monat 3 (32 Zellen/ μ l, +11%). Nach 12 Monaten konnte aber eine erneute deutliche Steigerung von 138,5 Zellen/ μ l (+49%) bewerkstelligt werden (Abb. 3.4).

3.7 Einfluss von RGV und MVC auf das Therapieansprechen

Für die Substanzen RGV und MVC, welche beide häufig kombiniert wurden, erfolgte eine gesonderte Analyse, um eine Aussage darüber treffen zu können, welche Substanz die größten Auswirkungen auf das immunologische und virologische Therapieansprechen hatte.

Differenziert man die Gruppen MVC und RGV, indem man nur die Patienten betrachtet, die die jeweils andere Substanz nicht erhielten, so wurde in der Gruppe RGV mit 82% dauerhaftem Therapieansprechen ein besseres Ergebnis erzielt als in der Gruppe MVC (50%). Wurden beide Substanzen zu Beginn kombiniert, war bei 57% der Patienten dauerhaft keine Viruslast nachweisbar (Tabelle 3.10).

Hierbei wurden 18 Patienten nur mit MVC und 33 Patienten nur mit RGV behandelt. Insgesamt 14 Patienten erhielten beide Substanzen schon zu Beginn als Kombination. In der Gruppe MVC+RGV waren die Patienten mit median 13 Therapien über 11,7 Jahre deutlich stärker vorbehandelt als Patienten der Gruppen MVC und RGV (Tabelle 3.11).

Nach dreimonatiger Therapie zeigten sich in den drei Untergruppen dieser Analyse vergleichbare Suppressionsraten, wobei das beste Ansprechen in der Gruppe MVC+RGV (79%) erzielt wurde. Die Rate des dauerhaften Therapieansprechens zeigte jedoch insbesondere für die Gruppen MVC (50%) und MVC+RGV (57%) ein deutlich schlechteres Abschneiden als in der Gruppe RGV (82%) (Tabelle 3.10).

Bis zum Ende der Beobachtung konnte in den Gruppen MVC (66%), RGV (91%) und MVC+RGV (79%) nochmals eine deutliche Steigerung der Suppressionsrate erreicht werden.

In Bezug auf das immunologische Therapieansprechen konnte der stärkste initiale CD4-Anstieg in der Gruppe der anfangs nur mit MVC behandelten Patienten erzielt werden. Nach 3 und 6 Monaten wurde ein medianer CD4-Gewinn von 134 beziehungsweise 135 Zellen/ μ l (+41%) nachgewiesen. Dieser Anstieg flachte nach 12 Monaten ab (91 Zellen/ μ l, +28%). In der Gruppe RGV ohne MVC fiel dieser absolute Anstieg nach 3 Monaten mit 71 Zellen/ μ l (+26%) geringer aus und erreichte nach 6 Monaten mit 104,5 Zellen/ μ l (+39%) ein vergleichbares Niveau. Nach 12 Monaten fand sich jedoch auch in dieser Gruppe ein starker Zuwachs (171 Zellen/ μ l, +55%). Wurden beide Medikamente direkt kombiniert, so zeigte sich nach initial leicht rückläufigen CD4-Zellen ab dem sechsten Monat ein deutlicher Anstieg (+139 Zellen/ μ l, +49%), welcher im Monat 12 nochmals höher ausfiel (158 Zellen/ μ l, +55%) (Abb. 3.3).

Insgesamt war also nach 3 Monaten ein deutlich höherer CD4-Gewinn bei Patienten nachzuweisen, die nur MVC erhielten. Nach 6 Monaten war dieser auch bei Patienten feststellbar, die mit RGV und gleichzeitig mit RGV und MVC behandelt wurden. Somit ist der effektive CD4 Zuwachs auf die Gabe von MVC zurückzuführen, während der deutliche Anstieg unter MVC und RGV nach 12 Monaten am ehesten durch RGV bewirkt wurde.

3.8 Ansprechen und Nebenwirkungen unter ENF und TPV

3.8.1 Enfuvirtide (ENF)

ENF wurde in der vorliegenden Studie bei 20 Patienten über einen medianen Zeitraum von 20 Monaten eingesetzt.

Während des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten erreichten 65% der Patienten eine Suppression bei einem gleichzeitigen CD4-Gewinn von 130 Zellen/ μ l (+76%). Aufgrund der durch die Behandlung mit ENF hervorgerufenen Hautindurationen wurde die Behandlung mit ENF bei 14/20 Patienten beendet. In drei weiteren Fällen kam es aufgrund von Tod, Pausieren der ART bei Hepatitis B oder einem Wechsel in ein anderes Behandlungszentrum zur Beendigung der Therapie. Die verbleibenden drei Patienten führten die Therapie mit ENF fort. Bei insgesamt 18/20 Patienten wurden die Hautindurationen als Nebenwirkung durch ENF beschrieben.

Insgesamt wurden 15 mit ENF behandelte Patienten auf Regime mit alternativen Salvagesubstanzen umgestellt.

Hierbei erfolgte bei 3 Patienten lediglich eine Therapie mit einer einzigen Salvagesubstanz, wobei es unter der alleinigen Therapie mit DRV beziehungsweise TPV in je einem Fall zum Therapieversagen kam. Ein Patient konnte erfolgreich auf RGV umgestellt werden. Die restlichen 10 Patienten erhielten eine Therapie mit mindestens drei Salvagesubstanzen. Hierbei kam bei allen Patienten DRV und RGV zum Einsatz, womit bei 9/10 Patienten eine Suppression ermöglicht wurde. Zwei Patienten nahmen die Therapie nach vorheriger Beendigung mit mindestens zwei Salvagesubstanzen (inklusive DRV und RGV) erfolgreich wieder auf.

3.8.2 Tipranavir (TPV)

TPV wurde insgesamt bei 21 Patienten über median 22 Monate verwendet. 14 dieser Patienten erhielten gleichzeitig ENF. Nach 12 Monaten wurde eine Suppressionsrate von 35% erreicht mit einem begleitenden CD4-Zellzahlzugewinn von 70 Zellen/ μ l (+32%). Die Therapie mit TPV wurde bei 19/21 Patienten abgebrochen, dies hauptsächlich aufgrund mangelnder Verträglichkeit gegenüber TPV (n=15). Die hierbei beobachteten Nebenwirkungen umfassten insbesondere den Gastrointestinaltrakt mit Nausea, Erbrechen und Diarrhoe (n=10) und eine Hepatotoxizität (n=5). In zwei weiteren Fällen wurde bei nicht länger tolerablen Nebenwirkungen unter ENF und darauf folgendem Therapieversagen die gleichzeitige Therapie mit TPV bei Verfügbarkeit der weiteren Salvagesubstanzen beendet. Zwei weitere Patienten wechselten das Behandlungszentrum. In einem Fall war hierbei bis zum Ende der Beobachtung eine Suppression nachweisbar, während bei dem anderen Patienten bei bekannter *Incompliance* ein Therapieversagen persistierte.

Nach Umstellung auf eine Therapie mit Salvagesubstanzen ohne TPV wurde bei 14 Patienten bis zum Ende der Beobachtung eine Suppression hergestellt. Insgesamt führten 2 Patienten eine Therapie mit TPV während der gesamten Beobachtung bei anhaltend supprimierter Viruslast fort. Bei einem weiteren Patienten konnte auch nach Umstellung weiterhin eine niedrige Virämie nachgewiesen werden. Ein Patient verstarb unter der Therapie mit TPV und ENF, ein weiterer Patient starb kurz nach Umstellung eines TPV/ENF Regimes auf DRV.

3.8.3 Kombinationstherapie mit TPV/ENF

13 Patienten erhielten als einzige Salvagemedikamente die Kombination TPV/ENF wegen eines vorherigen Therapieversagens. Im Anschluss folgte in 8 Fällen ein primäres oder sekundäres Versagen. Zwei weitere Patienten erreichten ein partielles Ansprechen. Insgesamt 3 dieser 13 Patienten erzielten ein dauerhaftes Therapieansprechen. Die Suppressionsrate nach 12 Monaten betrug 31% bei einem CD4-Anstieg von 57 Zellen/ μ l.

Aufgrund der hohen Rate des Therapieversagens unter alleiniger Therapie mit ENF und/oder TPV erfolgte eine gesonderte Auswertung der Patienten, bei welchen die Salvagesubstanzen DRV, MVC, RGV und ETV erstmals aufgrund eines Therapieversagens der vorherigen Therapie eingesetzt wurden (siehe 3.6.2). Hier wurden die Patienten ausgelassen, welche aufgrund eines Therapieversagens als einzige Substanzen ENF, TPV oder eine Kombination beider Substanzen erhielten. Patienten, die neben DRV, MVC, RGV und/oder ETV ergänzend mit TPV (n=1) oder ENF (n=1) behandelt wurden, gingen jedoch in diese Analyse ein. Im Vergleich zu der Gesamtgruppe „Therapieversagen“, in der alle Ersttherapien mit Salvagesubstanzen aufgrund dieser Indikation untersucht wurden, zeigt sich bei Vermeidung der Einzelkombinationen ENF, TPV und TPV/ENF ein verbessertes dauerhaftes Therapieansprechen von 66%. Beide Gruppen weisen eine vergleichbare Zahl vorheriger medianer Therapien (n=6 vs. n=7) bei ähnlich langer medianer Therapiedauer (9,4 Jahre vs. 10,3 Jahre) auf. Weiterhin trat ein sekundäres Therapieversagen (n=9) beziehungsweise ein primäres Therapieversagen (n=1) weitaus seltener auf, wenn ENF, TPV oder ENF/TPV nicht als einzige Salvagesubstanzen verwendet wurden. Bei Behandlung mit mindestens einer der Salvagesubstanzen DRV, MVC, RGV und ETV erfolgte zusätzlich der Einsatz von median 1,5 weiteren Salvagemedikamenten. Die Gesamtgruppe „Therapieversagen“ mit Einbezug der Einzeltherapien ENF, TPV und ENF/TPV erhielt median zwei weitere Salvagesubstanzen. Zusätzlich fällt bei Vermeidung der Einzeltherapien ENF, TPV und ENF/TPV ein höherer CD4-Zellzahlgewinn von maximal 159 Zellen/ μ l nach 6 Monaten auf, im Vergleich zur Gesamtgruppe „Therapieversagen“ (maximal 142 Zellen/ μ l nach 6 Monaten). Bei Verzicht auf Einzeltherapien mit ENF und/oder TPV wurde zusätzlich DRV (66%) und RGV (49%) genutzt. In geringerem Ausmaß wurden zudem MVC (37%) und ETV (14%) eingesetzt (Tabelle 3.12).

3.9 Nebenwirkungen unter DRV, MVC, RGV und ETV

Antiretrovirale Kombinationen mit MVC wurden generell gut vertragen. Nach 3 beziehungsweise 6 Monaten Therapie mit einem MVC-haltigen Regime zeigten sich bei vier Patienten neu aufgetretene Transaminasenanstiege, bei zwei Patienten konnte ein neu aufgetretener Gamma-Glutamyl-Transferase-Anstieg festgestellt werden. Bei einem Patienten ist hierbei eine replikative HBV-Infektion die wahrscheinliche Ursache der Leberwerterhöhung. Bei den verbleibenden Patienten ist eine medikamentös-toxische Ursache durch die ART (MVC oder OBT) die wahrscheinlichste Erklärung für den Anstieg der Transaminasen. Die Therapie mit MVC konnte jedoch fortgeführt werden.

Unter RGV traten keine therapielimitierenden Nebenwirkungen auf. Bei insgesamt drei Patienten wurde von Myalgien unter der Therapie berichtet sowie von leichten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei zwei Patienten. Alle diese Nebenwirkungen waren selbstlimitierend.

Während der Behandlung mit DRV wurde bei insgesamt 11% der Patienten Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen in milder Ausprägung festgestellt. Ein Patient berichtete von erektiler Dysfunktion seit dem Behandlungsbeginn. Es kam nicht zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen.

Bei Patienten, die mit ETV behandelt wurden, fiel in 10% der Fälle eine passagere und selbst-limitierende Diarrhoe während der Behandlung auf.

3.10 Rezeptortropismus unter MVC

Tabelle 3.7 liefert einen Überblick über die Ergebnisse der Tropismustestung sowie über das resultierende Therapieansprechen. Bei allen Patienten wurde vor der Therapie mit MVC entweder ein genotypischer oder phänotypischer Resistenztest durchgeführt. Dieser erfolgte maximal ein Jahr vor Therapiebeginn und fand mindestens einmal statt.

13 von 32 Patienten erhielten einen phänotypischen Tropismustest, ein genotypischer Tropismustest wurde bei 31 Patienten durchgeführt (Tabelle 3.7). Demzufolge wurden bei 12 Patienten beide Testverfahren angewandt, die Ergebnisse stimmten in 9 (75%) Fällen überein. Der Therapiebeginn mit MVC erfolgte median 43 Tage nach einem genotypischen Testverfahren.

Der phänotypische Trofiletest® erbrachte in 12 Fällen das Ergebnis eines R5-Virus, während bei einem Patienten ein Dual/Mixed-Tropismus ermittelt wurde. Trotzdem wurde eine Therapie mit MVC begonnen, da dieses Ergebnis erst später verfügbar war als das genotypische Ergebnis eines R5-Virus (FPR 23,4%). Im weiteren Verlauf ergab sich ein dauerhaftes Therapieansprechen (Tabelle 3.7).

Der genotypische Tropismustest prognostizierte R5-Viren bei 26/31 (84%) Analysen. X4-Viren wurden bei den 5 Patienten vorhergesagt. Der parallel durchgeführte Trofiletest® ergab bei 2 dieser 5 Patienten R5-Viren (bei beiden Patienten wäre im genotypischen Verfahren bei einer FPR von 5% ein R5-Virus prognostiziert worden). Durch Behandlung mit MVC konnte bei beiden Patienten eine vollständig supprimierte Viruslast über 20 beziehungsweise 22 Monate nachgewiesen werden. Ein Patient erhielt MVC trotz prognostiziertem X4-Virus (bei einer FPR von 20%) aufgrund stark begrenzter Therapiealternativen und der Prognose eines R5-Virus bei einer FPR von 5%.

Zusätzlich fand eine Tropismustestung in 11 von 12 Fällen nach primärem oder sekundärem Therapieversagen statt. Dabei wurde ein X4 oder Dual/Mixed-Tropismus in 6 von 12 Fällen beschrieben. Bei 5 Patienten fanden sich trotz Therapieversagens weiterhin R5-Viren (Tabelle 3.7).

3.11 Ergebnisse der Untergruppen MVC, DRV, RGV und ETV

Nach Darstellung der Ergebnisse des Gesamtkollektivs folgt eine Aufschlüsselung der Ergebnisse der vier Hauptgruppen.

3.11.1 Maraviroc (MVC)

Insgesamt wurden 32 Patienten mindestens drei Monate mit MVC behandelt. Tabelle 3.11 zeigt die wesentlichen Merkmale dieser Gruppe bei Beginn der Therapie. 24 Patienten (75%) wurden im Vorfeld bereits mit mindestens fünf Regimen (mediane Anzahl: 9 Regime) behandelt und gelten somit als stark vortherapiert. 5 Patienten mit nur einer Vortherapie wurden ebenfalls eingeschlossen, da entweder aufgrund der Resistenzsituation, der Nebenwirkungen der vorherigen Therapie oder der Indikation (*Add-On*-Strategie zur Optimierung des virologischen bzw. immunologischen Ansprechens) keine Therapiealternative bestand, sowie zur Evaluation der *Add-On*-Strategie. Das mediane Alter der Gruppe bei Beginn der Therapie lag bei 47 Jahren.

3.11.1.1 Therapieindikationen

Wie aus Tabelle 3.11 hervorgeht, wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe A, mit einer nachweisbaren Viruslast vor Beginn der Therapie (n=25) und Gruppe B, ohne nachweisbare Viruslast (n=7).

Innerhalb Gruppe A umfassten die Indikationen für die Therapie mit MVC: Therapieversagen (n=15), Unverträglichkeit vorheriger PI-haltiger Therapien (definiert als Therapieversagen infolge mangelnder Adhärenz ohne nachweisbare Resistenzmutationen) (n=3) sowie Patienten mit einer nicht dauerhaft supprimierten Viruslast, bei denen ergänzend MVC zur Therapiestabilisierung erforderlich wurde (n=7). Sechs dieser Patienten zeigten eine niedrig-virämische Replikation (<400 Kopien/ml) nach 3 Monaten, im Verlauf war nach 6 Monaten ohne Änderung des Regimes bei allen eine volle Suppression sichtbar.

Der Wechsel auf ein MVC-haltiges Regime in Gruppe B beinhaltete die Indikationen Unverträglichkeit der vorherigen Therapie (n=2) und *Add-On* von MVC trotz völliger Viruslastsuppression zur Intensivierung der Therapie (n=5).

3.11.1.2 Zusätzliche Medikamente in der Kombination

Bei der ersten Anwendung von MVC erhielten 17/32 Patienten (52%) weitere Salvagemedikamente. In 13% der Fälle bestand die Therapie neben MVC aus nur einer weiteren Salvagesubstanz, in 28% der Fälle wurden 2 weitere Salvagemedikamente eingesetzt und 13% der Patienten erhielten weitere drei Salvagesubstanzen. Am häufigsten wurde hierbei DRV (n=14) und RGV (n=14) verwendet.

3.11.1.3 Therapieansprechen

Einen Überblick über das Therapieansprechen der gesamten Gruppe sowie gesondert für die Gruppe A und B liefert Tabelle 3.10 und Abb. 3.2.

Der mediane CD4 Zellanzahlanstieg nach drei Monaten betrug 141/ μ l beziehungsweise 124/ μ l nach sechs Monaten. Unter MVC zeigten 24/32 (75%) Patienten nach dem dritten Monat eine Viruslastsuppression, nach Monat 6 waren es 25/32 (78%) Patienten.

Innerhalb Gruppe A war es möglich, bei 18/25 (72%) Patienten die Viruslast nach drei Monaten zu supprimieren. Die restlichen sieben Patienten dieser Gruppe hatten weiterhin eine nachweisbare Viruslast. Einer dieser Patienten wurde erfolgreich auf ein alternatives MVC-haltiges Regime umgestellt, was zu einer anhaltenden dauerhaften Unterdrückung der Viruslast führte. Bei 2 Patienten wurde eine Suppression erst nach 6 beziehungsweise 7 Monaten erreicht. Bei 4 Patienten konnte keine Suppression erzielt werden.

In Gruppe B zeigte sich nach 6 Monaten, dass eine Suppression bei 6/7 Patienten beibehalten werden konnte. Nach 12 Monaten liegen Daten für 6 Patienten vor, hiervon war bei 5 Patienten eine Suppression nachweisbar.

Die mediane Zeit der Nachbeobachtung betrug für Patienten mit einem dauerhaften Therapieansprechen (n=17) 12,1 Monate. Insgesamt war bei 12 von 32 Patienten (38%) ein Therapieversagen unter einer Kombinationstherapie mit MVC nachweisbar. Drei dieser Patienten erlitten ein primäres Versagen, die restlichen 9 zeigten ein sekundäres Therapieversagen.

No.	Alter (Jahren)	Geschlecht (m/w)	Anzahl Vorheriger Regime	Cumulative Sensitivity Score	Zeit zwischen V3 Analyse und Beginn MVC	Prognostizierter Phänotyp (V3) vor MVC	FPR (%)	TROFILE Phänotyp vor MVC	Ansprechen	Phänotyp nach Versagen
1	39	m	1	2,5	42	R5	38	-	Prim. Versagen	X4 (FPR 16.6%)
2	56	m	16	3,0	36	R5	21,2	R5	Sek. Versagen	R5 (FPR 27.3%)
3	54	m	9	2,0	26	R5	24,7	-	+	-
4	38	m	3	3,5	10	R5	23,4	D/M	+	-
5	43	m	3	2,1	38	R5	25	-	+	-
6	50	f	19	1,0	16	R5	38,3	-	+	-
7	47	f	15	2,0	57	R5	33,9	-	+	-
8	49	m	9	3,0	0	R5	79,5	-	Sek. Versagen	-
9	46	m	1	3,0	205	R5	96,5	R5	+	-
10	40	m	11	2,5	30	R5	85,8	R5	Sek. Versagen	R5 (FPR 65.4%)
11	38	m	2	1,5	49	R5	47,8	-	+	-
12	59	f	17	3,5	262	R5	82,4	-	Sek. Versagen	X4 (FPR 74.3%)
13	55	m	17	4,6	275	R5	96,1	-	Prim. Versagen	R5 (FPR 96.1%)
14	67	m	16	3,0	40	X4	15,6	R5	+	-
15	64	m	5	3,0	275	X4	5,4	R5	+	-
16	47	m	15	0,5	282	R5	31,3	R5	Sek. Versagen	X4 (FPR 11.4%)
17	50	m	6	2,5	10	R5	89,7	R5	(+)	-
18	52	f	15	4,0	0	X4	6	-	+	-
19	37	f	1	2,0	20	R5	64	R5	(+)	-
20	46	m	19	0,0	-	-	-	R5	Prim. Versagen	X4 (TROFILE)
21	44	m	1	3,5	43	R5	85,6	-	(+)	-
22	48	f	6	2,0	76	R5	89,1	R5	Sek. Versagen	R5 (FPR 76.9%)
23	35	m	13	1,5	210	X4	1,7	-	Sek. Versagen	D/M (TROFILE)
24	40	m	9	3,0	43	R5	90,7	-	+	-
25	61	m	6	3,0	126	R5	42,6	R5	+	-
26	42	f	24	0,0	295	X4	9	-	+	-
27	61	f	1	3,5	30	R5	67	-	+	-
28	54	f	5	2,0	95	R5	80	R5	+	-
29	48	m	19	0,0	152	R5	67,9	-	Prim. Versagen	R5 (FPR 49.7%)
30	50	m	11	3,6	227	R5	38,4	-	+	-
31	44	f	10	4,1	106	R5	91,2	-	Sek. Versagen	R5 (FPR 6%)
32	30	f	7	2,0	31	R5	98,8	-	+	-

Tabelle 3.7: Ergebnisse der Tropismustestung und Therapieansprechen, + = dauerhaftes Therapieansprechen, (+) = partielles Therapieansprechen

3.11.2 Raltegravir (RGV)

Diese Untergruppe umfasst 40 Patienten, die mindestens drei Monate RGV erhielten (Tabelle 3.11). Das mediane Alter des Kollektivs lag bei 47,5 Jahren (Interquartilabstand: 40-57 Jahre). Die Patienten waren median 11,6 Jahre mit median 9 vorherigen Kombinationen vorbehandelt. Hierbei waren 29 (72,5%) Patienten mit mindestens 5 vorherigen Therapien stark vorbehandelt. 2 Patienten mit nur einer Vortherapie wurden ebenfalls eingeschlossen. Die Gründe für die Verwendung von RGV waren bei limitierten Optionen zum einen die Nebenwirkungen der vorherigen Therapie mit konsekutivem Therapieversagen, zum anderen die Optimierung der Therapie im Rahmen der *Add-On*-Strategie bei nicht voll supprimierter Viruslast.

3.11.2.1 Therapieindikationen

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der initialen Viruslast in die Gruppen A (Viruslast zu Beginn nachweisbar, n=29) und B (initial keine Viruslast nachweisbar, n=11) eingeteilt.

Die Hauptindikation für die Verwendung eines Regimes mit RGV in Gruppe A stellte das Therapieversagen dar (n=25). Weitere Indikationen waren die Unverträglichkeit der vorherigen Therapie mit ENF (n=2) sowie die Therapieintensivierung mittels *Add-On* von RGV zu einem bestehenden Regime bei einer nicht ausreichenden Viruslastsuppression (n=2). Nach der Umstellung zeigten die Patienten, die aufgrund der ENF-Unverträglichkeit RGV erhielten, bereits nach 3 Monaten eine volle Suppression der Viruslast, die weiterhin bestehen blieb.

In Gruppe B wurden 6 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen beziehungsweise aufgrund des renalen oder kardiovaskulären Gefährdungspotentials der vorherigen ART auf ein RGV-haltiges Regime umgestellt. Hierbei waren für 2 Patienten die ENF-typischen Nebenwirkungen nicht länger tolerabel. Andere Gründe waren Interaktionen mit der Begleitmedikation, eine Niereninsuffizienz beziehungsweise ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter der vorbestehenden NRTI/PI-Therapie. Weitere Indikationen waren ein *Add-On* bei Viruslastsuppression zur Stabilisierung der Therapie (n=2) sowie in 3 Fällen ein Therapieversagen aufgrund neu ermittelter Resistenzen und nachweisbarer Virämie kurz vor der Umstellung.

3.11.2.2 Zusätzliche Medikamente in der Kombination

Insgesamt erhielten 33 (82,5%) Patienten außer RGV und der optimierten Begleittherapie weitere Salvagesubstanzen in der ersten Therapie. Median wurden zwei weitere zusätzliche Salvagesubstanzen eingesetzt. In 20% der Fälle erhielten diese Patienten ein weiteres Salvagemedikament und insgesamt 62% wurden mit mindestens zwei weiteren Salvagesubstanzen behandelt. Am häufigsten wurde dabei DRV (n=28) eingesetzt, gefolgt von ETV (n=13), Enfuvirtide (n=8), MVC (n=7) und TPV (n=2).

3.11.2.3 Therapieansprechen

Eine Zusammenfassung des Therapieansprechens liefert Tabelle 3.10, Tabelle 3.8 und Abb. 3.2. Drei Monate nach Therapiebeginn zeigten 31/40 (77,5%) Patienten eine Viruslastsuppression. Nach 6 Monaten konnte bei 36/39 (92%) Patienten keine Viruslast nachgewiesen werden, davon erfüllten 32 Patienten die Kriterien des dauerhaften Therapieansprechens. Nach 12 Monaten war bei 94% der Patienten eine volle

Viruslastsuppression sichtbar. Im Verlauf verstarben 2 Patienten nach 6 Monaten, bei den übrigen 5 Patienten lag der 6. beziehungsweise 12. Monatswert außerhalb des Beobachtungszeitraums. Der mediane CD4-Zellanzahlanstieg betrug nach 3 Monaten 59 Zellen/ μ l und nach 6 Monaten 137 Zellen/ μ l (Tabelle 3.10, Abb. 3.2). Insbesondere durch eine Kombination von DRV/RGV/ETV (n=10) konnte bei allen Patienten ein dauerhaftes Therapieansprechen erzielt werden. Acht Patienten erhielten dieses Regime nach Versagen mindestens eines vorherigen Salvageregimes.

In Gruppe A ließ sich nach Monat 3 bei 23/29 Patienten eine Viruslastsuppression erreichen (Tabelle 3.10). Somit zeigten 6 Patienten eine nachweisbare Viruslast. Bei 2 dieser Patienten fand eine erfolgreiche Veränderung des Regimes statt. In einem Fall wurde die Therapie unverändert fortgeführt, eine Suppression stellte sich nach 5 Monaten ein. 2 Patienten versagten sekundär unter der Therapie, trotz Ergänzung von MVC und ETV beziehungsweise aufgrund mangelhafter Adhärenz.

Innerhalb Gruppe B waren 3 Patienten nach 3 Monaten nicht supprimiert, durch Optimierung des OBT nach sekundärem Therapieversagen war eine volle Suppression kurz darauf wieder möglich. In zwei Fällen traten „blips“ nach 3 Monaten auf, alle Messungen nach Monat 3 ergaben bei diesen Patienten keine nachweisbare Viruslast.

Insgesamt versagten 7 Patienten unter der Therapie. Sechsmal ließ sich ein sekundäres Therapieversagen feststellen, ein Patient zeigte ein primäres Therapieversagen.

3.11.2.4 Resistenztestung

Bei 18 Patienten konnte eine RGV-spezifische Resistenztestung durchgeführt werden, davon erfolgten 11 Testungen vor Therapiebeginn. Aufgrund niedriger Viruslast war bei weiteren 7 Patienten keine Resistenzbestimmung möglich (Tabelle 3.8).

In einem Fall waren bereits vor Therapiebeginn Resistenzen (T125, V151, V201) erkennbar, eine klinische Wirksamkeit war aber vorhanden. Der Patient zeigte ein dauerhaftes Therapieansprechen mit der Kombination RGV/ETV/DRV/r.

Bei einem weiteren Patienten wurde 17 Monate nach Therapiebeginn eine RGV-Mutation (E157Q) nachgewiesen, die aber auch bei therapie-naiven Patienten auftreten kann. Nach 16 Monaten wurde bei diesem Patienten ein sekundäres Therapieversagen festgestellt.

Zwei Patienten verstarben unter der Therapie mit RGV. In einem Fall konnte vorher 8 Monate lang keine Viruslast nachgewiesen werden. Zwischenzeitlich war die RGV-assoziierte Mutation S119R nachweisbar. Ein weiterer Patient zeigte 8 Monate nach Beginn eine Mutation an einer RGV-assoziierten Resistenzposition (G163E), bisher wurde jedoch keine Resistenz beschrieben. Nach 3 Monaten ohne nachgewiesene Viruslast, aber abnehmenden CD4-Zellen (letzter Wert: 33 Zellen/ μ l), versagte der Patient sekundär und verstarb 9 Monate nach Therapiebeginn. Bei beiden Patienten waren vor Therapiebeginn keine Resistenzen nachweisbar.

Wie aus Tabelle 3.8 deutlich wird, war in 4 Fällen nach einem sekundären beziehungsweise in einem Fall nach einem primären Therapieversagen keine Resistenz gegen RGV nachweisbar.

No.	Alter (Jahren)	Geschlecht (m/w)	Anzahl Vorheriger Regime	Zeit zwischen Resistenztest und Beginn RGV (d)	Resistenzstatus vor RGV	Ansprechen	Resistenzstatus nach Versagen
1	46	m.	4	-	-	+	-
2	51	m.	2	-	-	+	-
3	48	m.	22	128	k.R.	+	-
4	42	w.	23	-	-	+	-
5	37	m.	7	44	T125, V151, V201*	+	-
6	61	m.	10	-	-	+	-
7	41	m.	4	315	k.R.	+	-
8	56	m.	16	-	-	Sek. Versagen	k.R.
9	40	m.	1	114	k.R.	+	-
10	37	m.	8	-	-	+	-
11	38	m.	2	-	-	+	-
12	68	m.	23	28	k.R.	+	-
13	47	w.	15	51	n.d	+	-
14	48	m.	23	15	k.R.	(+)	-
15	50	m.	9	119	k.R.	+	k.R.
16	34	w.	6	-	-	+	-
17	40	m.	11	-	-	Sek. Versagen	k.R.
18	58	w.	16	113	k.R.	Sek. Versagen	n.d.
19	55	m.	16	127	k.R.	Prim. Versagen	k.R.
20	44	m.	14	30	n.d	+	n.d
21	67	m.	16	70	k.R.	+	-
22	57	m.	4	113	k.R.	Sek. Versagen/Tod	Mutation G163E **
23	64	m.	5	-	-	+	-
24	48	w.	1	-	-	Tod, zuvor +	Mutation S119R ***
25	47	m.	21	82	k.R.	+	-
26	44	w.	9	-	-	Sek. Versagen	Mutation E157Q ****
27	37	m.	15	7	k.R.	+	k.R.

No.	Alter (Jahren)	Geschlecht (m/w)	Anzahl Vorheriger Regime	Zeit zwischen Resistenztest und Beginn RGV (d)	Resistenzstatus vor RGV	Ansprechen	Resistenzstatus nach Versagen
28	40	m.	9	-	-	+	-
29	61	m.	6	-	-	+	n.d.
30	65	m.	14	120	n.d.	+	-
31	36	m.	3	167	n.d.	+	-
32	47	w.	17	-	-	+	-
33	59	m.	3	-	-	Sek. Versagen	k.R.
34	47	m.	12	-	-	+	-
35	68	m.	11	-	-	+	-
36	48	m.	2	-	-	+	-
37	35	w.	2	-	-	+	-
38	46	m.	24	-	-	+	n.d.
39	52	w.	5	-	-	+	n.d.
40	67	m.	8	28	k.R.	+	-

Tabelle 3.8: Therapieansprechen und Resistenzstatus bei allen RGV-Patienten

+ = dauerhaftes Therapieansprechen, (+) = partielles Therapieansprechen

k.R.: keine Resistenzen gegen RGV

n.d.: nicht durchführbar aufgrund niedriger Viruslast

* RGV-assoziierte Resistenzmutationen nachweisbar, klinische Wirksamkeit jedoch gegeben.

** Austausch an einer RGV-assoziierten Resistenzposition, bisher nicht mit Resistenz gegenüber RGV beschrieben

*** Elvitegravir- assoziierte Resistenzmutation

**** Mutation, welche auch bei therapienaiven Patienten nachweisbar ist

3.11.3 Darunavir (DRV)

46 Patienten wurden über mindestens 3 Monate mit DRV behandelt. In Tabelle 3.11 finden sich wesentliche Daten der Gruppe bei Therapiebeginn. Das mediane Alter betrug 47 Jahre. Patienten der Gruppe B waren mit median 55 Jahren älter als Patienten der Gruppe A (medianes Alter: 47 Jahre). Die mediane Vortherapiedauer belief sich auf 11,5 Jahre mit median 9,5 vorherigen ART-Kombinationen. Mit mehr als mindestens 5 früheren Therapien gelten 29/46 Patienten (74%) als stark vorbehandelt (Tabelle 3.11). 3 Patienten mit nur einer Vortherapie wurden ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Die Gründe für den Einsatz von DRV bei diesen 3 Patienten waren fehlende Therapiealternativen zu diesem Zeitpunkt aufgrund der Nebenwirkungen der vorherigen Therapie und der Begleiterkrankungen, dem Resistenzstatus sowie dem Therapieversagen bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium.

3.11.3.1 Therapieindikationen

In Gruppe A (n=40, Viruslast initial nachweisbar) ergaben sich zwei Indikationen: Therapieversagen (n=34) und Unverträglichkeit der vorherigen ART (n=6). Dabei musste bei drei Patienten die Therapie mit ENF aufgrund der Hautindurationen abgebrochen werden. Drei weitere Patienten konnten aufgrund von Unverträglichkeit und Resistenz ihre PI-Regime nicht fortsetzen.

Innerhalb der Gruppe B (n=6, initial keine Viruslast nachweisbar) waren Gründe für eine Umstellung der Therapie in 4 Fällen eine Unverträglichkeit der vorherigen ART beziehungsweise Interaktionen mit sonstigen Medikamenten. Bei drei Patienten ereignete sich ein Therapieversagen aufgrund zuvor neu aufgetretener Resistenzen in Zusammenhang mit einer nachweisbaren Virämie. Zum Zeitpunkt der Umstellung ließ sich jedoch keine Viruslast nachweisen. Unter der neuen Therapie ergab sich ein dauerhaftes Therapieansprechen.

3.11.3.2 Zusätzliche Medikamente in der Kombination

Während 19 Patienten (42%) ausschließlich DRV mit einer Begleittherapie erhielten, wurden bei den restlichen 27 Patienten (59%) median 2 weitere Salvagesubstanzen eingesetzt. Insgesamt wurde bei 15% der Patienten ein zusätzliches Salvagemedikament verwendet, 41% erhielten 2 weitere Salvagesubstanzen und nur 1 Patient wurde mit drei ergänzenden Salvagesubstanzen therapiert. Am häufigsten kam dabei RGV (n=22) zum Einsatz, gefolgt von ETV (n=14), MVC (n=8) und ENF (n=3).

3.11.3.3 Therapieansprechen

Eine Zusammenfassung des Therapieansprechens liefert Tabelle 3.10, Tabelle 3.9 und Abb. 3.2. Nach Monat 6 fand sich bei 33/45 Patienten eine Suppression der Viruslast. Zwölf Monate nach Therapiebeginn war bei 32/34 (94%) Patienten eine Viruslastsuppression nachweisbar. Insgesamt erfüllten 33 Patienten die Kriterien des dauerhaften Therapieansprechens.

Zwei Patienten zeigten nach 3 Monaten ein partielles Therapieansprechen, durch Ergänzung von MVC und ETV sowie OBT-Optimierung gelang eine Viruslastsuppression nach 20 beziehungsweise nach 12 Monaten ohne Änderungen der Therapie. Ein Patient konnte die Therapie nach vorheriger Suppression aufgrund akuter HCV-Infektion nicht fortsetzen, ein Patient verstarb nach zuvor dauerhaftem Therapieansprechen.

Der mediane CD4-Zellanzahlanstieg betrug nach 3 Monaten 59 Zellen/ μ l und nach 6 Monaten 115 Zellen/ μ l (Tabelle 3.10).

In Gruppe A konnte bei 29/39 Patienten nach 3 Monaten die Viruslast unter die Nachweisgrenze abgesenkt werden (Tabelle 3.10). Für Patient #14 liegen erste Daten erst zu Monat 6 vor. Von 10 Patienten ergab sich bei 2 Patienten ein partielles Therapieansprechen (s.o.). 5 Patienten versagten primär, die Therapie konnte jedoch in 3 Fällen durch Ergänzung von MVC, RGV, beziehungsweise MVC + ETV erfolgreich modifiziert werden. Eine Suppression trat in diesen Fällen nach 12-19 Monaten auf. Nach Monat 6 befanden sich insgesamt 27/39 Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. In 3 Fällen kam es erst verspätet nach 6 Monaten zur Viruslastsuppression.

In Gruppe B wiesen 4/6 Patienten eine supprimierte Viruslast auf, nach 6 Monaten war auch bei den restlichen beiden Patienten keine Viruslast mehr feststellbar. Zum Ende der Beobachtung zeigten 4/4 Patienten eine supprimierte Viruslast, alle Patienten dieser Gruppe erreichten ein dauerhaftes Therapieansprechen.

3.11.3.4 Resistenztestung

Eine Resistenztestung wurde mindestens einmal bei 44/46 Patienten durchgeführt. Insgesamt wurden 38/46 Patienten maximal ein Jahr vor Therapiebeginn auf Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen getestet. 4 Patienten, deren Resistenztestungen zwischen 2-6 Jahren zurücklagen, erreichten ein dauerhaftes Therapieansprechen.

Bei 26/38 Patienten war vor Therapiebeginn mindestens eine PI-Resistenz oder Resistenz-assoziierte Mutation feststellbar, allerdings keine Einschränkung für die Verwendung von DRV. Der größte Teil erreichte ein dauerhaftes Therapieansprechen (n=19), sechs Patienten erlebten ein Therapieversagen. In einem Fall konnte ein partielles Ansprechen bei vollständiger PI-Resistenz erreicht werden, durch Modifikation der Therapie gelang hier die volle Suppression.

Bei Patienten mit primärem Therapieversagen zeigten die Resistenztests nur in einem Fall Mutationen, welche die Empfindlichkeit von DRV herabsetzen. In zwei Fällen sekundären Versagens fanden keine erneuten Resistenzbestimmungen statt beziehungsweise wurden keine DRV-assoziierten Mutationen gefunden.

Vor Therapiebeginn war die Sensitivität für DRV bei vier Patienten bereits reduziert beziehungsweise möglicherweise reduziert. Zwei Patienten erreichten dennoch ein dauerhaftes Therapieansprechen. Zwei Patienten versagten sekundär unter der Therapie, nachdem bereits vor Therapiebeginn die Sensitivität für DRV leicht beziehungsweise möglicherweise herabgesetzt war (Tabelle 3.9).

No.	Alter (Jahren)	Geschlecht (m/w)	Anzahl vorheriger Regime	PI Resistenz vor Therapie	PI Resistenz während Therapie	Ansprechen
Gruppe A						
1	46	m.	4	k.R.		+
2	51	m.	2	Mutation M46L		+
3	45	m.	5	Mutation V82F		+
4	40	m.	8	Div. PI resistent		+
5	48	m.	20	k.R.	Empfindlichkeit von DRV herabgesetzt, PI Resistenz	Sek. Versagen
6	41	w.	21	k.R.	PI Resistenz	+
7	37	m.	7	Div. PI resistent, DRV: klinisch wirksam		+
8	61	m.	10	Div. PI resistent		+
9	58	m.	11	k.R.		+
10	41	m.	4	Div. PI resistent, Sensitivität gg. DRV/TPV reduziert		+
11	56	m.	16	NFV	Mutation M46L	Sek. Versagen
12	64	m.	1	k.R.		(+)
13	68	m.	23	Div PI resistent, DRV: keine Einschränkung		+
14	37	w.	4	Div. PI resistent, DRV: keine Einschränkung		+
15	47	w.	15	Div. PI resistent, DRV: keine Einschränkung		+
16	47	m.	22	-	PI Resistenz	Prim. Versagen
17	50	m.	9	k.R.		+
18	48	m.	9	k.R.	k.R.	Sek. Versagen
19	34	w.	6	Div. PI resistent, DRV und TPV: keine Einschränkung		+
20	35	w.	2	k.R.		+
21	58	w.	15	Div. PI resistent	Div. PI resistent, DRV: Evtl. red. Sensitivität	(+)
22	55	m.	16	Div. PI resistent, DRV sensibel	Div. PI resistent, DRV: keine Einschränkung	Prim. Versagen
23	44	m.	14	Div. PI resistent, DRV: klinisch wirksam.		+
24	45	m.	15	PI Resistenz		+
25	67	m.	16	Div. PI resistent, DRV/TPV klinisch wirksam, jedoch RAM		+
26	44	m.	20	PI Resistenz	Alle PIs bis auf DRV resistent	Prim. Versagen
27	57	m.	4	Div. PI resistent, DRV: Sensibilität evtl. red.	Div. PI resistent, DRV: Sensibilität leicht red.	Sek. Versagen/Tod
28	64	m.	5	-	k.R.	+
29	41	m.	3	k.R.	k.R.	+
30	49	m.	16	Div. PI resistent, DRV und TPV: Sensibilität leicht red.	k.R.	Sek. Versagen

No.	Alter (Jahren)	Geschlecht (m/w)	Anzahl vorheriger Regime	PI Resistenz vor Therapie	PI Resistenz während Therapie	Ansprechen
Gruppe A						
31	51	w.	15	Div. PI resistent	k.R.	Prim. Versagen
32	47	m.	21	PI Resistenz, TPV möglicherweise wirksam	Div. PI resistent, DRV: Sensibilität leicht red.	+
33	44	m.	1	NFV: Sensibilität reduziert		+
34	43	w.	8	Div. PI resistent	DRV: Deutlich vermind. Sensitivität, PI Resistenz	Prim. Versagen
35	43	m.	10	Div. PI resistent		+
36	38	m.	9	Div. PI resistent		Sek. Versagen
37	37	m.	15	Div. PI resistent	Mutation I54L*	+
38	40	m.	9	Div. PI resistent, DRV und TPV: Empfindlichkeit herabgesetzt, jedoch klinisch evtl. noch ausreichend		+
39	61	m.	6	Div. PI resistent, DRV: keine Einschränkung	Div. PI resistent, DRV: keine Einschränkung	+
40	65	m.	15	Div. PI resistent, DRV: keine Einschränkung		+
Gruppe B						
41	65	m.	14	Div. PI resistent		+
42	62	m.	11	Div. PI resistent	k.R.	+
43	32	m.	1	-		+
44	47	m.	12	-		+
45	48	m.	2	k.R.		+
46	69	m.	3	k.R.		+

Tabelle 3.9: Therapieansprechen und Resistenzstatus bei allen DRV-Patienten

k.R.: Keine Resistenz, += dauerhaftes Therapieansprechen, (+) = partielles Therapieansprechen

* I54L: PI-assoziierte Resistenzmutation, welche unter Therapie mit ATV, FPV, DRV, SQV und LPV auftritt. Gabe von PI weiter möglich.

** M46L: ruft alleine keine Resistenz hervor, keine Einschränkung für PI

*** V82F ist eine PI-assoziierte Resistenzmutation, die alleine jedoch noch keine Resistenz hervorruft

3.11.4 Etravirin (ETV)

In dieser Untergruppe befinden sich 21 Patienten (Tabelle 3.11). Das mediane Alter lag bei 47 Jahren, wobei die Patienten aus Gruppe B median 8,5 Jahre älter waren als diejenigen aus Gruppe A. Insgesamt gelten 14/20 (70%) der Patienten mit mindestens fünf Vortherapien als stark vorbehandelt. Die mediane Vortherapiedauer betrug 13,8 Jahre bei median 11 vorherigen Therapien.

3.11.4.1 Therapieindikationen

Es erfolgte eine Unterteilung der Patienten in Gruppe A (n=15, Viruslast bei Beginn nachweisbar) oder Gruppe B (n=6, Viruslast bei Beginn nicht nachweisbar) (Tabelle 3.11).

In Gruppe A erhielten 11/16 (69%) Patienten ETV aufgrund eines Therapieversagens des vorherigen Regimes. In zwei Fällen wurde ETV als *Add-On* zur bestehenden Therapie aufgrund einer nicht suffizient supprimierten Viruslast hinzugefügt mit anschließend dauerhaftem Therapieansprechen nach 3 Monaten. Drei weitere Patienten tolerierten die unter ENF auftretenden Hauteffloreszenzen nicht länger, worauf alternativ ETV, DRV oder RGV ergänzt wurden. In zwei Fällen konnte somit ein dauerhaftes Therapieansprechen erreicht werden.

Die Indikationen in Gruppe B umfassten in vier Fällen eine Unverträglichkeit der vorherigen ART, davon konnten 3 Patienten ein dauerhaftes Therapieansprechen erreichen. Weitere Gründe waren eine nicht voll suppressierte Viruslast. Durch Optimierung des OBT und Ergänzung von ETV/RGV beziehungsweise DRV wurde eine anhaltende Suppression erreicht.

3.11.4.2 Zusätzliche Medikamente in der Kombination

Insgesamt erhielten 20/21 (95%) Patienten neben ETV median 3 weitere Salvagesubstanzen. Der Großteil (47%) erhielt zusätzlich 2 Salvagemedikamente, 24% empfangen ergänzend ein Salvagemedikament und 19% wurden zusätzlich mit 3 Salvagesubstanzen therapiert. Dabei wurde DRV am häufigsten verwendet (n=18), es folgten RGV (n=16), MVC (n=6) und ENF (n=1).

3.11.4.3 Therapieansprechen

Eine Zusammenfassung des Therapieansprechens liefert Tabelle 3.10 sowie Abb. 3.2. Nach drei Monaten fand sich bei 14/20 Patienten (70%) eine suppressierte Viruslast. Die Suppressionrate steigerte sich nach 6 Monaten auf 80% (15/20 Patienten) beziehungsweise auf 100% (14/14 Patienten) nach 12 Monaten. Insgesamt erreichten 15 Patienten ein dauerhaftes Therapieansprechen, bei 2 Patienten konnte nach 3 Monaten ein partielles Therapieansprechen nachgewiesen werden. Ohne Änderung der Therapie war in einem Fall nach 6 Monaten eine voll suppressierte Viruslast bis zum Ende der Beobachtung feststellbar, während bei einem Patient nach 8-monatiger Suppression wieder eine Virämie < 400 K/ml messbar war. Der mediane CD4-Zellzahlanstieg betrug nach 3 Monaten 40 Zellen/ μ l und nach 6 Monaten 12 Zellen/ μ l.

In Gruppe A ließ sich nach Monat 3 bei 11/14 Patienten eine Viruslastsuppression erzielen (Tabelle 3.10). In einem Falle des primären Therapieversagens war ohne Änderung der Therapie eine volle Suppression 4 Monate nach Versagen zu beobachten. Durch Ergänzung von RGV erfolgte eine zusätzliche Stabilisierung.

Nach 6 Monaten wiesen 10/14 Patienten (71%) eine supprimierte Viruslast auf. In einem Fall ist hierbei eine schlechte Adhärenz ursächlich. Ohne Anpassung der Therapie konnte die Viruslast im Verlauf auf unter <400K/ml gesenkt werden.

Bei allen Patienten der Gruppe B war zu Beginn der Therapie keine Viruslast messbar. Nach drei Monaten konnte bei 3 Patienten eine Viruslast nachgewiesen werden. In dieser Gruppe wurden keine Veränderungen der Therapie mittels Salvagesubstanzen vorgenommen. In einem Fall wurde durch Modifikation des OBT nach sekundärem Therapieversagen eine volle Absenkung der Viruslast erreicht, in den beiden anderen Fällen wurde ein dauerhaftes Therapieansprechen beziehungsweise ein sekundäres Therapieversagen dokumentiert. Nach 12 Monaten war hier jedoch auch keine Viruslast nachweisbar.

Abbildungen

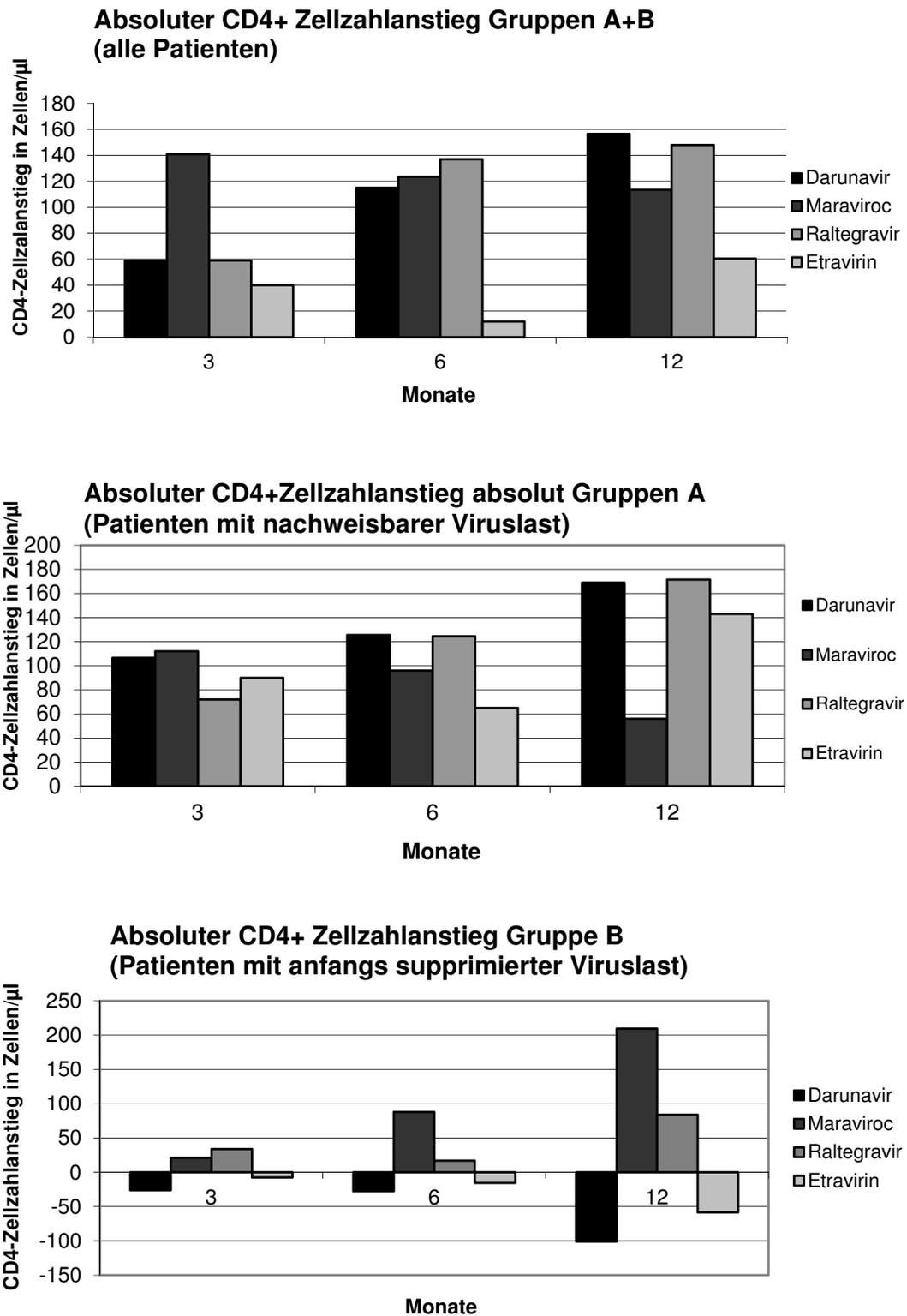


Abb. 3.2: CD-4-Zellanzstieg in den 4 Gruppen DRV, MVC, RGV und ETV

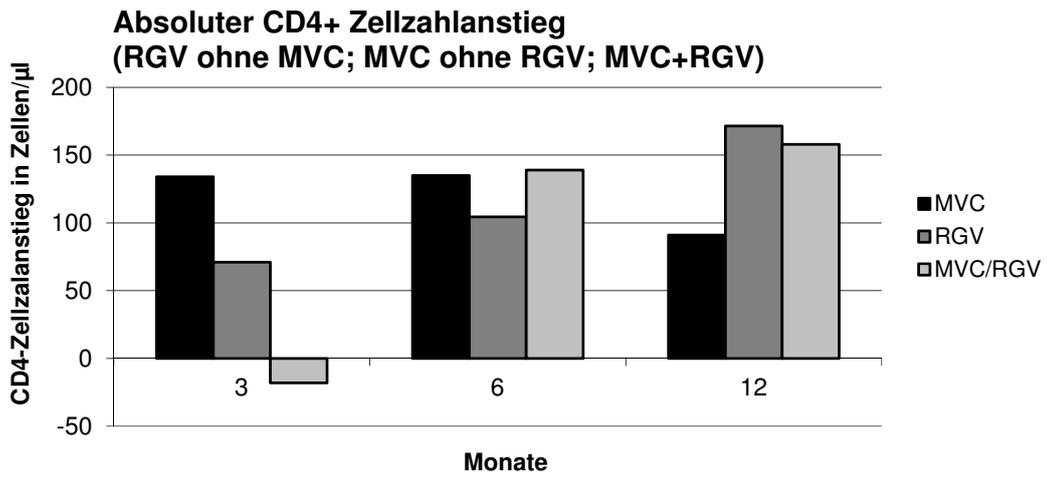


Abb. 3.3: CD4-Zellanzstieg bei isolierter Betrachtung von MVC und RGV ohne die andere Substanz

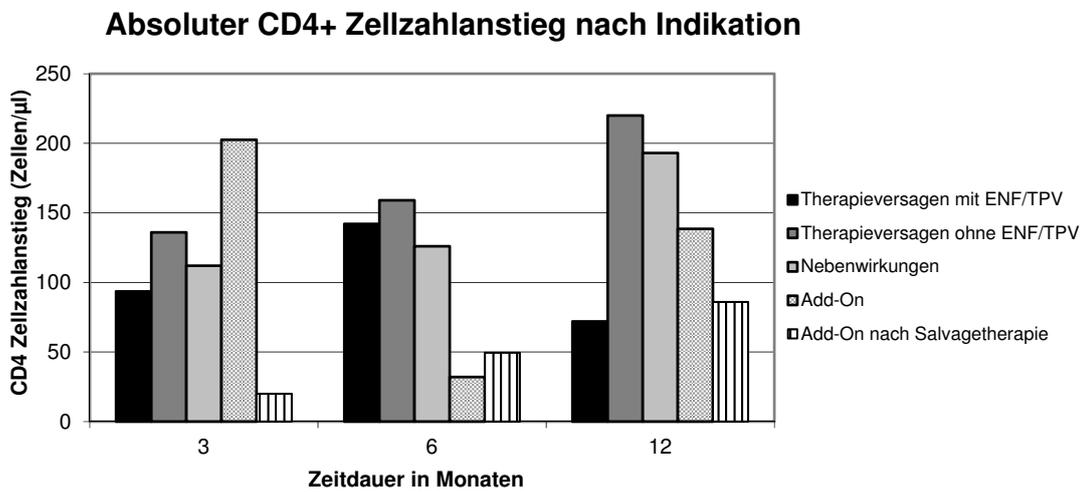


Abb. 3.4: CD4-Zellanzstieg in Abhängigkeit von der Indikation bei einer ersten Therapie mit Salvagesubstanzen

Tabellen

Merkmale	DRV			MVC			RGV			ETV			MVC /RGV		
	Alle	Gr. A	Gr. B	Alle	Gr. A	Gr. B	Alle	Gr. A	Gr. B	Alle	Gr. A	Gr. B	MVC	RGV	MVC+RGV
	n=46	n=40	n=6	n=32	n=25	n=7	n=40	n=29	n=11	n=21	n=15	n=6	n=18	n=33	n=14
Mediane Dauer der Nachbeobachtung in Monaten (Interquartilsabstand)	17,5 (11,25-26)	19,5 (13,25-28)	12 (8,25-13,5)	16 (12-20,25)	15 (12,00-21,00)	21 (13,5-21,5)	16 (12,00-22,00)	17 (12,00-24,00)	15 (12,00-16,5)	14 (8,00-17)	14 (8,00-17)	13 (11,25-15,5)	12 (9,00-14)	16 (12,00-24,00)	20 (17,75-21,75)
Mediane Dauer bis zu einer supprimierten VL (Tage)	75	75	---	52 ^{b)}	52 ^{b)}	---	50	50	---	84 ^{d)}	84 ^{d)}	---	48,5	46	66,5
Medianer CD4 Zellanzstieg während Monat 3	59 (n=45)	106,5 (n=39)	-26 (n=6)	141 (n=32)	112 (n=25)	21 (n=7)	59 (n=40)	72 (n=29)	34 (n=11)	40 ^{e)} (n=20)	90 ^{e)} (n=14)	-7,5 (n=6)	134 (n=18)	71 (n=33)	-18 (n=14)
Medianer CD4 Zellanzstieg während Monat 6	115 (n=45)	125,5 (n=39)	-27,5 (n=6)	123,5 (n=32)	96 (n=25)	88 (n=7)	137 (n=39)	124,5 (n=28)	17 (n=11)	12 (n=20)	65 (n=14)	-15,5 (n=6)	135 (n=18)	104,5 (n=32)	139 (n=14)
Anzahl der Patienten mit supprimierter VL nach 3 Monaten	33/45 ^{a)} (73%)	29/39 ^{a)} (74%)	4/6 (66%)	24/32 (75%)	18/25 (72%)	6/7 ^{c)} (86%)	31/40 (78%)	23/29 (77%)	8/11 (73%)	14/20 ^{e)} (70%)	11/14 ^{e)} (79%)	3/6 (50%)	13/18 (72%)	25/33 (76%)	11/14 (79%)
Anzahl der Patienten mit dauerhaftem Therapieansprechen (mediane Dauer der Beobachtung)	33/46 (72%) (14,6)	27/40 (68%) (15,5)	6/6 (100%) (12,6)	17/32 (53%) (12,10)	12/25 (48%) (11,53)	5/7 (71%) (14,17)	32/40 (80%) (12,6)	22/29 (76%) (12,7)	10/11 (91%) (12,5)	15/21 (71%) (12,0)	11/15 (73%) (11,2)	4/6 (66%) (13,4)	9/18 (50%) (10,73)	27/33 (82%) (11,6)	8/14 (57%) (19,5)
Anzahl der Patienten mit sekundärem Therapieversagen (mediane Dauer der Beobachtung)	6 (9,9)	6 (9,9)	0	9 (11,4)	8 (9,2)	1 (15,6)	6 (11,3)	5 (11,4)	1 (4,9)	3 (4,9)	1 (7,0)	2 (3,5)	5 (7)	4 (10)	5 (8,9)
Anzahl der Patienten mit partiellem Therapieansprechen	2	2	0	3	3	0	1	1	0	2	2	0	3	1	0
Anzahl der Patienten mit primärem Therapieversagen (mediane Dauer bis zum Versagen)	5 (3,27)	5 (3,27)	0	3 (4,3)	2 (3,5)	1 (4,3)	1 (3,2)	1 (3,2)	0	1 (3,33)	1 (3,33)	0	1 (3)	1 (3,2)	1 (4)

Tabelle 3.10: Therapieansprechen der Patienten, die schwerpunktmäßig mit DRV, MVC, ETV und RGV behandelt wurden (Gr. A: VL >50 K/ml, Gr. B: VL <50 K/ml)

In der letzten Spalte findet eine genauere Aufschlüsselung der Gruppen MVC und RGV statt.

Gruppe MVC: MVC in Kombination mit anderen Salvagesubstanzen außer RGV

Gruppe RGV: RGV in Kombination mit anderen Salvagesubstanzen außer MVC

Gruppe MVC+RGV: MVC und RGV in Kombination mit anderen Substanzen

a) Keine Daten für Monat 3 bei Patient #14;

b) Bei einem Patienten war nie eine volle Viruslastsuppression nachweisbar (niedrigste VL unter MVC: 1874K/ml)

c) In einem Fall zeigte sich eine nachweisbare VL trotz Einsatz von MVC

d) Patient #14 erreichte nie eine supprimierte VL

e) Patient #8: Keine Daten für Monat 3

Merkmale	DRV			MVC			RGV			ETV			MVC + RGV		
	Alle	Gr. A	Gr. B	Alle	Gr. A	Gr. B	Alle	Gr. A	Gr. B	Alle	Gr. A	Gr. B	MVC	RGV	MVC+RGV
	n=46	n=40	n=6	n=32	n=25	n=7	n=40	n=29	n=11	n=21	n=15	n=6	n=18	n=33	n=14
Geschlecht (w / m)	w: 8 m: 38	w: 8 m: 32	w: 0 m: 6	w: 11 m: 21	w: 6 m: 19	w: 5 m: 2	w: 10 m: 30	w: 7 m: 22	w: 3 m: 8	w: 4 m: 17	w: 3 m: 12	w: 1 m: 5	w: 7 m: 11	w: 8 m: 25	w: 4 m: 10
Medianes Alter bei Beginn in Jahren (Interquartilsabstand)	47 (42-58)	47 (41-56)	55 (47-64)	47 (40-53)	47 (40-54)	48 (43-52)	47,5 (40-57)	47 (40-56)	48 (47-62)	47 (41-57)	45 (39-50)	53,5 (47-60)	45,5 (38-50)	47 (41-55)	49 (43-58,3)
Mediane CD4 Zellzahl bei Beginn	281	273,5	365	306,5	363	235	360	270	360	325	298	352,5	329	270	286
Mediane VL bei Beginn	4752,5	6871	---	280	829	---	1220,5	5043	---	215	1147	---	411,5	1147	226,5
Mediane Zahl vorheriger Therapien	9,5	9,5	7	9	9	10	9	9	8	11	11	7,5	6	9	13
Mediane Dauer der ART-Behandlung (Jahre)	11,5	11,5	9,8	9,8	10	8,5	11,6	11,6	12,4	13,8	13,8	13	6,1	11,5	11,7
Durchschnittliche Anzahl vorheriger Salvagesubstanzen	0,67	0,7	0,5	0,88	0,48	2,29	0,88	0,86	0,91	1,52	1,67	1,17	0,17	1	1,79
Gesamtzahl Salvagesubstanzen bei Screening (Median)	2	2	2	2	3	2	3	2	3	3	3	3	1	3	3
Anzahl der Patienten mit weiteren Salvagesubstanzen zu Beginn (absolut)	27	24	3	17	15	2	33	26	7	20	15	5	3	26	12
Tipranavir	0/46 (0%)	0/40 (0%)	0/6 (0%)	1/32 (3,1%)	1/25 (4%)	0/7 (0%)	2/40 (5%)	0/29 (0%)	2/11 (18,2%)	0/21 (0%)	0/15 (0%)	0/6 (0%)	1/18 (5%)	2/33 (6%)	0/14 (0%)
Enfuvirtide	3/46 (6,5%)	3/40 (7,5%)	0/6 (0%)	3/32 (9,4%)	1/25 (4%)	2/7 (28,6%)	8/40 (20%)	7/29 (24,2%)	1/11 (9,1%)	1/21 (5%)	1/15 (7,1%)	0/6 (0%)	0/18 (0%)	8/33 (24%)	3/14 (21%)
Darunavir				14/32 (43,8%)	10/25 (40%)	4/7 (57,1%)	28/40 (70%)	24/29 (82,8%)	4/11 (36,4%)	18/21 (85,7%)	14/15 (93,3%)	4/6 (66,7%)	2/18 (11%)	22/33 (66%)	12/14 (86%)
Raltegravir	22/46 (47,8%)	19/40 (47,5%)	3/6 (50%)	14/32 (43,8%)	10/25 (40%)	4/7 (57,1%)				16/21 (76,2%)	11/15 (73,3%)	5/6 (83,3%)	0/18 (0%)	33/33 (100%)	14/14 (100%)
Etravirin	14/46 (30,4%)	11/40 (27,5%)	3/6 (50%)	2/32 (6,3%)	2/25 (8%)	0/7 (0%)	13/40 (32,5%)	8/29 (27,6%)	5/11 (45,5%)				1/18 (5%)	12/33 (36%)	1/14 (7%)
Maraviroc	8/46 (17,4%)	8/40 (20%)	0/6 (0%)				7/40 (17,5%)	7/29 (24,1%)	0/11 (0%)	6/21 (28,6%)	5/15 (33,3%)	1/6 (16,7%)	18/18 (100%)	0/33 (0%)	14/14 (100%)

Tabelle 3.11: Charakteristika der Patienten, die schwerpunktmäßig mit DRV, MVC, ETV und RGV behandelt wurden

Gruppe A: Viruslast >50 K/ml, Gruppe B: VL <50 K/ml.

In der letzten Spalte findet eine genauere Aufschlüsselung der Gruppen MVC und RGV statt:

Gruppe MVC: MVC in Kombination mit anderen Salvagesubstanzen außer RGV.

Gruppe RGV: RGV in Kombination mit anderen Salvagesubstanzen außer MVC.

Gruppe MVC+RGV: MVC und RGV in Kombination mit anderen Substanzen.

Merkmale	Add-On mit Ersteinsatz von Salvagesubstanzen		Add-On nach Therapie mit Salvagesubstanzen		Nebenwirkungen	Therapieversagen	Therapieversagen ohne ENF/TPV **
	n=6	n=10	n=13	n=57			
Anzahl Patienten	n=6	n=10	n=13	n=57			n= 35
Mediane Dauer der Nachbeobachtung in Monaten (Interquartilsabstand)	11,5 (11-13,5)	20 (12-21)	12 (10,5-17,6)	17 (11-26)			16 (10,5-22)
Mediane Dauer bis zu einer supprimierten VL (Tage)	66,5	83	79	77			52
Medianer CD4 Zellanzstieg während Monat 3 (Zellen/ μ l)	202,5 (n=6)	20 (n=10)	112 (n=13)	93,5 (n=56) *			136 (n= 34)"
Medianer CD4 Zellanzstieg während Monat 6 (Zellen/ μ l)	32 (n=6)	49,5 (n=10)	126 (n=13)	142 (n=56)			159 (n=35)
Anzahl der Patienten mit supprimierter VL nach 3 Monaten	3 (n=6)	7 (n=10)	10 (n=13)	35 (n= 56) *			28 (n=34) *
Anzahl der Patienten mit dauerhaftem Therapieansprechen (Mediane Dauer der Beobachtung)	5 (10,9)	5 (11,6)	9 (11,1)	27 (13,3)			23 (13,3)
Anzahl der Patienten mit sekundärem Therapieversagen (mediane Dauer der Beobachtung)	0	3 (6,3)	1 (6,5)	18 (9,2)			9 (8,8)
Anzahl der Patienten mit partiellem Therapieansprechen	1	1	1	5			2
Anzahl der Patienten mit primärem Therapieversagen (mediane Dauer bis zum Versagen)	0	1 (4,3)	2 (3,4)	7 (3,2)			1 (3,2)
Geschlecht (w /m)	w: 2 m: 4	w: 4 m: 6	w: 7 m: 6	w: 9 m: 48			w: 5 m: 30
Medianes Alter bei Beginn in Jahren (Interquartilsabstand)	44 (40,8-51,8)	49 (44-54,3)	47 (40-53)	44 (38-55)			46 (40-57)
Mediane CD4 Zellzahl bei Beginn (Zellen/ μ l)	280,5	236	364	253			270
Mediane VL bei Beginn (K/ml)	85	68	<50	5656			2083
Mediane Zahl vorheriger Therapien	1	17	7	7			6
Mediane Dauer der ART-Behandlung (Jahre)	1,8	12,5	8,5	9,4			10,3
Gesamtzahl Salvagemedikamente bei Screening (median)	1	3,5	1	2			1,5
Tipranavir	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	21/57 (36,8%)			1/35 (2,9%)
Enfuvirtide	0 (0%)	4/10 (40%)	1/13 (7,7%)	16/57 (28%)			1/35 (2,9%)
Darunavir	0 (0%)	9/10 (90%)	4/13 (30,8%)	23/57 (40,4%)			23/35 (66%)
Raltegravir	2/6 (33,3%)	9/10 (90%)	3/13 (23,1 %)	17/57 (29,8%)			17/35 (49%)
Etravirin	0 (0%)	2/10 (20%)	2/13 (15,3%)	5/57 (8,8%)			5/35 (14%)
Maraviroc	4/6 (66,7%)	8/10 (80%)	5/13 (38,4%)	13/57 (22,8%)			13/35 (37%)

Tabelle 3.12: Aufschlüsselung des Therapieansprechens und Darstellung der Patientencharakteristika nach Therapieindikation der ersten Salvagetherapie

* fehlerhafte Blutentnahme bei einem Patienten

** Auswertung, bei der Patienten mit den Einzelkombinationen ENF, TPV und ENF/TPV + OBT nicht berücksichtigt wurden

4. Diskussion

4.1 Salvagetherapie mit neuen antiretroviralen Substanzen

In dieser Arbeit wurde eine heterogene Gruppe von 76 mit Salvagesubstanzen behandelten HIV-infizierten Patienten untersucht, die in der infektiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Juni 2008 bis Oktober 2009.

Mit dem Ziel den Effekt von Salvagesubstanzen (ENF, TPV, MVC, DRV, RGV und ETV) auf den Verlauf der HIV-Erkrankung zu erfassen, erfolgte neben der Ermittlung von epidemiologischen Daten, Vortherapien und Begleiterkrankungen vor allem die Bewertung des virologischen und immunologischen Therapieansprechens, der Resistenzsituation sowie eine Untersuchung auf mögliche Nebenwirkungen beziehungsweise Umstellungen und Ergänzungen der Therapie in regelmäßigen Abständen. Weiterhin wurden die Ergebnisse der phäno- und genotypischen Tropismusbestimmung im Hinblick auf das Therapieansprechen analysiert.

Mehrere Strategien wurden im Rahmen des Einsatzes von Salvagesubstanzen identifiziert und evaluiert: 1. Therapieversagen der vorherigen Regime, 2. Nebenwirkungen unter der vorherigen Therapie und 3. Einsatz von Salvagesubstanzen als *Add-On* zu einer bestehenden instabilen Therapie. Das Therapieansprechen unter den zuerst verfügbaren Substanzen TPV und ENF wurde außerdem mit den weiteren Substanzen verglichen.

Im Rahmen einer Salvagetherapie war eine Kombination der Salvagesubstanzen bei allen Patienten ohne Einschränkung möglich. Zur Auswertung wurden die Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte abhängig davon, ob bei Therapiebeginn mit Salvagesubstanzen eine Viruslast nachweisbar war (Gruppe A) oder die Viruslast zu Beginn bereits supprimiert war (Gruppe B).

4.2. Virologisches Ansprechen

4.2.1 Therapieansprechen insgesamt

Zur Bewertung des virologischen Therapieansprechens wurde die Anzahl der Patienten bestimmt, welche unter Salvagemedikamenten eine Suppression der Viruslast unter 50 Kopien/ml (Nachweisgrenze) erreichten. In der vorliegenden Studie war eine Kombination aller Salvagesubstanzen möglich. Trotz antiretroviraler Vorbehandlung mit bis zu 11 vorherigen Kombinationsregimen konnte in den vier Hauptgruppen DRV, MVC, RGV und ETV ein dauerhaftes Therapieansprechen von bis zu 80% erreicht werden. Bei Patienten, welche zu Beginn bereits eine Suppression aufwiesen, konnte diese insbesondere unter DRV aufrechterhalten werden (siehe Tabelle 3.10). Zudem zeigt sich, dass Patienten mit einer initial nachweisbaren Viruslast hauptsächlich männlich (81%), jünger (im Median 6 Jahre) und mit median 7 Therapien stärker vortherauert waren als Patienten mit initial supprimierter Viruslast (Tabelle 3.1). Dies könnte für eine bessere Adhärenz bei Frauen und älteren Patienten sprechen.

Insgesamt gelang bei 75/76 (99%) Patienten eine Suppression der Viruslast durch Umstellung auf ein oder mehrere Salvageregime während mindestens eines Kontrolltermins. Bereits durch die erste Salvagetherapie konnte bei 64 Patienten (84%) eine Suppression nach median 68 Tagen erreicht werden (s. 3.3.1). Eine anhaltende Suppression war bei 45/76 Patienten (59%) mit der ersten Kombination von Salvagemedikamenten während des Beobachtungszeitraumes möglich. Insgesamt erhielten 48 Patienten eine Therapie mit nur einem Salvageregime, während bei 28 Patienten weitere Umstellungen der Therapie erfolgten (Tabelle 3.2).

In den Zulassungsstudien für Salvagesubstanzen (Tabelle 4.1) hatte sich eine große Varianz des Ansprechens auf ein erstes Salvageregime gezeigt, eine supprimierte Viruslast wurde je nach Substanz bei 18% bis 89% der Patienten erreicht. Die großen Unterschiede sind durch variable Studienbedingungen und unterschiedliche Verfügbarkeit von Begleitsubstanzen zu erklären.

Studiename	Substanz(en)	Viruslastsuppression nach 48 Wochen	CD4-Zellanzahlanstieg nach 48 Wochen (Zellen/ μ l)
TORO 1/2 [58-60]	ENF + OBT	18%	91 (+103%)
	ENF + > 2 aktive Substanzen	22%	
RESIST 1/2 [68]	TPV + OBT	23%	45 (+30%)
	TPV + ENF	28%	
POWER [61]	DRV + OBT	45%	102 (+66%)
	DRV + 2 aktive Substanzen	56%	
MOTIVATE 1/2 [62, 64]	MVC + OBT	46%	124 (+74%)
	MVC + 2 aktive Substanzen	72%	
	MVC + TPV + OBT	56%	
	MVC + ENF + OBT	61%	
DUET 1/2 [65]	ETV + OBT	61%	98 (+99%)
	ETV + 2 aktive Substanzen	78%	
	ETV + ENF (neu) + OBT	71%	
BENCHMRK [66, 80]	RGV + OBT	62%	109 (+92%)
	RGV + 2 aktive Substanzen	71%	
	RGV + ENF + DRV + OBT	89%	

Tabelle 4.1 Therapieansprechen in Zulassungsstudien (OBT = optimierte Begleittherapie)

Bereits in den Zulassungsstudien kristallisierte sich heraus, dass die Ansprechrate von der Anzahl aktiver antiretroviraler Substanzen in der Kombinationstherapie abhing. Ein zusätzlicher Vorteil entsteht dabei, wenn mehrere Salvagemedikamente gleichzeitig verabreicht werden. Die guten Ergebnisse einer ersten Salvagetherapie mit mehreren wirksamen Medikamenten in den genannten Zulassungsstudien lagen in einer Größenordnung, welche vergleichbar ist mit der Suppressionsrate von 59% einer ersten Salvagetherapie in der vorliegenden Studie.

4.2.2 Dauer des Ansprechens auf ein Salvageregime

In den Gruppen DRV, RGV und ETV zeigte sich, dass bereits 3 Monate nach Beginn einer Therapie mit diesen Salvagesubstanzen mit hoher Wahrscheinlichkeit der längerfristige Erfolg des jeweiligen Regimes prognostiziert werden konnte (siehe Tabelle 3.10). Unter MVC war das langfristige Ansprechen mit 53% allerdings deutlich geringer als nach 3 Monaten (75%). Eine mögliche Erklärung für die geringere Erfolgsquote unter MVC ist der geringere Anteil von wirksamen Begleitmedikamenten. Demzufolge lag der Anteil ETV-haltiger Kombinationen in der MVC-Gruppe nur bei 6,3%. ETV wurde aber deutlich häufiger in den Gruppen DRV (30,4%) und RGV (32,5%) eingesetzt (Tabelle 3.11). Eine Korrelation des Ansprechens nach 3 Monaten mit dem Therapieerfolg wurde in der Literatur bislang nicht beschrieben.

Bei Patienten, deren Viruslast nach 3 Monaten einer Salvagetherapie nicht supprimiert werden konnte, war das Risiko für ein Versagen erhöht. Bei fehlender Suppression der Viruslast sollte eine Therapieumstellung entsprechend den oben genannten Daten spätestens nach 6 Monaten erfolgen. Ein kürzerer Zeitpunkt der Umstellung kann unter Umständen sinnvoll sein, lässt sich jedoch aufgrund des in einigen Fällen gezeigten verzögerten Ansprechens nicht allgemein festlegen. Obwohl in diesen Fällen eine abwartende Haltung zum Therapieerfolg führte, so zeigten Delaugerre und Mitarbeiter, dass eine niedrige Virämie mit dem Entstehen von Mutationen assoziiert ist und somit zukünftige Therapieoptionen limitieren könnte. Im Falle einer persistierenden Virämie > 50 Kopien/ml empfiehlt sich demnach eine frühe Resistenztestung und bei Nachweis von Resistenzen die unmittelbare Anpassung der Therapie [118]. Dies wird auch von Maggiolo und Mitarbeitern empfohlen, da eine messbare Viruslast signifikant mit einem erhöhten Risiko für ein Therapieversagen korreliert [119]. Sarmiento-Castro et al. forderten 2011 ebenfalls eine rasche Modifikation des antiretroviralen Regimes bei unzureichendem Ansprechen [120], um hierdurch die Prognose zu verbessern.

4.2.3 Ansprechen in Abhängigkeit von der Anzahl eingesetzter Salvagesubstanzen

Sowohl die Ergebnisse in der Literatur als auch in der vorliegenden Studie zeigen, dass durch Kombination mehrerer Salvagesubstanzen das Therapieansprechen verbessert wird. Hiernach stellt sich die Frage, inwieweit sich bezüglich der eingesetzten Zahl von Salvagesubstanzen eine Korrelation mit dem Therapieansprechen herstellen lässt.

In unserem Kollektiv wurde in der ersten Salvagetherapie bei den meisten Patienten (45/76) nur eine Salvagesubstanz neben dem OBT verwendet. Bei 12 dieser Patienten war hauptsächlich auf Grund eines Therapieversagens eine erneute Umstellung erforderlich, welche bei 10 Patienten zu einer Suppression führte. Bei 9/10 dieser Patienten wurden mindestens zwei Salvagesubstanzen nach der Umstellung verwendet.

In unserem Kollektiv zeigte sich ein verbessertes Ansprechen bei Patienten, die initial mit drei Salvagesubstanzen behandelt wurden (80% dauerhaftes Therapieansprechen) gegenüber Patienten, die mit einem (60% dauerhaftes Therapieansprechen) oder zwei (29% dauerhaftes Therapieansprechen) Medikamenten therapiert wurden (siehe Tabelle 3.5).

In den randomisierten Zulassungsstudien der Einzelsubstanzen (siehe Tabelle 4.1) wurden bei alleiniger Gabe der jeweiligen Substanz deutlich geringere Ansprechraten erzielt im Vergleich zu einer Kombination mehrerer Salvagesubstanzen. Eine solche Kombination mehrerer Salvagesubstanzen war bedingt durch die Studienbedingungen und die eingeschränkte Verfügbarkeit alternativer Substanzen zum Studienzeitpunkt nur sehr eingeschränkt möglich. Wie in Tabelle 4.1. dargestellt, lagen die Ansprechraten bei Verwendung einzelner Salvagesubstanzen bei 18-62% [58-62, 64-66, 68, 80]. Durch Kombination mehrerer Salvagesubstanzen konnten Ansprechraten bis zu 89% erzielt werden [66, 80].

In allen Studien zeigte sich ein enger Zusammenhang zwischen der Anzahl der aktiven Substanzen und der Suppressionsrate. Bei Einsatz von mindestens zwei aktiven Substanzen fiel diese deutlich höher aus (TORO [58-60]: 22%, RESIST [68]: 28%, POWER [61]: 56%, DUET [65]: 78%, BENCHMRK [66, 80]: 71%, MOTIVATE [62, 64]: 72%).

Der Erfolg einer einzelnen Salvagesubstanz war auch abhängig von der Art der gewählten Salvagesubstanz. Während in Zulassungsstudien mit ENF und TPV Ansprechraten von < 25% erzielt wurden [58-60, 68], lagen Ansprechraten mit DRV, MVC, ETV und RGV bei 45 - 78% [61, 62, 64-66, 80].

In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass ein großer Teil der Patienten mit einer Salvagesubstanz ein volles Therapieansprechen erreichen kann. Hierbei besteht jedoch das Risiko eines Versagens im Vergleich zum sofortigen Einsatz mehrerer Salvagesubstanzen. Durch Ergänzung weiterer Salvagesubstanzen kann nach dem Versagen wieder eine Suppression erzielt werden. Jedoch ist neben der Anzahl verwendeter Salvagemedikamente auch die Substanzwahl entscheidend. Unter Einsatz von ENF und TPV wurden teilweise trotz Verwendung beider Medikamente schlechtere Ergebnisse erzielt als mit einer der verbleibenden Salvagesubstanzen. Nicht zuletzt aus diesem Grund rückt die Verwendung von TPV und ENF im Alltag zunehmend in den Hintergrund.

Zusammenfassend zeigt sich sowohl durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie als auch durch die Studienergebnisse der Literatur, dass das Therapieansprechen bei mehrfach vorbehandelten Patienten durch Verwendung von mindestens zwei aktiven Salvagesubstanzen im Vergleich zum Einsatz einer einzelnen Salvagesubstanz deutlich gesteigert werden kann.

4.2.4 Geschwindigkeit des virologischen Ansprechens

Nach Beginn einer Salvagetherapie wurde die Zeit bis zum Erreichen einer supprimierten Viruslast bestimmt. Durch eine rasche Reduktion der Viruslast wird die Gefahr einer Resistenzbildung reduziert [121-123].

Im Direktvergleich der Substanzen zeigte sich unter RGV eine besonders rasche Absenkung der Viruslast nach median 50 Tagen, gefolgt von MVC mit einer Dauer von median 52 Tagen. Unter DRV und ETV war dieser Zeitraum mit median 75 beziehungsweise 84 Tagen deutlich länger (siehe Tabelle 3.10).

Eine rasche Absenkung der Viruslast unter RGV wurde bereits durch Markowitz und Mitarbeiter 2006 beobachtet [124]. Westling und Mitarbeiter machten sich diese Erkenntnis bei der Behandlung von schwangeren Patienten zunutze, um vor der Entbindung durch eine rasche Reduktion der Viruslast die Übertragung des Virus zu verhindern [122].

In Bezug auf den in der Literatur beschriebenen raschen Abfall der Viruslast unter RGV zeigen sich in der vorliegenden Studie somit kongruente Ergebnisse. Unter MVC wurde eine ähnlich schnelle Reduktion der Viruslast bislang nicht beschrieben. Der rasche Viruslastabfall unter RGV und MVC spricht für einen frühen Einsatz dieser Medikamente in der antiretroviralen Kombinationstherapie.

4.3 Immunologisches Ansprechen

Das immunologische Ansprechen wurde durch Quantifizierung des CD4-Zell-Anstiegs unter den verschiedenen Salvageregimen analysiert und grafisch in der Abb. 3.2/3.3 dargestellt.

In der vorliegenden Studie konnte ein sehr gutes immunologisches Ansprechen nach 12 Monaten unter den Substanzen RGV (+148 Zellen/ μ l, +41%), DRV (+157 Zellen/ μ l, +56%) und MVC (+113 Zellen/ μ l, +37%) erzielt werden.

Der höchste Anstieg konnte bei Patienten nachgewiesen werden, welche bei bereits supprimierter Viruslast mit MVC behandelt wurden (+210 Zellen/ μ l, +89%). Da diese Gruppe nur 7 Patienten beinhaltete, ist die Aussagekraft jedoch begrenzt.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Aussagen zum immunologischen Ansprechen unter Salvagemedikamenten: In den beiden MOTIVATE Studien zu MVC zeigten die Daten einen CD4-Zellanstieg bis zu 116 Zellen/ μ l (+67%) beziehungsweise 124 Zellen/ μ l (+74%) nach 48 Wochen [62, 64]. Die BENCHMRK-Studien ergaben für RGV im gleichen Zeitraum einen CD4-Zellgewinn von 109 Zellen/ μ l (+92%) [66, 80]. In den POWER-Studien konnte für DRV nach 48 Wochen ein CD4-Zuwachs von 102 Zellen/ μ l (+66%) verzeichnet werden [61]. In diesen Studien lag die initiale CD4-Zahl im Median deutlich tiefer (MVC: 167 - 171 Zellen/ μ l, RGV: 119 Zellen/ μ l, DRV: 153 Zellen/ μ l) [61, 62, 64, 66, 80] als in der vorliegenden Studie.

Analog zu den Daten in der vorliegenden Studie zeigte sich auch in weiteren Studien ein gutes immunologisches Ansprechen sowohl unter MVC als auch unter RGV [125]. In einer Metaanalyse aus den Jahren 2003 – 2010 konnte gezeigt werden, dass ein positiver immunologischer Effekt durch alle Salvagesubstanzen in vergleichbarem Ausmaß erreicht werden kann und nicht auf bestimmte Substanzen begrenzt ist [126]. In der TRIO-Studie konnte unter Dreifach-Salvagertherapie mit RGV, ETV und DRV nach 48 Wochen ein CD4-Zellzahlanstieg von 108 Zellen/ μ l (+42%) erzielt werden [93].

Zusammenfassend lässt sich anhand der eigenen Daten und der Literatur sagen, dass durch Verwendung der Salvagesubstanzen MVC, RGV und DRV eine deutliche Steigerung der CD4-Zellzahl möglich ist. Es finden sich Hinweise darauf, dass insbesondere bereits supprimierte Patienten von einer Therapie mit MVC immunologisch profitieren.

In der vorliegenden Studie wurden zum Teil höhere absolute CD4-Gewinne als in den Zulassungsstudien ermittelt. Prozentual wurden aber in den randomisierten Studien bessere Ergebnisse erzielt, da diese Patienten im Median eine schlechtere immunologische Ausgangslage aufwiesen.

4.4. Geschwindigkeit des immunologischen Ansprechens

Der rascheste CD4-Anstieg von 141 Zellen/ μ l (+46%) wurde nach 3 Monaten unter MVC beobachtet, während unter DRV und RGV eine vergleichbare Zunahme erst nach 6 beziehungsweise 12 Monaten deutlich wurde (siehe Abb. 3.2). Dies zeigte sich auch für Patienten, die MVC ohne RGV erhielten und nach 3 Monaten bereits einen Zellzahlzuwachs von 134 Zellen/ μ l (+41%) erreichten (siehe Abb. 3.3). Bei Patienten, die mit RGV ohne MVC behandelt wurden, konnte ein vergleichbarer Anstieg von 104,5 Zellen/ μ l (+39%) erst nach 6 Monaten festgestellt werden (siehe Abb. 3.3).

Daten aus der Literatur bestätigen unsere Beobachtung des besonders raschen immunologischen Ansprechens unter MVC [127]. Im Direktvergleich der Daten aus den Zulassungsstudien für RGV (BENCHMRK-Studien [66, 80]) und MVC (MOTIVATE-Studien [62, 64]) zeigte sich ein früherer Anstieg bei Behandlung mit MVC. In den BENCHMRK-Studien konnte nach 24 Wochen unter RGV ein CD4-Zuwachs zwischen 58 – 89 Zellen/ μ l (+49 bis +75%) erreicht werden, während in den MOTIVATE-Studien zu MVC nach 24 Wochen bereits ein medianer CD4-Anstieg von 100 - 105 Zellen/ μ l (+59 bis +61%) erreicht wurde.

Der immunologische Effekt unter MVC tritt zwar früh ein, es scheint im Verlauf aber kein weiterer Anstieg mehr einzutreten. Nach 96 Wochen war in den BENCHMRK-Studien unter RGV ein Zuwachs bis 120 Zellen/ μ l (+100%) möglich [81], während in den MOTIVATE-Studien unter MVC die CD4-Zahl nach 96 Wochen zwischen 89 und 113 Zellen/ μ l (+53 - 67%) zunahm [128].

In einer Studie über 96 Wochen zeigten Capetti und Mitarbeiter, dass durch RGV-haltige Regime ein CD4-Anstieg von 227/ μ l (+83%) zu erzielen ist, was das absolute Ergebnis der BENCHMRK-Studien nochmals deutlich übersteigt [129].

Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann also insbesondere MVC, RGV und DRV ein positiver immunologischer Effekt bescheinigt werden, der sich am frühesten unter MVC zeigt. In Bezug auf das Langzeitergebnis zeigen sich besonders gute Ergebnisse unter RGV.

4.5 Therapiestrategien in der Salvagetherapie

Im Gegensatz zur Auswertung der Einzelsubstanzen, die einen Vergleich mit den randomisierten Zulassungsstudien erlauben, spiegelt die Auswertung nach der Indikation besser die Anforderungen des klinischen Alltags wider. Hierbei werden Probleme, wie die Behandlung des Therapieversagens beziehungsweise die Aufrechterhaltung einer Suppression sowie die Reduktion von Nebenwirkungen in den Vordergrund gestellt. Weiterhin wird die Kombinationsmöglichkeit der Salvagesubstanzen analysiert, welche im Alltag häufig zur Anwendung kommt, in den randomisierten Studien aber nur sehr eingeschränkt möglich war.

4.5.1 Salvage-Strategie 1: Virologisches Versagen (Gruppe „Therapieversagen“)

Der Großteil der Patienten (n=57/76), welche erstmals mit Salvagesubstanzen behandelt wurden, erhielten diese aufgrund eines Therapieversagens (median 7 vorherige Therapieregime). Die hierbei am häufigsten genutzten Substanzen waren DRV (40%) und TPV (37%), gefolgt von RGV (30%), ENF (28%), MVC (23%) und ETV (9%). Nach 3 Monaten war die Suppressionsrate von 61% deutlich höher als die Rate des dauerhaften Therapieansprechens mit 47% zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Von einem erneuten Therapieversagen waren insbesondere Patienten betroffen, die initial lediglich mit einem Salvageregime bestehend aus ENF und/oder TPV behandelt wurden (Tabelle 3.12).

Das oben genannte dauerhafte Ansprechen aller Salvagesubstanzen von 47% zeigt im Vergleich zu den randomisierten Studien, bei denen eine Kombination der Salvagesubstanzen nur eingeschränkt möglich war, ein deutlich besseres Ansprechen nach 48 Wochen als in den TORO 1/2 – Studien (max. 22% unter ENF [58-60]) und den RESIST 1/2 – Studien (max. 28 % unter ENF und TPV[68]). In der vorliegenden Studie kamen bei einem Therapieversagen der vorherigen Regime ohne Salvagesubstanzen zunächst vor allem nur ENF und/oder TPV zum Einsatz, da diese beiden Medikamente deutlich früher als die anderen Salvagesubstanzen verfügbar waren. Wurden beide Medikamente alleine oder kombiniert ohne weitere Salvagesubstanzen eingesetzt, so führte dies zu einer Suppressionsrate von 35% unter TPV und 65% unter ENF beziehungsweise von 31% bei Einsatz beider Substanzen (siehe 3.8). Insgesamt zeigt sich in Kollektiv dieser Studie ein deutlich besseres Ansprechen als in den TORO- und RESIST-Studien, was bei Einsatz beider Substanzen vor allem auf die Kombination zurückgeführt werden kann.

Im Vergleich zu den POWER-Studien wurde in der vorliegenden Studie ein vergleichbares Ergebnis nach 48 Wochen erreicht (45% - 56% unter DRV [61]). Dies trifft auch für die MOTIVATE-Studien zu, wo nach 48 Wochen unter MVC eine Suppressionsrate von 46% ermittelt wurde [62, 64].

In den DUET - und BENCHMRK-Studien wurde ein deutlich besseres Ansprechen von 61% - 78% unter ETV beziehungsweise von 62% - 89% unter RGV und weiteren Substanzen erzielt [61, 66, 80]. In der vorliegenden Studie zeigt sich eine vergleichbar hohe Ansprechrate von 66% ohne Berücksichtigung von Einzeltherapien mit ENF beziehungsweise TPV (Tabelle 3.12).

Die Bedingungen der randomisierten Studien entsprechen nur bedingt den Möglichkeiten und Anforderungen der täglichen klinischen Praxis. Neben diesen Studien existieren zahlreiche Studien, welche den Einsatz der Salvagemedikamente gemeinsam untersuchten. Diese Studien sind somit besser mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichbar. Tabelle 4.2 zeigt eine Übersicht. Das virologische Ansprechen lag jeweils in einem hohen Bereich zwischen 78 und 96% nach mindestens 24 Wochen.

Studie	Patienten	Ausgangsbedingungen	Medikamente	Viruslast < 50 Kopien/ml	CD4- Anstieg in Zellen/ μ l
Yazdanpanah et al. TRIO ANRS 139 (2009) [93]	103	Viruslast: 16.000 Kopien/ml CD4-Zahl: 255 Zellen/ μ l	RGV, ETV, DRV + OBT	86% (48 Wochen)	108 (+42%) (48 Wochen)
Imaz et al. (2009) [130]	32	Viruslast: 16.000 Kopien/ml CD4-Zahl: 261 Zellen/ μ l	RGV, ETV, DRV + OBT	94% (24 Wochen)	103 (+39%) (24 Wochen)
Imaz et al. (2011) [131]	122	Viruslast: 8.000 Kopien/ml CD4-Zahl: 254 Zellen/ μ l	RGV, ETV, DRV, MVC + OBT	78%-85% (48 Wochen)	81-116 (+29-46%) (48 Wochen)
Nozza et al. (2010) [132]	28	Viruslast: 16.000 Kopien/ml CD4-Zahl: 254 Zellen/ μ l	RGV, ETV, MVC	96% (96 Wochen)	211 (+105%) (96 Wochen)

Tabelle 4.2. Nichtrandomisierte Studien zum Einsatz von Salvagesubstanzen mit virologischem und immunologischem Ansprechen nach 48 Wochen

Durch Umstellung der Therapie auf andere Salvagesubstanzen konnte in unserem Kollektiv bei 52/57 (91%) Patienten der Gruppe „virologisches Versagen“ eine Suppression bis zum Ende der Beobachtungszeit ermöglicht werden. Insgesamt erfuhren 30 Patienten eine Umstellung aufgrund eines zwischenzeitlichen Therapieversagens, wodurch bei 25 Patienten eine Suppression nachgewiesen wurde. Hiervon erhielten 67% mindestens drei Salvagesubstanzen, während 32% insgesamt mit ein bis zwei Salvagesubstanzen behandelt wurden (siehe 3.6.2).

Die Ausgangsbedingungen der vorliegenden Studie (Tabelle 3.12) waren größtenteils mit denen der in Tabelle 4.2 genannten Studien vergleichbar. Die Viruslast lag in diesen Studien jedoch initial deutlich höher (8000 – 16.000 Kopien/ml) als in der vorliegenden Studie (5656 Kopien/ml).

In den oben erwähnten Studien konnten höhere Suppressionsraten erzielt werden als in der vorliegenden Studie, wo nach einem Therapieversagen maximal eine Suppressionsrate von 66% erreicht werden konnte. Die Ursache für die unterschiedlichen Ansprechraten liegt möglicherweise in den deutlich besseren Startbedingungen oben genannter nicht-randomisierter Studien, da von Beginn an drei Salvagemedikamente verwendet wurden. In der vorliegenden Studie erhielten 19 Patienten zu Beginn nur eine Salvagesubstanz, 9 Patienten eine Kombination aus 2 Salvagemedikamenten und achtmal wurden initial bereits 3 Substanzen eingesetzt (Einzeltherapien mit ENF und/oder TPV wurden hierbei nicht berücksichtigt).

Die Daten der vorliegenden Studie und der Literatur zeigen, dass durch Einsatz von Salvagemedikamenten nach einem erfolgten Therapieversagen bei den meisten Patienten die Möglichkeit besteht, wieder eine anhaltende Suppression zu erzielen. Das Therapieansprechen wird hierbei durch eine Kombination mehrerer Salvagemedikamente positiv beeinflusst. Unter Einzeltherapien mit ENF und/oder TPV wurde im Vergleich zu den restlichen Salvagemedikamenten ein schlechteres Ansprechen beobachtet.

4.5.2 Salvage-Strategie 2: Nebenwirkungen unter dem bisherigen Regime (Gruppe „Nebenwirkungen“)

Bei 13 Patienten wurden aufgrund von Nebenwirkungen bestimmte antiretrovirale Substanzen durch Salvagesubstanzen ersetzt. Dies geschah bei 10 Patienten aufgrund der vorherigen Therapie mit PIs und bei 3 Patienten wegen einer Behandlung mit NRTIs. Im Rahmen einer Behandlung mit PIs waren gastrointestinale Nebenwirkungen oder ein Transaminasenanstieg für den Wechsel auf Salvagesubstanzen verantwortlich. Ursachen für eine Therapieumstellung unter NRTIs waren ein Lipodystrophiesyndrom, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und eine Nephropathie (siehe 3.6.3).

Am häufigsten wurde auf eine Therapie mit MVC (n=5), DRV (n=3) und RGV (n=2) umgestellt. Vereinzelt wurde ETV (n=1), ENF (n=1) und DRV/RGV/ETV (n=1) verwendet. 62% der Patienten wiesen zu Beginn bereits eine Suppression auf, nach 12 Monaten konnte diese Rate bis auf 80% gesteigert werden. Ein primäres Therapieversagen ereignete sich in je einem Fall unter der Therapie mit ENF und DRV. Unter der neuen Therapie trat in einem Fall unter MVC eine periphere Polyneuropathie auf, dennoch wurde ein volles Therapieansprechen erreicht. Durch Einsatz von MVC konnten gastrointestinale Nebenwirkungen nach vorausgegangener PI-Therapie reduziert werden, gleichzeitig konnte eine Suppression beibehalten oder erreicht werden (siehe 3.6.3 und Tabelle 3.12).

Der Einsatz von MVC aufgrund von Nebenwirkungen analog zu RGV wurde bislang in der Literatur nicht beschrieben (vgl. Tabelle 4.3). In der Literatur finden sich ähnliche Versuche einer Therapieumstellung auf Salvagesubstanzen mit dem Ziel Nebenwirkungen zu minimieren und die Therapie durch eine Reduktion der Medikamentenanzahl zu vereinfachen (siehe Tabelle 4.3).

Studie	Patienten	Umstellung von PI-Regimen auf	Suppressionsrate vor Umstellung	Suppressionsrate
MONET 2012 [133]	265	DRV + OBT	100%	82% nach 96 Wochen
Blanco et al.2012 [134]	14	ETV + OBT	100%	79% nach 24 Wochen
ODIS 2010 [135]	222	RGV + OBT	100%	94% nach 24 Wochen
SWITCHMRK 2010 [136]	702	RGV + OBT	95%	85% nach 24 Wochen
SPIRAL 2010 [137]	273	RGV + OBT	100%	89% nach 48 Wochen

Tabelle 4.3. Studienüberblick: Umstellung auf Salvagesubstanzen bei supprimierten Patienten aufgrund von Nebenwirkungen, OBT = optimierte Begleittherapie

Die Daten der randomisierten Studien in Tabelle 4.3 zeigen, dass bei einem Wechsel auf Salvagesubstanzen bei supprimierten Patienten das Risiko eines Therapieversagens besteht. Insbesondere in den SWITCHMRK- und SPIRAL-Studien konnte gegenüber den herkömmlichen PIs kein verbessertes virologisches Ansprechen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass durch Salvagesubstanzen gut verträgliche und potente Alternativen bei Unverträglichkeiten gegenüber PIs und NRTIs zur Verfügung stehen.

4.5.3 Salvage-Strategie 3: *Add-On*-Strategie (Gruppe „*Add-On*“)

Die *Add-On*-Strategie ist die Intensivierung eines bestehenden Regimes durch Ergänzung einer Substanz ohne Modifizierung des bisherigen Regimes. Diese Strategie verfolgt das Ziel der Stabilisierung eines antiretroviralen Regimes bei drohendem Therapieversagen oder zur Verbesserung des immunologischen Ansprechens bei bereits erfolgreicher Suppression der Viruslast.

Diese Strategie wurde bei insgesamt 16 Patienten angewendet. Eine konventionelle antiretrovirale Therapie wurde in 6 Fällen erstmalig um eine Salvagesubstanz erweitert, hierbei wurde MVC (n=4) oder RGV (n=2) eingesetzt. Die Erweiterung wurde als medizinisch sinnvoll angesehen, da der langfristige Therapieerfolg unter dem bisherigen Regime gefährdet schien. Gründe hierfür waren eine komplexe Resistenzsituation, wiederholte „*blips*“ (temporär leicht erhöhte Viruslast) oder das Ziel einer verbesserten Therapieadhärenz.

Durch die *Add-On*-Strategie konnte die ursprünglich bestehende Suppression der Viruslast bei den 6 erstmalig mit Salvagemedikamenten behandelten Patienten während der Beobachtungsdauer von 12 Monaten bei 2 Patienten aufrechterhalten werden. Bei 4 Patienten wurde eine Suppression der Viruslast überhaupt erst erreicht. Parallel zeigte sich ein erfreulicher medianer CD4-Anstieg um 202,5 Zellen/ μ l (+72%) nach 3 Monaten.

Bei 10 weiteren Patienten wurden weitere Salvagemedikamente zur bestehenden Therapie inklusive Salvagemedikamenten ergänzt. Hierbei erhielten 9 Patienten zum *Add-On*-Zeitpunkt bereits eine Therapie mit drei Salvagesubstanzen. Zusammenfassend konnte nach 12 Monaten durch die *Add-On*-Strategie bei 67% dieser 10 Patienten eine volle Suppression der Viruslast erreicht werden, bei den verbleibenden Patienten lag eine geringgradige Virämie (bis 60 Kopien/ml) vor, oftmals aufgrund geringer Therapieadhärenz. Der CD4-Anstieg betrug 86 CD4-Zellen/ μ l (+36%) nach 12 Monaten (siehe 3.6.4, Abb. 3.4 und Tabelle 3.12).

Es gibt in der Literatur zahlreiche Beispiele für die Verwendung der Substanzen RGV und MVC in der *Add-On*-Strategie bei supprimierten Patienten oder Patienten mit einer gering nachweisbaren Viruslast. Ziel einer solchen Therapie war in den meisten Fällen eine Verbesserung der immunologischen Situation durch MVC oder RGV oder der Versuch einer Eradikation des HI-Virus durch RGV. In mehreren Studien konnte keine langfristige Verbesserung der immunologischen Situation durch Hinzunahme von RGV gezeigt werden [117, 138-141]. Angaben aus der Literatur zu einer verbesserten Immunität unter *Add-On*-Strategie mit MVC ergeben ebenfalls kein einheitliches Bild. Während in einigen Studien ein moderater CD4-Zell-Anstieg unter MVC nachgewiesen werden konnte [142, 143], war dieser Effekt in der Studie von Wilkin und Mitarbeitern nur minimal (12 Zellen/ μ l) [144].

Zusammenfassend ist die *Add-On*-Strategie somit zu empfehlen für Patienten, bei denen nach erfolgter Viruslastsuppression wieder eine geringfügige Virämie nachgewiesen werden kann. Im Falle einer anhaltend geringen Virämie besteht zudem die Möglichkeit durch ein *Add-On* eine Suppression doch noch herbeizuführen. Im Falle eines diskordanten immunologischen Ansprechens bei erreichter Suppression kann dieses im Rahmen der *Add-On* Strategie insbesondere durch MVC und RGV positiv beeinflusst werden.

4.5.4 Zusätzliche Salvage-Strategie: Verzicht auf NRTIs

Während NRTIs bis heute ein Bestandteil fast jeder Begleittherapie sind, entsteht ein neuer Therapieansatz, welcher bei Einsatz von mehreren Salvagesubstanzen auf diese Substanzklasse verzichtet. Durch Verzicht auf NRTI kann die Toxizität vermindert werden [145].

In einer nicht-randomisierten Studie von Nozza und Mitarbeitern konnte unter Einsatz von MVC, RGV und ETV nach 96 Wochen eine Suppression der Viruslast bei 96% mit einem CD4-Zellgewinn von 267 Zellen/ μ l (+105%) erreicht werden. In dieser Studie wurden keine PIs oder NRTIs in der Begleittherapie eingesetzt, welche für viele Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden. Insbesondere wäre das Risiko einer Knochenmarkstoxizität deutlich geringer, was den starken CD4-Anstieg bei gleichzeitigem Gebrauch von RGV und MVC erklären könnte [132, 146].

In der vorliegenden Studie kamen bei 19 Patienten Regime ohne NRTIs zum Einsatz. Hiervon erhielten 14 Patienten 3 Salvagesubstanzen und zwei Patienten erhielten 4 Salvagesubstanzen. Die restlichen 4 Patienten erhielten ein bis zwei Salvagedikamente. Die häufigste Kombination bestand aus DRV/RGV/ETV (n=7), gefolgt von DRV/MVC/RGV (n=4). Hierdurch konnte ein CD4-Zellzahlzuwachs bei allen Patienten von median 111 Zellen/ μ l (+39%) innerhalb von 12 Monaten festgestellt werden. 18/19 Patienten erreichten bis zum Ende der Beobachtung eine Viruslastsuppression. Zuvor erfuhren drei Patienten ein Therapieversagen, die Suppression konnte hierbei durch *Add-On* weiterer Salvagedikamente in 2 Fällen wiederhergestellt werden. In einem Fall war mangelnde Adhärenz für das Therapieversagen verantwortlich (siehe 3.6.5).

Der in der der Literatur genannte CD4-Zellgewinn durch Verzicht auf NRTI kann in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden, allerdings zeigen sich vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf das virologische Therapieansprechen. Limitierend beim Vergleich ist die geringe Patientenzahl, in der vorliegenden Studie kamen zudem sehr unterschiedliche Kombinationen von Salvagedikamenten zum Einsatz, die diese Untergruppe schwer charakterisierbar machen. Weiterhin ist die Beobachtungsdauer mit maximal 12 Monaten vergleichsweise kurz.

4.5.5 Immunologischer Vergleich der verschiedenen Salvage-Strategien

Im Direktvergleich der drei Strategien wurde insbesondere unter der *Add-On* Strategie ein deutlicher CD4-Anstieg beobachtet, dieser betrug nach 3 Monaten bereits 202,5 Zellen/ μ l (+74%). Der höchste CD4-Zellzahlgewinn von 220 Zellen/ μ l (+81%) wurde in der Gruppe Therapieversagen nach 12 Monaten erzielt, wenn eine Einzeltherapie mit ENF und/oder TPV nicht berücksichtigt wurde. In der Gruppe Nebenwirkungen konnte ein kontinuierlicher Zuwachs von bis zu 193 Zellen/ μ l (+53%) nach 12 Monaten erreicht werden (Abb. 3.4).

Der besonders positive immunologische Effekt in der *Add-On*-Strategie wurde in der Literatur oftmals MVC zugeschrieben [64, 144, 147]. Bei einem Patienten mit bereits supprimierter Viruslast, aber fallenden CD4-Zahlen war MVC erfolgreich im Rahmen eines *Off-Label*-Einsatzes als *Add-On* zur Steigerung der CD4-Zellzahl (+329 Zellen/ μ l) eingesetzt worden [148]. Bei supprimierten Patienten mit fehlendem CD4-Zellzahlanstieg wiesen auch Blanco und Mitarbeiter durch Zugabe von MVC einen positiven immunologischen Effekt nach (+46,5 Zellen/ μ l, +32%) [143].

Der immunologische Effekt von RGV im Rahmen einer *Add-On*-Strategie ist geringer. Es wurde ein Anstieg von 42 Zellen/ μ l (+7%) nach 12 Wochen erreicht [117], in anderen Studien zeigte sich kein nennenswerter Effekt auf die CD4-Zellzahl nach 48 Wochen [139, 140].

Das gute immunologische Ansprechen einer Salvagetherapie auch bei Patienten nach Therapieversagen wird durch Daten aus der Literatur unterstützt. Durch Verwendung von RGV, MVC und ETV konnte ein Zuwachs von 267 Zellen/ μ l (+105%) nach 48 Wochen festgestellt werden [132]. In weiteren Studien von Imaz und Yazdanpaneh wurden unter Verwendung von Dreifachregimen mit RGV/ETV/DRV maximal Anstiege von 116 Zellen (+46%) nach 48 Wochen beobachtet (Tabelle 4.2) [93, 131].

Somit sind ein Therapieversagen beziehungsweise eine nicht stabile Therapie immunologisch äußert ungünstige Zustände. Durch die *Add-On*-Strategie lässt sich sowohl ein verbessertes immunologisches als auch ein virologisches Ansprechen erzielen. Da gezeigt werden konnte, dass Nebenwirkungen zu schlechter Adhärenz und somit wahrscheinlich eher zu einem Therapieversagen führen [110, 113], kann durch Wechsel auf besser verträgliche Substanzen wie MVC, DRV, RGV und ETV das virologische und immunologische Therapieansprechen ebenfalls optimiert werden. ENF und TPV sollten aufgrund des schlechteren virologischen und immunologischen Therapieansprechens nicht als einzige Salvagesubstanzen verwendet werden.

4.6 Einfluss von RGV und MVC auf das Therapieansprechen

RGV und MVC werden oftmals begleitend zu anderen Salvagesubstanzen eingesetzt, um die langfristige Effektivität eines Kombinationsregimes zu erhöhen. Als Einzelsubstanz ist ihre genetische Barriere gering (RGV [149]) beziehungsweise die Wahrscheinlichkeit einer Selektion von X4-tropen Virusstämmen erhöht (MVC [74]).

Aufgrund der Kombination verschiedener Salvagesubstanzen ist es oftmals schwierig, das Ausmaß der einzelnen Substanzen auf das Ansprechen zu bestimmen. Um die Effektivität von RGV und MVC in einem Salvageregime vergleichen zu können, wurde das Therapieansprechen bei Patienten untersucht, die neben anderen Salvagemedikamenten zunächst entweder nur MVC oder RGV erhielten. Der Therapieerfolg lag in der vorliegenden Untersuchung unter RGV-haltigen Regimen höher als unter MVC-haltigen Regimen (82% vs. 50%) (Tabelle 3.10). Bei der Interpretation dieses deutlichen Unterschieds ist jedoch zu berücksichtigen, dass mehrere Faktoren identifiziert werden konnten, die Einfluss auf die unterschiedlichen Ansprechraten hatten (Tabelle 3.11): So unterschied sich die Gesamtzahl der gleichzeitig verwendeten Salvagesubstanzen. Während in der MVC-Gruppe im Median nur ein weiteres Salvagemedikament eingesetzt worden war, waren in der RGV-Gruppe drei weitere Salvagemedikamente verwendet worden. Ursache für den höheren Einsatz zusätzlicher Salvagemedikamente in der RGV-Gruppe war die deutlich höhere Vortherapiedauer von bis zu 11,7 Jahren gegenüber der MVC-Gruppe (6,1 Jahre) bei einer erhöhten medianen Zahl vorheriger Therapien (9 - 13 Therapien vs. 6 Therapien). Außerdem zeigt sich, dass in der MVC-Gruppe gewisse Salvagemedikamente weniger oft zum Einsatz kamen als in der Gruppe RGV. So wurde DRV (66%) weitaus häufiger in der Gruppe RGV eingesetzt als in der Gruppe MVC (11%). Dies gilt auch für ETV (36% in der Gruppe RGV vs. 5% in der Gruppe MVC) und ENF (24% in der Gruppe RGV vs. 0% in der Gruppe MVC).

Zusammenfassend lässt sich somit das verbesserte Ansprechen unter RGV im Vergleich zu MVC insbesondere durch die erhöhte Anzahl begleitender Salvagesubstanzen erklären.

Dieses Ergebnis einer besseren Ansprechraten bei gleichzeitiger Verwendung mehrerer Salvagesubstanzen wird auch gestützt durch Angaben aus der Literatur. Deeks und Mitarbeiter hatten bereits 2003 postuliert, dass durch eine größere Anzahl von antiretroviralen Medikamenten eine stärkere Suppression zu erreichen ist, insbesondere bei Einsatz von Salvagemedikamenten [111]. In den BENCHMRK-Studien [66, 80] wurde ein Ansprechen von 71% unter RGV nach 48 Wochen dokumentiert, wenn in der Kombinationstherapie mehr als 2 aktive Substanzen zum Einsatz kamen. Bei erstmaliger Hinzunahme von DRV und ENF wurde sogar eine Suppression bei 89% der mit RGV behandelten Patienten erreicht.

Auch nicht-randomisierte Studien bei stark vortherapierten Patienten mit einer Kombination aus 3 Salvagesubstanzen zeigten sehr gute Therapieergebnisse. Eine Übersicht hierzu liefert Tabelle 4.2. Mit verschiedenen Substanz-Kombinationen lassen sich Ansprechraten von $\geq 90\%$ erzielen. Yazdanpanah et al. konnten zeigen, dass durch Behandlung mit RGV, ETV und DRV/r auch bei vorbehandelten Patienten ein ähnliches Therapieansprechen wie bei therapie-naiven Patienten zu erreichen ist. Nach 24 Wochen Therapie konnte bei 90% der Patienten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze nachgewiesen werden [93]. Imaz und Mitarbeiter beobachteten durch Kombination von RGV, ETV und DRV eine Suppressionsrate von 94% bei gleichzeitigem CD4-Anstieg von median 103 Zellen/ μl (+39%) nach 24 Wochen [130]. Unter einer Kombination aus RGV, MVC und ETV in einer Studie von Nozza und Mitarbeitern lag die Suppressionsrate bei 92% [132].

Durch Kombination mehrerer Salvagesubstanzen werden hiernach besonders hohe Ansprechraten erzielt. Gute Ergebnisse lassen sich vor allem mit RGV, ETV und DRV erzielen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich in diesem Fall mit denen der erwähnten Studienergebnisse. Die Ansprechrate unter dieser 3-fach-Kombination lag in unserem Kollektiv bei 100% nach 12 Monaten, alle Patienten erreichten ein dauerhaftes Therapieansprechen (siehe 3.11.2.3).

4.7 Bedeutung der Begleittherapie für das Therapieansprechen unter MVC

Bei Patienten, die MVC in ihrer Therapie erhielten, wurde zusätzlich eine Bewertung der Begleittherapie vorgenommen (Tabelle 3.7). Ein objektiver Messwert für die Anzahl der wirksamen Begleitmedikamente ist der *Cumulative Sensitivity Score* (CSS). Dieser bezieht alle vorherigen genotypischen Resistenzanalysen eines Patienten in die Berechnung ein. Somit gilt eine Substanz nur als voll aktiv, wenn sie in allen vorherigen Analysen als vollständig sensibel getestet wurde und archivierte Resistenzen bislang nicht nachgewiesen werden konnten. Bei stark vorbehandelten Patienten kann auf diese Weise die Gefahr einer Verfälschung der aktuellen Resistenztestung durch archivierte resistente Virusstämme minimiert werden.

In unserem Patientenkollektiv wurde bei Initiierung von MVC ein höherer CSS bei Patienten mit dauerhaftem und partiellem Therapieansprechen ermittelt (medianer CSS 2,75) als bei Patienten mit Therapieversagen (medianer CSS 2,5). Dies zeigt die Wichtigkeit der Begleitmedikation bei einer Therapie mit MVC. Auf der anderen Seite wurde bei einigen Patienten ein Therapieversagen trotz hohem $CSS \geq 2$ beobachtet. Bei diesen Patienten lag eine geringe Therapietreue vor, so dass hierdurch am ehesten das Therapieversagen zu erklären ist.

Wiederholt konnte gezeigt werden, dass der Therapieerfolg einer Substanz von der Anzahl wirksamer Begleitsubstanzen abhängt [58-62, 64-66, 68, 80]. In einer Metanalyse wurde nachgewiesen, dass der bestimmende Faktor für ein Therapieansprechen die Anzahl der aktiven Substanzen ist [126]. Eine suffiziente Begleittherapie mit Nicht-Salvagemedikamenten ist somit ein wesentlicher Faktor für eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie.

4.8 Ansprechen und Nebenwirkungen unter ENF und TPV

4.8.1 Enfuvirtide (ENF)

ENF war die erste verfügbare Salvagesubstanz. ENF wurde in der vorliegenden Studie bei 20 Patienten eingesetzt (siehe 3.8). Bei diesen Patienten war ENF+OBT aufgrund des Versagens vorheriger Regime die einzig verbleibende Therapieoption. Während des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten erreichten 65% der Patienten eine Suppression mit einem gleichzeitigen CD4-Gewinn von 130 Zellen/ μ l (+76%). Dieses gute Ansprechen ist deutlich besser als in den TORO-Studien (Ansprechrate 22%), da fast alle Patienten zusätzliche Salvagesubstanzen erhielten [58-60].

ENF ist schlecht verträglich, hauptsächlich aufgrund von Hautindurationen an der Injektionsstelle. Diese traten bei 90% (18/20) unserer Patienten auf. In 70% der Fälle (14/20 Patienten) führten diese zu einem Abbruch der Therapie. Bereits in den TORO-Studien waren die Hautindurationen und entzündlichen Veränderungen als häufige Nebenwirkung bei 98% der Patienten beschrieben worden, in diesen Studien führten sie jedoch nur in 4,4% der Fälle zu einem Therapieabbruch [150]. Aufgrund fehlender Alternativen wurden die beschriebenen Hautreaktionen lange toleriert. In einer thailändischen Studie konnte ENF bei 17 von 22 Patienten trotz Hautreaktionen über 2 Jahre fortgeführt werden [151].

In der vorliegenden Studie wurden Patienten über einen medianen Zeitraum von 20 Monaten mit ENF behandelt. Durch die Zulassung neuer Salvagesubstanzen wurden besser verträgliche und potente Alternativen verfügbar. Daher wurde ENF im Verlauf bei 85% unserer Patienten beendet und durch andere Salvagesubstanzen ersetzt. Das Ansprechen nach Umstellung lag bei 80% (siehe 3.8.1).

Drei Patienten führten ENF bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes fort. In all diesen Fällen wurde die Therapie mindestens durch zwei weitere Salvagesubstanzen begleitet, wodurch bei allen Patienten eine Suppression erreicht werden konnte. Aufgrund einer raschen Resistenzentwicklung unter Gabe von ENF als Monosubstanz sollte diese immer in einer Kombination mit weiteren wirksamen Substanzen eingesetzt werden [152].

In mehreren Studien wurde die Umstellung von ENF auf alternative Salvagesubstanzen untersucht (Tabelle 4.4).

Studie	Patienten	Umstellung von ENF auf	Viruslastsuppression nach Umstellung
CHEER 2012 [153]	52	RGV + OBT	94% nach 12 Wochen
Talbot 2008 [154]	25	RGV + OBT	96% nach 12 Wochen
Ruane 2010 [155]	10	DRV + ETV + OBT	80% nach 48 Wochen
Santos 2009 [156]	36	RGV + OBT	97% nach 96 Wochen
Gallien 2011 [157]	170	RGV + OBT	90% nach 48 Wochen

Tabelle 4.4 Therapieansprechen von Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen unter ENF auf andere Substanzen umgestellt wurden

In allen Studien wurden Patienten mit supprimierter Viruslast elektiv auf ein alternatives Salvageregime umgestellt um ENF-bedingte Hautreaktionen zu vermeiden beziehungsweise die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen. Daten aus der Literatur belegen, dass 71% der Patienten mit einer ENF-haltigen Therapie die Injektion im Laufe nicht mehr tolerieren [114]. In den meisten Fällen erfolgte die Umstellung von ENF auf RGV. Es zeigten sich durchgehend hohe Ansprechraten nach Umstellung. In 4 der 5 aufgeführten Studien (Tabelle 4.4.) lag die Erfolgsquote bei mindestens 90%. Neben RGV ist nach den Ergebnissen einer

Studie von Ruane und Mitarbeitern auch die Kombination aus DRV und ETV geeignet, eine Therapie mit ENF unter Aufrechterhaltung der virologischen Suppression zu ersetzen [155]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauern die guten Therapieergebnisse nach Umstellung von ENF auf alternative Substanzen und zeigen darüber hinaus, dass sich neben RGV auch die anderen Salvagesubstanzen für eine Umstellung unter Beibehaltung der Viruslastsuppression eignen.

ENF war vor Verfügbarkeit der weiteren Salvagesubstanzen somit ein wertvoller Bestandteil einer ART. Insbesondere in Kombination mit anderen Salvagesubstanzen konnte die Suppressionsrate weiter verbessert werden. Aufgrund der häufigen Hautreaktionen und der inzwischen verfügbaren Substanzen mit oraler Applikationsform und besserer Toleranz ist der Stellenwert von ENF zunehmend in den Hintergrund gerückt.

4.8.2 Tipranavir (TPV)

Während TPV zu Beginn unserer Beobachtung noch häufig mit ENF (n=14) kombiniert wurde, kam es im Zuge der Nebenwirkungen bei Verfügbarkeit neuerer Salvagesubstanzen kaum noch zum Einsatz. Insgesamt wurden 21 Patienten mit TPV behandelt, wodurch sich eine Suppressionsrate von 35% nach 12 Monaten ergab. Dieses Ergebnis ist deutlich besser als in den RESIST-Studien [68], wo ein Ansprechen von 28% erzielt wurde. Das bessere Ansprechen ist insbesondere auf den häufigen gleichzeitigen Gebrauch von ENF als zweite Salvagesubstanz zurückzuführen.

Die Therapie mit TPV wurde in der vorliegenden Studie bei 19/21 Patienten abgebrochen, hauptsächlich aus mangelnder Verträglichkeit (n= 15) beziehungsweise dem darauf folgenden Therapieversagen. Die Nebenwirkungen unter TPV beziehen sich vor allem auf gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (n=10) und Hepatotoxizität (n= 5) (siehe 3.8.2).

Unter TPV sind gastrointestinale und hepatische Nebenwirkungen als häufige Erscheinungen beschrieben [68]. Da neuere Salvagesubstanzen wegen besserer Verträglichkeit und eines besseren Therapieansprechens immer häufiger zum Einsatz kommen, hat auch TPV in der HIV-Therapie inzwischen an Bedeutung verloren. Die Kombinationsmöglichkeiten mit den neueren Salvagesubstanzen sind eingeschränkt, beispielsweise darf TPV aufgrund einer Interaktion nicht mit ETV kombiniert werden [158].

Zusammenfassend ist die Verwendung von TPV und ENF aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils in den Hintergrund gerückt. Während ENF mit anderen Salvagemedikamenten das Therapieansprechen positiv beeinflussen kann [61, 62, 64-66, 80], findet TPV vor allem aufgrund des besser verträglichen DRV kaum noch eine Anwendung. Im Falle einer Unverträglichkeit von ENF hat sich insbesondere der Wechsel auf RGV bewährt.

4.9 Nebenwirkungen unter DRV, MVC, RGV und ETV

Vereinzelt wurden Myalgien unter RGV dokumentiert sowie leichte gastrointestinale Nebenwirkungen. Alle diese Nebenwirkungen waren selbstlimitierend und führten nicht zu einem Abbruch der Therapie. In den BENCHMRK-Studien zeigte sich nach 5 Jahren, dass das Auftreten von Nebenwirkungen in der Verum- und Kontrollgruppe vergleichbar ist. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten hierbei Übelkeit, Diarrhoe und Kopfschmerzen [159].

Im Rahmen einer Therapie mit MVC wurden bei 4 Patienten neu aufgetretene Transaminasenanstiege beobachtet, bei zwei Patienten waren diese begleitet von einer erhöhten Gamma-Glutamyl-Transferase. Während bei einem Patienten eine replikative Hepatitis-B Infektion die wahrscheinliche Ursache der Leberwerterhöhung war, können in den restlichen Fällen die antiretrovirale Therapie (MVC oder die OBT) als Ursache für die Leberenzymanstiege nicht ausgeschlossen werden. In den MOTIVATE-Studien wurde MVC eine gute Verträglichkeit attestiert, nach 96 Wochen konnte im Vergleich zum Placebo kein Unterschied festgestellt werden [128].

Unter der Behandlung mit DRV traten bei 11% Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen in milder Ausprägung auf, ein Patient berichtete von erektiler Dysfunktion seit dem Behandlungsbeginn. Es kam nicht zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen in den POWER-Studien nach 96 Wochen umfassten Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen [160].

Bei Patienten, die mit ETV behandelt wurden, fiel in 10% der Fälle Diarrhoe während der Behandlung auf. Diese trat jedoch nur passager auf und führte nicht zu einer Beeinträchtigung der Adhärenz. In den DUET-Studien zeigte sich ETV gut verträglich: Bei 21% der Patienten kam es zu Hautexanthemen, die bei 2,2% zu einem Abbruch der Therapie führten [161].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen somit die gute Verträglichkeit von DRV, MVC RGV und ETV. Unter diesen Salvagesubstanzen kam es zu keinen therapiebestimmenden Nebenwirkungen.

4.10 Rezeptortropismus unter MVC

Durch Einsatz von MVC wird der CCR5-Rezeptor auf Lymphozyten blockiert und hierdurch die Infektion der Zelle mit dem HI-Virus verhindert. Viren mit einem Tropismus für den CCR5-Rezeptor (R5-Viren) können durch MVC wirksam blockiert werden, wohingegen das Eindringen von Viren, welche den CXCR4-Rezeptor nutzen, durch MVC nicht gehemmt werden kann [162]. Die Tropismustestung ist daher Voraussetzung vor Verwendung von MVC.

Vormals wurde in allen größeren klinischen Studien vor dem Einsatz von MVC eine phänotypische Untersuchung [62, 64] durchgeführt. Ein Problem stellte die Sensitivität der Testung dar, denn minore Subpopulationen konnten erst ab einer Grenze von 5% der Gesamtpopulation detektiert werden (Trofile® Assay). Eine Weiterentwicklung des Assays ermöglichte dann die Detektion von Minoritäten bereits ab einem Anteil von 0,3% (Trofile ES® Assay). Jedoch hatte dieses phänotypische Verfahren neben der Detektionsgrenze weitere Nachteile. So konnte die Untersuchung nur in einem Institut in Kalifornien, USA durchgeführt werden, verursachte hohe Kosten und setzte eine minimale Viruslast von 1000 Kopien/ml voraus. Zudem war die Untersuchung sehr zeitintensiv, sodass regelhaft eine Verzögerung von 3-6 Wochen bis zur Bekanntgabe des Resultates auftrat und ein Therapiebeginn verzögert wurde [163, 164].

In unserem Patientenkollektiv wurde bei den meisten Patienten parallel zur phänotypischen Tropismustestung auch eine genotypische Methode zur Tropismustestung angewendet (Tabelle 3.7). Die Ergebnisse genotypischer Tropismustestungen sind vergleichbar mit denen der phänotypischen Testung [165-169]. Es konnte nachgewiesen werden, dass genotypische Tropismusverfahren kosteneffektiver und zeitsparender sind. Zudem sind sie auch bei niedriger Viruslast durchführbar [73, 163]. Genotypische Untersuchungen konzentrieren sich auf die V3-Schleifenregion des Hüllproteins, kombiniert mit einer bioinformatischen Vorhersage der Rezeptornutzung [170-173].

In der vorliegenden Studie wurden phänotypische und genotypische Testergebnisse miteinander verglichen. Die vorliegenden Daten zeigen eine Konkordanz zwischen phänotypischem und genotypischem Ergebnis in 75% der Fälle. Auch Poveda und Mitarbeiter dokumentierten eine Konkordanz der Ergebnisse beider Untersuchungsmethoden in 72% der Fälle [166]. In der vorliegenden Studie sprachen Patienten mit vorhergesagtem R5-tropem Virus gut auf die Therapie mit MVC an, unabhängig vom Verfahren der Tropismusbestimmung.

Nach Dokumentation eines Therapieversagens wurde in dieser Studie eine Tropismustestung bei 11 Patienten durchgeführt. Bei 5/11 Patienten wurde hierbei ein X4/*Mixed*-Tropismus festgestellt, bei 6/11 Patienten wurde trotz Versagens ein R5-Tropismus ermittelt. Ein Therapieversagen unter MVC trotz Persistenz eines R5-Tropismus wurde bereits vorher in den MOTIVATE-Studien bei 43% der Patienten zum Zeitpunkt des Versagens beobachtet [62, 64].

Trotz eines Therapieversagens unter MVC muss nicht unbedingt ein *Switch* des Rezeptortropismus von R5 zu X4 vorliegen. Nur bei 3 Patienten der vorliegenden Studie konnte ein Wechsel von R5 nach X4 dokumentiert werden. Auch in Subanalysen der MOTIVATE-Studien konnten X4-trope Viren nur bei 50% der Patienten zum Zeitpunkt des Versagens nachgewiesen werden [62, 64]. Bei vier Patienten zeigte sich in der vorliegenden Studie ein dauerhaftes Therapieansprechen trotz genotypisch prognostiziertem X4-Tropismus. Bei zwei dieser vier Patienten konnte phänotypisch vor Therapiebeginn noch ein R5-Tropismus

festgestellt werden. Da diese Patienten eindeutig von der Behandlung mit MVC profitierten, empfiehlt sich bei genotypischem Ergebnis eines X4-Tropismus eine ergänzende phänotypische Resistenztestung, um mehr Individuen eine Therapie mit MVC zu ermöglichen. Eine ergänzende phänotypische Testung wurde aus diesen Gründen auch von anderen Autoren empfohlen [174, 175].

Bei einem Patienten konnte trotz phänotypisch nachgewiesenem gemischtem X4/R5-Tropismus bei genotypisch bestimmtem R5-Tropismus ein dauerhaftes Therapieansprechen erzielt werden. Analog zu dieser Beobachtung konnte auch die Arbeitsgruppe von Symons [176] zeigen, dass unter MVC dual-trope Viren supprimiert werden können, wenn phänotypisch gezeigt werden kann, dass dieser Virusstamm vorzugsweise den R5-Rezeptor nutzt. Der genotypische Tropismustest sollte daher bei stark vorbehandelten Patienten mit eingeschränkten Therapieoptionen nicht als ausschließliches Kriterium für die Entscheidung zur MVC-Therapie herangezogen werden. Zusätzliche Faktoren wie mangelnde Compliance und Insuffizienz der Begleittherapie spielen eine Rolle bei der Therapieentscheidung.

Bei limitierten verbleibenden Therapieoptionen sollten daher unbedingt beide Methoden zur Tropismusbestimmung herangezogen werden. Auf diese Weise könnten stark vorbehandelte Patienten in einigen Fällen noch von einer MVC-Gabe profitieren. Nur bei kongruentem Ergebnis X4-troper Viren sollte auf eine MVC-Therapie in jedem Fall verzichtet werden.

5. Schlussfolgerungen

Sowohl die Daten der Literatur, als auch der vorliegenden Studie zeigen, dass durch Salvagemedikamente auch bei stark vortherafierten Patienten eine dauerhafte Suppression der Viruslast erreichbar ist. Das Ansprechen wird hierbei vor allem durch eine Kombination mehrerer Salvagesubstanzen verbessert. Gemäß Angaben der Literatur kann bei einer Dreifachkombination von Salvagesubstanzen teilweise auch auf klassische Substanzen aus den Gruppen NRTIs und PIs in der Begleittherapie verzichtet werden, um beispielsweise Nebenwirkungen zu reduzieren.

Sollte im Rahmen einer Salvagetherapie nach drei Monaten keine Suppression vorliegen, so empfiehlt sich eine frühzeitige Resistenztestung und gegebenenfalls eine Anpassung der Therapie. In Einzelfällen stellt sich eine Suppression der Viruslast erst verspätet ein, so dass eine Fortführung des Regimes gerechtfertigt sein kann. Nach spätestens sechs Monaten sollte allerdings eine Re-Evaluation im Hinblick auf Therapieanpassungen durchgeführt werden.

Virologisch konnten besonders gute Ergebnisse durch DRV-, RGV- und ETV-haltige Regime mit einem Ansprechen von bis zu 80% erreicht werden. Die Viruslast konnte am schnellsten durch Einsatz von RGV (median 50 Tage) gesenkt werden.

Im Hinblick auf das immunologische Therapieansprechen überzeugten vor allem Therapien, welche DRV (+157 Zellen/ μ l), RGV (+148 Zellen/ μ l) und/oder MVC (+113 Zellen/ μ l) enthielten. Unter MVC war hierbei das rascheste Ansprechen nach 3 Monaten (+141 Zellen/ μ l) zu verzeichnen. Im Falle einer bereits erfolgten Viruslastsuppression kann insbesondere durch Einsatz von MVC ein früher Anstieg der CD4-Zahlen erreicht werden. Langfristig zeigen sich jedoch auch mit den Substanzen RGV und DRV vergleichbare CD4-Anstiege.

Nebenwirkungen aufgrund einer antiretroviralen Therapie kompromittieren die Therapietreue und gefährden somit das Therapieansprechen. Dies ist ein häufiges Problem unter den herkömmlichen antiretroviralen Substanzen. Durch Wechsel auf Salvagesubstanzen können diese Nebenwirkungen gut kompensiert werden. Im Falle einer bereits erfolgten Suppression der Viruslast besteht durch den Wechsel allerdings die Gefahr des Therapieversagens. Eine Therapie mit Salvagesubstanzen offeriert eine gute Toleranz und langfristige Stabilität des Therapieansprechens in der routinemäßigen Anwendung.

Neben dem Therapieversagen und dem Einsatz von Salvagesubstanzen aufgrund von Nebenwirkungen wurde eine dritte Indikation für die Verwendung von Salvagesubstanzen identifiziert. Durch die *Add-On-Strategie* konnte in der vorliegenden Studie früh der deutlichste CD4-Zellzahlanstieg von 202,5 Zellen/ μ l beobachtet werden.

Die Salvagesubstanzen ENF und TPV werden aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nur noch selten verwendet. ENF könnte jedoch in Einzelfällen mit problematischer Resistenzsituation und limitierten Therapieoptionen einen Stellenwert in der Kombinationstherapie behalten, da durch ENF-haltige Salvageregime höhere Ansprechraten beobachtet wurden. Die unter ENF auftretenden Nebenwirkungen werden in solchen Fällen bis zu einer Zeitdauer von mindestens zwei Jahren toleriert.

Der Erfolg eines MVC-haltigen Therapieregimes ist abhängig von der Anzahl begleitend wirksamer Substanzen, welche durch den *Cumulative Sensitivity Score* (CSS) ermittelt werden können. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass deutlich mehr Patienten von einer

Therapie mit MVC profitieren könnten. Die zwingend notwendige Tropismustestung stellt jedoch häufig eine Barriere dar. Durch Entwicklung der genotypischen Tropismusbestimmung wurde dieses Verfahren deutlich vereinfacht. Im Falle eines X4-Tropismus in der genotypischen Resistenztestung empfiehlt es sich, eine phänotypische Testung anzuschließen. Bei phänotypischem Nachweis eines R5-Tropismus profitieren Patienten mit limitierten Therapieoptionen von einer MVC-Gabe.

Da es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine observative Studie handelt, die insbesondere die Bedingungen des klinischen Alltags widerspiegelt, sind allgemeingültige Aussagen nur erschwert möglich. Dies ist hauptsächlich dadurch bedingt, dass jeder Patient eine individuelle Therapie erhält, welche auf die Resistenzsituation und mögliche Nebenwirkungen abgestimmt werden muss.

Weiterhin sind Aussagen zum Therapieansprechen der einzelnen Substanzen im Vergleich erschwert, da die meisten Patienten entweder bei Beginn eine Kombinationstherapie aus Salvagesubstanzen erhielten oder diese im Falle eines reduzierten Ansprechens nachträglich ergänzt wurden. Durch das sehr heterogene Patientenkollektiv in Bezug auf Vortherapien und Resistenzstatus ergeben sich ebenfalls sehr heterogene Therapieregime. Es hat sich jedoch gezeigt, dass trotz der vielen Kombinationsmöglichkeiten und Alternativen, welche auch nach einem Therapieversagen weitere Anpassungen ermöglichen, eine hohe Therapietreue weiterhin essentiell für das Therapieansprechen ist. Hierzu sind neben der individuell angepassten Therapie regelmäßige Verlaufskontrollen notwendig.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Rubbert-Roth A. und Behrens G, *Pathophysiologie der HIV-Infektion*, in *HIV 2010*, Hoffmann C. und Rockstroh. 2010, Medizin Fokus Verlag, Hamburg, p. 22-44.
- [2] Deutsche AIDS-Gesellschaft: *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentierter Version 2012)*. 2012, <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch-Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV-Infektion.pdf>, letzter Zugriff am 08.05.2014
- [3] Deutsche AIDS-Gesellschaft: *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2014*, <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch-Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV-Infektion.pdf>, letzter Zugriff am 17.12.2015
- [4] Jevtovic D.,Salemovic D.,Ranin J.,Brmbolic B.,Pesic-Pavlovic I.,Zerjav S. und Djurkovic-Djakovic O., *The prognosis of late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy in serbia*. *Open. Virol. J.*, 2009. 3: p. 84-88.
- [5] Powderly W.G.,Saag M.S.,Chapman S.,Yu G.,Quart B. und Clendeninn N.J., *Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy*. *AIDS*, 1999. 13(14): p. 1873-1880.
- [6] Mira J.A.,Macias J.,Nogales C.,Fernandez-Rivera J.,Garcia-Garcia J.A.,Ramos A. und Pineda J.A., *Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure*. *Antivir. Ther.*, 2002. 7(4): p. 251-256.
- [7] Sklar P.A.,Ward D.J.,Baker R.K.,Wood K.C.,Gafoor Z.,Alzola C.F.,Moorman A.C. und Holmberg S.D., *Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification*. *AIDS*, 2002. 16(15): p. 2035-2041.
- [8] Sungkanuparph S.,Overton E.T.,Seyfried W.,Groger R.K.,Fraser V.J. und Powderly W.G., *Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis*. *Clin. Infect. Dis.*, 2005. 41(9): p. 1326-1332.
- [9] *Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection*. *Concorde Coordinating Committee. Lancet*, 1994. 343(8902): p. 871-881.
- [10] Rooke R.,Tremblay M.,Soudeyns H.,DeStephano L.,Yao X.J.,Fanning M.,Montaner J.S.,O'Shaughnessy M.,Gelmon K.,Tsoukas C. und . *Isolation of drug-resistant variants of HIV-1 from patients on long-term zidovudine therapy*. *Canadian Zidovudine Multi-Centre Study Group. AIDS*, 1989. 3(7): p. 411-415.
- [11] Havlir D.V.,Marschner I.C.,Hirsch M.S.,Collier A.C.,Tebas P.,Bassett R.L.,Ioannidis J.P.,Holohan M.K.,Leavitt R.,Boone G. und Richman D.D., *Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy*. *AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. N. Engl. J. Med.*, 1998. 339(18): p. 1261-1268.
- [12] *Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals*. *Delta Coordinating Committee. Lancet*, 1996. 348(9023): p. 283-291.
- [13] Hoffmann C., *ART 2009 - Historie*, in *HIV 2010*, Hoffmann C. und Rockstroh J K. 2010, Medizin Fokus Verlag Hamburg, p. 60-64.
- [14] Brodt H.R.,Kamps B.S.,Gute P.,Knupp B.,Staszewski S. und Helm E.B., *Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy*. *AIDS*, 1997. 11(14): p. 1731-1738.
- [15] Montaner J.S.,Reiss P.,Cooper D.,Vella S.,Harris M.,Conway B.,Wainberg M.A.,Smith D.,Robinson P.,Hall D.,Myers M. und Lange J.M., *A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study*. *JAMA*, 1998. 279(12): p. 930-937.

- [16] D'Aquila R.T., Hughes M.D., Johnson V.A., Fischl M.A., Sommadossi J.P., Liou S.H., Timpone J., Myers M., Basgoz N., Niu M. und Hirsch M.S., *Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators.* Ann. Intern. Med, 1996. 124(12): p. 1019-1030.
- [17] Conway B., *Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine.* Clin. Infect. Dis, 2000. 30 Suppl 2: p. S130-S134.
- [18] Mocroft A., Katlama C., Johnson A.M., Pradier C., Antunes F., Mulcahy F., Chiesi A., Phillips A.N., Kirk O. und Lundgren J.D., *AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study.* Lancet, 2000. 356(9226): p. 291-296.
- [19] Brinkman K., Smeitink J.A., Romijn J.A. und Reiss P., *Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy.* Lancet, 1999. 354(9184): p. 1112-1115.
- [20] Roberts J.D., Bebenek K. und Kunkel T.A., *The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1.* Science, 1988. 242(4882): p. 1171-1173.
- [21] Rhodes T., Wargo H. und Hu W.S., *High rates of human immunodeficiency virus type 1 recombination: near-random segregation of markers one kilobase apart in one round of viral replication.* J. Virol, 2003. 77(20): p. 11193-11200.
- [22] Mansky L.M., *Retrovirus mutation rates and their role in genetic variation.* J. Gen. Virol, 1998. 79 (Pt 6): p. 1337-1345.
- [23] Coffin J.M., *HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy.* Science, 1995. 267(5197): p. 483-489.
- [24] Wolf E. und Braun P., *Resistenzen, in HIV 2010, Hoffmann C. und J.K. Rockstroh.* 2010, Medizin Fokus Verlag, Hamburg, p. 295-326.
- [25] Sen S., Tripathy S.P. und Paranjape R.S., *Antiretroviral drug resistance testing.* J. Postgrad. Med, 2006. 52(3): p. 187-193.
- [26] Wilson J.W., *Update on antiretroviral drug resistance testing: combining laboratory technology with patient care.* AIDS Read, 2003. 13(1): p. 25-28.
- [27] Beerenwinkel N., Daumer M., Oette M., Korn K., Hoffmann D., Kaiser R., Lengauer T., Selbig J. und Walter H., *Geno2pheno: Estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes.* Nucleic Acids Res, 2003. 31(13): p. 3850-3855.
- [28] Cicconi P., Cozzi-Lepri A., Castagna A., Trearichi E.M., Antinori A., Gatti F., Cassola G., Sighinolfi L., Castelli P. und d'Arminio Monforte A., *Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients.* HIV Med, 2010. 11(2): p. 104-113.
- [29] Carr A. und Amin J., *Efficacy and tolerability of initial antiretroviral therapy: a systematic review.* AIDS, 2009. 23(3): p. 343-353.
- [30] Robison L.S., Westfall A.O., Mugavero M.J., Kempf M.C., Cole S.R., Allison J.J., Willig J.H., Raper J.L., Wilcox C.M. und Saag M.S., *Short-term discontinuation of HAART regimens more common in vulnerable patient populations.* AIDS Res. Hum. Retroviruses, 2008. 24(11): p. 1347-1355.
- [31] Schieferstein-Knauer C. und Buhk T., *Management von Nebenwirkungen, in HIV 2010, Hoffmann C. und Rockstroh J K.* 2010, Medizin Fokus Verlag, Hamburg, p. 257-273.
- [32] Nunez M., *Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management.* J. Hepatol, 2006. 44(1 Suppl): p. S132-S139.
- [33] Chan-Tack K.M., Struble K.A. und Birnkrant D.B., *Intracranial hemorrhage and liver-associated deaths associated with tipranavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse Event Reporting System.* AIDS Patient. Care STDS, 2008. 22(11): p. 843-850.

- [34] Carr A.,Morey A.,Mallon P.,Williams D. und Thorburn D.R., *Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidaemia*. Lancet, 2001. 357(9266): p. 1412-1414.
- [35] Clark S.J.,Creighton S.,Portmann B.,Taylor C.,Wendon J.A. und Cramp M.E., *Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases*. J. Hepatol, 2002. 36(2): p. 295-301.
- [36] Horberg M.,Tang B.,Towner W.,Silverberg M.,Bersoff-Matcha S.,Hurley L.,Chang J.,Blank J.,Quesenberry C., Jr. und Klein D., *Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2010. 53(1): p. 62-69.
- [37] Roling J.,Schmid H.,Fischereder M.,Draenert R. und Goebel F.D., *HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy*. Clin. Infect. Dis, 2006. 42(10): p. 1488-1495.
- [38] Hansen A.B.,Mathiesen S. und Gerstoft J., *Severe metabolic acidosis and renal failure in an HIV-1 patient receiving tenofovir*. Scand. J. Infect. Dis, 2004. 36(5): p. 389-392.
- [39] Borrás-Blasco J.,Navarro-Ruiz A.,Borrás C. und Castera E., *Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection*. J. Antimicrob. Chemother, 2008. 62(5): p. 879-888.
- [40] Mallal S.,Phillips E.,Carosi G.,Molina J.M.,Workman C.,Tomazic J.,Jagel-Guedes E.,Rugina S.,Kozyrev O.,Cid J.F.,Hay P.,Nolan D.,Hughes S.,Hughes A.,Ryan S.,Fitch N.,Thorborn D. und Benbow A., *HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir*. N. Engl. J. Med, 2008. 358(6): p. 568-579.
- [41] Oldfield V.,Keating G.M. und Plosker G., *Enfuvirtide: a review of its use in the management of HIV infection*. Drugs, 2005. 65(8): p. 1139-1160.
- [42] Carr A.,Samaras K.,Burton S.,Law M.,Freund J.,Chisholm D.J. und Cooper D.A., *A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors*. AIDS, 1998. 12(7): p. F51-F58.
- [43] Mallal S.A.,John M.,Moore C.B.,James I.R. und McKinnon E.J., *Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection*. AIDS, 2000. 14(10): p. 1309-1316.
- [44] Taiwo B.,Murphy R.L. und Katlama C., *Novel antiretroviral combinations in treatment-experienced patients with HIV infection: rationale and results*. Drugs, 2010. 70(13): p. 1629-1642.
- [45] Lennox J.L.,DeJesus E.,Berger D.S.,Lazzarin A.,Pollard R.B.,Ramalho Madruga J.V.,Zhao J.,Wan H.,Gilbert C.L.,Tepler H.,Rodgers A.J.,Barnard R.J.,Miller M.D.,DiNubile M.J.,Nguyen B.Y.,Leavitt R. und Sklar P., *Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2010. 55(1): p. 39-48.
- [46] Poizot-Martin I., *[CCR5-antagonists: contribution of a new antiretroviral class to the management of HIV infection]*. Med. Mal Infect, 2010. 40(5): p. 245-255.
- [47] Garrabou G.,Moren C.,Gallego-Escuredo J.M.,Milinkovic A.,Villarroya F.,Negredo E.,Giralt M.,Vidal F.,Pedrol E.,Martinez E.,Cardellach F.,Gatell J.M. und Miro O., *Genetic and functional mitochondrial assessment of HIV-infected patients developing HAART-related hyperlactatemia*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2009. 52(4): p. 443-451.
- [48] Ledergerber B.,Egger M.,Opravil M.,Telenti A.,Hirschel B.,Battegay M.,Vernazza P.,Sudre P.,Flepp M.,Furrer H.,Francioli P. und Weber R., *Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study*. Swiss HIV Cohort Study. Lancet, 1999. 353(9156): p. 863-868.
- [49] Yamashita T.E.,Phair J.P.,Munoz A.,Margolick J.B.,Detels R.,O'Brien S.J.,Mellors J.W.,Wolinsky S.M. und Jacobson L.P., *Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study*. AIDS, 2001. 15(6): p. 735-746.
- [50] Hoffmann C., *Salvage-Therapie*, in *HIV 2010*, Hoffmann C. und Rockstroh J K. 2010, Medizin Fokus Verlag Hamburg, p. 207-217.

- [51] Grover D., Copas A., Green H., Edwards S.G., Dunn D.T., Sabin C., Phillips A., Allen E. und Pillay D., *What is the risk of mortality following diagnosis of multidrug-resistant HIV-1?* J. Antimicrob. Chemother, 2008. 61(3): p. 705-713.
- [52] Lucas G.M., Gallant J.E. und Moore R.D., *Relationship between drug resistance and HIV-1 disease progression or death in patients undergoing resistance testing.* AIDS, 2004. 18(11): p. 1539-1548.
- [53] Napravnik S., Keys J.R., Quinlivan E.B., Wohl D.A., Mikeal O.V. und Eron J.J., Jr., *Triple-class antiretroviral drug resistance: risk and predictors among HIV-1-infected patients.* AIDS, 2007. 21(7): p. 825-834.
- [54] Lohse N., Obel N., Kronborg G., Laursen A., Pedersen C., Larsen C.S., Kvinesdal B., Sorensen H.T. und Gerstoft J., *Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals.* AIDS, 2005. 19(8): p. 815-822.
- [55] De Clercq E., *Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV.* Int. J. Antimicrob. Agents, 2009. 33(4): p. 307-320.
- [56] Curran A. und Ribera Pascuet E., *[Darunavir as first-line therapy. The TITAN study].* Enferm. Infecc. Microbiol. Clin, 2008. 26 Suppl 10: p. 14-22.
- [57] LaBonte J., Lebbos J. und Kirkpatrick P., *Enfuvirtide.* Nat. Rev. Drug Discov, 2003. 2(5): p. 345-346.
- [58] Lalezari J.P., Henry K., O'Hearn M., Montaner J.S., Piliro P.J., Trottier B., Walmsley S., Cohen C., Kuritzkes D.R., Eron J.J., Jr., Chung J., Demasi R., Donatacci L., Drobnes C., Delehanty J. und Salgo M., *Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America.* N. Engl. J. Med, 2003. 348(22): p. 2175-2185.
- [59] Lazzarin A., Clotet B., Cooper D., Reynes J., Arasteh K., Nelson M., Katlama C., Stellbrink H.J., Delfraissy J.F., Lange J., Huson L., Demasi R., Wat C., Delehanty J., Drobnes C. und Salgo M., *Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia.* N. Engl. J. Med, 2003. 348(22): p. 2186-2195.
- [60] Nelson M., Arasteh K., Clotet B., Cooper D.A., Henry K., Katlama C., Lalezari J.P., Lazzarin A., Montaner J.S., O'Hearn M., Piliro P.J., Reynes J., Trottier B., Walmsley S.L., Cohen C., Eron J.J., Jr., Kuritzkes D.R., Lange J., Stellbrink H.J., Delfraissy J.F., Buss N.E., Donatacci L., Wat C., Smiley L., Wilkinson M., Valentine A., Guimaraes D., Demasi R., Chung J. und Salgo M.P., *Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials.* J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2005. 40(4): p. 404-412.
- [61] Clotet B., Bellos N., Molina J.M., Cooper D., Goffard J.C., Lazzarin A., Wohrmann A., Katlama C., Wilkin T., Haubrich R., Cohen C., Farthing C., Jayaweera D., Markowitz M., Ruane P., Spinosa-Guzman S. und Lefebvre E., *Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials.* Lancet, 2007. 369(9568): p. 1169-1178.
- [62] Fatkenheuer G., Nelson M., Lazzarin A., Konourina I., Hoepelman A.I., Lampiris H., Hirschel B., Tebas P., Raffi F., Trottier B., Bellos N., Saag M., Cooper D.A., Westby M., Tawadros M., Sullivan J.F., Ridgway C., Dunne M.W., Felstead S., Mayer H. und van der Ryst E., *Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection.* N. Engl. J. Med, 2008. 359(14): p. 1442-1455.
- [63] Hicks C. und Gulick R.M., *Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor.* Clin. Infect. Dis, 2009. 48(7): p. 931-939.
- [64] Gulick R.M., Lalezari J., Goodrich J., Clumeck N., DeJesus E., Horban A., Nadler J., Clotet B., Karlsson A., Wohlfeiler M., Montana J.B., McHale M., Sullivan J., Ridgway C., Felstead S., Dunne M.W., van der Ryst E. und Mayer H., *Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection.* N. Engl. J. Med, 2008. 359(14): p. 1429-1441.
- [65] Katlama C., Haubrich R., Lalezari J., Lazzarin A., Madruga J.V., Molina J.M., Schechter M., Peeters M., Picchio G., Vingerhoets J., Woodfall B. und De Smedt G., *Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials.* AIDS, 2009. 23(17): p. 2289-2300.
- [66] Steigbigel R.T., Cooper D.A., Kumar P.N., Eron J.E., Schechter M., Markowitz M., Loutfy M.R., Lennox J.L., Gatell J.M., Rockstroh J.K., Katlama C., Yeni P., Lazzarin A., Clotet B., Zhao J., Chen J., Ryan

- D.M.,Rhodes R.R.,Killar J.A.,Gilde L.R.,Strohmaier K.M.,Meibohm A.R.,Miller M.D.,Hazuda D.J.,Nessly M.L.,DiNubile M.J.,Isaacs R.D.,Nguyen B.Y. und Teppler H., *Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection*. N. Engl. J. Med, 2008. 359(4): p. 339-354.
- [67] Cane P.A., *New developments in HIV drug resistance*. J. Antimicrob. Chemother, 2009. 64 Suppl 1: p. i37-i40.
- [68] Hicks C.B.,Cahn P.,Cooper D.A.,Walmsley S.L.,Katlama C.,Clotet B.,Lazzarin A.,Johnson M.A.,Neubacher D.,Mayers D. und Valdez H., *Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials*. Lancet, 2006. 368(9534): p. 466-475.
- [69] Wensing A.M.,van Maarseveen N.M. und Nijhuis M., *Fifteen years of HIV Protease Inhibitors: raising the barrier to resistance*. Antiviral Res, 2010. 85(1): p. 59-74.
- [70] Banhegyi D.,Katlama C.,da Cunha C.A.,Schneider S.,Rachlis A.,Workman C.,de Meyer S.,Vandevoorde A.,Van De Casteele T. und Tomaka F., *Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN*. Curr. HIV Res, 2012. 10(2): p. 171-181.
- [71] Westby M. und van der Ryst E., *CCR5 antagonists: host-targeted antivirals for the treatment of HIV infection*. Antivir. Chem. Chemother, 2005. 16(6): p. 339-354.
- [72] Braun P. und Wiesmann F., *Phenotypic assays for the determination of coreceptor tropism in HIV-1 infected individuals*. Eur. J. Med. Res, 2007. 12(9): p. 463-472.
- [73] Lengauer T.,Sander O.,Sierra S.,Thielen A. und Kaiser R., *Bioinformatics prediction of HIV coreceptor usage*. Nat. Biotechnol, 2007. 25(12): p. 1407-1410.
- [74] Sierra S.,Kaiser R.,Thielen A. und Lengauer T., *Genotypic coreceptor analysis*. Eur. J. Med. Res, 2007. 12(9): p. 453-462.
- [75] Deutsche AIDS-Gesellschaft: *Empfehlung zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs (2012)*. 2012, http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Anhang%20ART_LL%20Empfehlungen%20zur%20Bestimmung%20des%20HIV_1_Korezeptor_Gebrauchs.pdf, letzter Zugriff am 08.05.2014
- [76] Becky J.,Lewis M.,Simpson P.,Craig C.,Haddrick M.,Perros M. und Westby M. *CR5-tropic Resistance to Maraviroc Is Uncommon even among Patients on Functional Maraviroc Monotherapy or with Ongoing Low-level Replication*. in *16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*.
- [77] Tilton J.C.,Amrine-Madsen H.,Miamiadian J.L.,Kitrinis K.M.,Pfaff J.,Demarest J.F.,Ray N.,Jeffrey J.L.,Labranche C.C. und Doms R.W., *HIV Type 1 from a Patient with Baseline Resistance to CCR5 Antagonists Uses Drug-Bound Receptor for Entry*. AIDS Res. Hum. Retroviruses, 2010.
- [78] Pommier Y.,Johnson A.A. und Marchand C., *Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS*. Nat. Rev. Drug Discov, 2005. 4(3): p. 236-248.
- [79] Grinsztejn B.,Nguyen B.Y.,Katlama C.,Gatell J.M.,Lazzarin A.,Vittecoq D.,Gonzalez C.J.,Chen J.,Harvey C.M. und Isaacs R.D., *Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial*. Lancet, 2007. 369(9569): p. 1261-1269.
- [80] Cooper D.A.,Steigbigel R.T.,Gatell J.M.,Rockstroh J.K.,Katlama C.,Yeni P.,Lazzarin A.,Clotet B.,Kumar P.N.,Eron J.E.,Schechter M.,Markowitz M.,Loutfy M.R.,Lennox J.L.,Zhao J.,Chen J.,Ryan D.M.,Rhodes R.R.,Killar J.A.,Gilde L.R.,Strohmaier K.M.,Meibohm A.R.,Miller M.D.,Hazuda D.J.,Nessly M.L.,DiNubile M.J.,Isaacs R.D.,Teppler H. und Nguyen B.Y., *Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection*. N. Engl. J. Med, 2008. 359(4): p. 355-365.
- [81] Steigbigel R.T.,Cooper D.A.,Teppler H.,Eron J.J.,Gatell J.M.,Kumar P.N.,Rockstroh J.K.,Schechter M.,Katlama C.,Markowitz M.,Yeni P.,Loutfy M.R.,Lazzarin A.,Lennox J.L.,Clotet B.,Zhao J.,Wan H.,Rhodes R.R.,Strohmaier K.M.,Barnard R.J.,Isaacs R.D. und Nguyen B.Y., *Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials*. Clin. Infect. Dis, 2010. 50(4): p. 605-612.

- [82] Sax P. E., Wohl D., Yin M. T., Post F., DeJesus E., Saag M., Pozniak A., Thompson M., Podzamczar D., Molina J. M., Oka S., Koenig E., Trottier B., Andrade-Villanueva J., Crofoot G., Custodio J. M., Plummer A., Zhong L., Cao H., Martin H., Callebaut C., Cheng A. K., Fordyce M. W. und McCallister S., *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials*. Lancet, 2015. 385(9987): p. 2606-15.
- [83] Molina J. M., Lamarca A., Andrade-Villanueva J., Clotet B., Clumeck N., Liu Y. P., Zhong L., Margot N., Cheng A. K. und Chuck S. L., *Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study*. Lancet Infect Dis, 2012. 12(1): p. 27-35.
- [84] Hightower K. E., Wang R., Deanda F., Johns B. A., Weaver K., Shen Y., Tomberlin G. H., Carter H. L., 3rd, Broderick T., Sigethy S., Seki T., Kobayashi M. und Underwood M. R., *Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes*. Antimicrob Agents Chemother, 2011. 55(10): p. 4552-9.
- [85] Cahn P., Pozniak A. L., Mingrone H., Shuldyakov A., Brites C., Andrade-Villanueva J. F., Richmond G., Buendia C. B., Fourie J., Ramgopal M., Hagins D., Felizarta F., Madruga J., Reuter T., Newman T., Small C. B., Lombaard J., Grinsztejn B., Dorey D., Underwood M., Griffith S. und Min S., *Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study*. Lancet, 2013. 382(9893): p. 700-8.
- [86] Clotet B., Feinberg J., van Lunzen J., Khuong-Josses M. A., Antinori A., Dumitru I., Pokrovskiy V., Fehr J., Ortiz R., Saag M., Harris J., Brennan C., Fujiwara T. und Min S., *Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study*. Lancet, 2014. 383(9936): p. 2222-31.
- [87] Schiller D.S. und Youssef-Bessler M., *Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV*. Clin. Ther, 2009. 31(4): p. 692-704.
- [88] Cohen C. J., Andrade-Villanueva J., Clotet B., Fourie J., Johnson M. A., Ruxrungtham K., Wu H., Zorrilla C., Crauwels H., Rimsky L. T., Vanveggel S. und Boven K., *Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial*. Lancet, 2011. 378(9787): p. 229-37.
- [89] Molina J. M., Cahn P., Grinsztejn B., Lazzarin A., Mills A., Saag M., Supparatpinyo K., Walmsley S., Crauwels H., Rimsky L. T., Vanveggel S. und Boven K., *Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial*. Lancet, 2011. 378(9787): p. 238-46.
- [90] Palella F. J., Jr., Fisher M., Tebas P., Gazzard B., Ruane P., Van Lunzen J., Shambraw D., Flamm J., Ebrahimi R., Porter D., White K., Hindman J., Elbert E., De-Oertel S. und Fralich T., *Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants*. Aids, 2014. 28(3): p. 335-44.
- [91] Hoffmann C., *Substanzklassen, Medikamentenübersicht*, in HIV 2014/2015, Hoffmann C. und Rockstroh J. K. 2014, Medizin Fokus Verlag Hamburg, p. 69.
- [92] Lederman M.M., Miller V., Weller I. und Deeks S.G., *A new approach for 'deep salvage' trials in advanced HIV infection*. AIDS, 2007. 21(12): p. 1503-1506.
- [93] Yazdanpanah Y., Fagard C., Descamps D., Taburet A.M., Colin C., Roquebert B., Katlama C., Pialoux G., Jacomet C., Piketty C., Bollens D., Molina J.M. und Chene G., *High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial*. Clin. Infect. Dis, 2009. 49(9): p. 1441-1449.
- [94] Temesgen Z., Cainelli F., Poeschla E.M., Vlahakis S.A. und Vento S., *Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults*. Lancet Infect. Dis, 2006. 6(8): p. 496-507.

- [95] Schuurman R., Demeter L., Reichelderfer P., Tijnagel J., de Groot T. und Boucher C., *Worldwide evaluation of DNA sequencing approaches for identification of drug resistance mutations in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase*. J. Clin. Microbiol, 1999. 37(7): p. 2291-2296.
- [96] Taylor S., Jayasuriya A. und Smit E., *Using HIV resistance tests in clinical practice*. J. Antimicrob. Chemother, 2009. 64(2): p. 218-222.
- [97] Cingolani A., Antinori A., Rizzo M.G., Murri R., Ammassari A., Baldini F., Di Giambenedetto S., Cauda R. und de Luca A., *Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA)*. AIDS, 2002. 16(3): p. 369-379.
- [98] Little S.J., Holte S., Routy J.P., Daar E.S., Markowitz M., Collier A.C., Koup R.A., Mellors J.W., Connick E., Conway B., Kilby M., Wang L., Whitcomb J.M., Hellmann N.S. und Richman D.D., *Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV*. N. Engl. J. Med, 2002. 347(6): p. 385-394.
- [99] Violin M., Cozzi-Lepri A., Velleca R., Vincenti A., D'Elia S., Chiodo F., Ghinelli F., Bertoli A., d'Arminio Monforte A., Perno C.F., Moroni M. und Balotta C., *Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy*. AIDS, 2004. 18(2): p. 227-235.
- [100] Daar E.S., Kesler K.L., Wrin T., Petropoulo C.J., Bates M., Lail A., Hellmann N.S., Gomperts E. und Donfield S., *HIV-1 pol replication capacity predicts disease progression*. AIDS, 2005. 19(9): p. 871-877.
- [101] Martinez-Picado J., Savara A.V., Shi L., Sutton L. und D'Aquila R.T., *Fitness of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-selected single mutants*. Virology, 2000. 275(2): p. 318-322.
- [102] Quinones-Mateu M.E., Ball S.C., Marozsan A.J., Torre V.S., Albright J.L., Vanham G., van Der Groen G., Colebunders R.L. und Arts E.J., *A dual infection/competition assay shows a correlation between ex vivo human immunodeficiency virus type 1 fitness and disease progression*. J. Virol, 2000. 74(19): p. 9222-9233.
- [103] Eron J.J., Jr., Bartlett J.A., Santana J.L., Bellos N.C., Johnson J., Keller A., Kuritzkes D.R., St Clair M.H. und Johnson V.A., *Persistent antiretroviral activity of nucleoside analogues after prolonged zidovudine and lamivudine therapy as demonstrated by rapid loss of activity after discontinuation*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2004. 37(5): p. 1581-1583.
- [104] Marconi V., Bonhoeffer S., Paredes R., Lu J., Hoh R., Martin J.N., Deeks S.G. und Kuritzkes D.R., *Viral dynamics and in vivo fitness of HIV-1 in the presence and absence of enfuvirtide*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2008. 48(5): p. 572-576.
- [105] Sufka S.A., Ferrari G., Gryszowka V.E., Wrin T., Fiscus S.A., Tomaras G.D., Staats H.F., Patel D.D., Sempowski G.D., Hellmann N.S., Weinhold K.J. und Hicks C.B., *Prolonged CD4+ cell/virus load discordance during treatment with protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy: immune response and viral control*. J. Infect. Dis, 2003. 187(7): p. 1027-1037.
- [106] Gianotti N., Galli L., Boeri E., Maillard M., Serra G., Ratti D., Gallotta G., Vacchini D., Tremolada Y., Lazzarin A., Clementi M. und Castagna A., *In vivo dynamics of the K103N mutation following the withdrawal of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in Human Immunodeficiency Virus-infected patients*. New Microbiol, 2005. 28(4): p. 319-326.
- [107] Peeters M., Vingerhoets J., Tambuyzer L., Azijn H., Hill A., de Meyer S. und Picchio G., *Etravirine limits the emergence of darunavir and other protease inhibitor resistance-associated mutations in the DUET trials*. AIDS, 2010.
- [108] Haubrich R., JSchapiro J.M., Vingerhoets J., Nijs S. und Peeters M., *Combined darunavir and etravirine resistance analysis of the pooled DUET trials: when can we spare the other new classes?* in XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE 3-8 August.
- [109] Lanzafame M., Lattuada E. und Vento S., *Maraviroc and CD4+ cell count recovery in patients with virologic suppression and blunted CD4+ cell response*. AIDS, 2009. 23(7): p. 869.
- [110] Este J.A. und Cihlar T., *Current status and challenges of antiretroviral research and therapy*. Antiviral Res, 2010. 85(1): p. 25-33.

- [111] Deeks S.G., *Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 infection*. Lancet, 2003. 362(9400): p. 2002-2011.
- [112] Hill A.M., Cho M. und Mrus J.M., *The costs of full suppression of plasma HIV RNA in highly antiretroviral-experienced patients*. AIDS Rev, 2011. 13(1): p. 41-48.
- [113] Castillo Romera, I., Ais Larisgoitia A., Trovato Lopez A.N., Escudero Villaplana, V., Bellon Cano J.M. und Sanjurjo Saez M., *Indications for the use of next-generation antiretroviral drugs in current clinical practice*. Farm. Hosp, 2011. 35(1): p. 14-22.
- [114] Serrano Vicente M.C., Navarro Aznarez H., Carrera Lasfuentes P., Abad Sazatornil M.R., Horna Oreja O. und Rabanaque Hernandez M.J., *Safety and effectiveness of salvage therapy in HIV patients*. Farm. Hosp, 2012. 36(4): p. 187-193.
- [115] Yehia B.R., Fleishman J.A., Metlay J.P., Moore R.D. und Gebo K.A., *Sustained viral suppression in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy*. JAMA, 2012. 308(4): p. 339-342.
- [116] Boyd M.A. und Hill A.M., *Clinical management of treatment-experienced, HIV/AIDS patients in the combination antiretroviral therapy era*. Pharmacoeconomics, 2010. 28 Suppl 1: p. 17-34.
- [117] Gandhi R.T., Coombs R.W., Chan E.S., Bosch R.J., Zheng L., Margolis D.M., Read S., Kallungal B., Chang M., Goecker E.A., Wiegand A., Kearney M., Jacobson J.M., D'Aquila R., Lederman M.M., Mellors J.W. und Eron J.J., *No effect of raltegravir intensification on viral replication markers in the blood of HIV-1-infected patients receiving antiretroviral therapy*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2012. 59(3): p. 229-235.
- [118] Delaugerre C., Gallien S., Flandre P., Mathez D., Amarsy R., Ferret S., Timsit J., Molina J.M. und de Truchis P., *Impact of low-level viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients*. PLoS. One, 2012. 7(5): p. e36673.
- [119] Maggiolo F., Callegaro A., Cologni G., Bernardini C., Velenti D., Gregis G., Quinzan G., Soavi L., Iannotti N., Malfatto E. und Leone S., *Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2012. 60(5): p. 473-482.
- [120] Sarmiento-Castro R., Vasconcelos C., Aguas M.J., Marques R. und Oliveira J., *Virologic suppression in treatment-experienced patients after virologic rebound or failure of therapy*. Curr. Opin. HIV AIDS, 2011. 6 Suppl 1: p. S12-S20.
- [121] Garrido C., Soriano V. und de Mendoza C., *New therapeutic strategies for raltegravir*. J. Antimicrob. Chemother, 2010. 65(2): p. 218-223.
- [122] Westling K., Pettersson K., Kaldma A. und Naver L., *Rapid decline in HIV viral load when introducing raltegravir-containing antiretroviral treatment late in pregnancy*. AIDS Patient. Care STDS, 2012. 26(12): p. 714-717.
- [123] Markowitz M., Nguyen B.Y., Gotuzzo E., Mendo F., Ratanasuwan W., Kovacs C., Prada G., Morales-Ramirez J.O., Crumpacker C.S., Isaacs R.D., Gilde L.R., Wan H., Miller M.D., Wenning L.A. und Tepler H., *Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2007. 46(2): p. 125-133.
- [124] Markowitz M., Morales-Ramirez J.O., Nguyen B.Y., Kovacs C.M., Steigbigel R.T., Cooper D.A., Liporace R., Schwartz R., Isaacs R., Gilde L.R., Wenning L., Zhao J. und Tepler H., *Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals*. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2006. 43(5): p. 509-515.
- [125] Antoniou T., Smith G., Su D., Raboud J.M., Lee D., Kovacs C., Brunetta J., Fletcher D., Crouzat F. und Loutfy M., *Immunologic Effectiveness of Maraviroc- and Raltegravir-Containing Regimens (R+M+) versus Raltegravir-Based Regimens That Do Not Include Maraviroc (R+M-)*. J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care (Chic.), 2012. 11(3): p. 192-197.
- [126] Pichenot M., Deuffic-Burban S., Cuzin L. und Yazdanpanah Y., *Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials*. HIV Med, 2012. 13(3): p. 148-155.

- [127] Lazzarin A. *Maraviroc (MVC) increases CD4+ and CD8+ cells: long-term data from the MVC clinical development program.* in *Journal of the International AIDS Society* 2010 13(Suppl 4):O45.
- [128] Hardy W.D., Gulick R.M., Mayer H., Fatkenheuer G., Nelson M., Heera J., Rajcic N. und Goodrich J., *Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2.* *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr*, 2010. 55(5): p. 558-564.
- [129] Capetti A., Landonio S., Meraviglia P., Di Biagio A., Lo Caputo S., Sterrantino G., Ammassari A., Menzaghi B., Franzetti M., De Socio G.V., Pellicano G., Mazzotta E., Soria A., Meschiari M., Trezzi M., Sasset L., Celesia B.M., Zucchi P., Melzi S., Ricci E. und Rizzardini G., *96 Week follow-up of HIV-infected patients in rescue with raltegravir plus optimized backbone regimens: a multicentre Italian experience.* *PLoS. One*, 2012. 7(7): p. e39222.
- [130] Imaz A., del Saz S.V., Ribas M.A., Curran A., Caballero E., Falco V., Crespo M., Ocana I., Diaz M., de Gopegui E.R., Riera M. und Ribera E., *Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection.* *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr*, 2009. 52(3): p. 382-386.
- [131] Imaz A., Llibre J.M., Mora M., Mateo G., Camacho A., Blanco J.R., Curran A., Santos J.R., Caballero E., Bravo I., Gaya F., Domingo P., Rivero A., Falco V., Clotet B. und Ribera E., *Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals.* *J. Antimicrob. Chemother*, 2011. 66(2): p. 358-362.
- [132] Nozza S., Galli L., Visco F., Soria A., Canducci F., Salpietro S., Gianotti N., Bigoloni A., Torre L.D., Tambussi G., Lazzarin A. und Castagna A., *Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience.* *AIDS*, 2010. 24(6): p. 924-928.
- [133] Arribas J.R., Clumeck N., Nelson M., Hill A., van Delft Y. und Moecklinghoff C., *The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline.* *HIV Med*, 2012. 13(7): p. 398-405.
- [134] Blanco J., Casado J., Gonzalez-Cordon A., Martinez E., del Palacio M., Domingo P., Mallolas J., Mateo M., Perez Elias M., Perez I., Gutierrez M. und Gatell J., *Switching to an etravirine regimen in virologically suppressed patients with previous virological failures and presence of resistance mutations.* *Journal of the International AIDS Society*; Vol 15 Supplement 4, 2012.
- [135] Vispo E., Barreiro P., Maida I., Mena A., Blanco F., Rodriguez-Novoa S., Morello J., Jimenez-Nacher I., Gonzalez-Lahoz J. und Soriano V., *Simplification from protease inhibitors to once- or twice-daily raltegravir: the ODIS trial.* *HIV Clin. Trials*, 2010. 11(4): p. 197-204.
- [136] Eron J.J., Young B., Cooper D.A., Youle M., DeJesus E., Andrade-Villanueva J., Workman C., Zajdenverg R., Fatkenheuer G., Berger D.S., Kumar P.N., Rodgers A.J., Shaughnessy M.A., Walker M.L., Barnard R.J., Miller M.D., DiNubile M.J., Nguyen B.Y., Leavitt R., Xu X. und Sklar P., *Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials.* *Lancet*, 2010. 375(9712): p. 396-407.
- [137] Martinez E., Larrousse M., Llibre J.M., Gutierrez F., Saumoy M., Antela A., Knobel H., Murillas J., Berenguer J., Pich J., Perez I. und Gatell J.M., *Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study.* *AIDS*, 2010. 24(11): p. 1697-1707.
- [138] Llibre J.M., Buzon M.J., Massanella M., Esteve A., Dahl V., Puertas M.C., Domingo P., Gatell J.M., Larrousse M., Gutierrez M., Palmer S., Stevenson M., Blanco J., Martinez-Picado J. und Clotet B., *Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study.* *Antivir. Ther*, 2012. 17(2): p. 355-364.
- [139] Massanella M., Negredo E., Puig J., Puertas M.C., Buzon M.J., Perez-Alvarez N., Carrillo J., Clotet B., Martinez-Picado J. und Blanco J., *Raltegravir intensification shows differing effects on CD8 and CD4 T cells in HIV-infected HAART-suppressed individuals with poor CD4 T-cell recovery.* *AIDS*, 2012. 26(18): p. 2285-2293.
- [140] Negredo E., Massanella M., Puertas M.C., Buzon M.J., Puig J., Perez-Alvarez N., Perez-Santiago J., Bonjoch A., Molto J., Jou A., Echeverria P., Llibre J.M., Martinez-Picado J., Clotet B. und Blanco J., *Early but limited effects of raltegravir intensification on CD4 T cell reconstitution in HIV-infected*

- patients with an immunodiscordant response to antiretroviral therapy.* J. Antimicrob. Chemother, 2013.
- [141] Vallejo A.,Gutierrez C.,Hernandez-Novoa B.,Diaz L.,Madrid N.,Abad-Fernandez M.,Dronda F.,Perez-Elias M.J.,Zamora J.,Munoz E.,Munoz-Fernandez M.A. und Moreno S., *The effect of intensification with raltegravir on the HIV-1 reservoir of latently infected memory CD4 T cells in suppressed patients.* AIDS, 2012. 26(15): p. 1885-1894.
- [142] Cuzin L.,Trabelsi S.,Delobel P.,Barbuat C.,Reynes J.,Allavena C.,Peytavin G.,Ghosh J.,Lascoux-Combe C.,Psomas C.,Corbeau P. und Flandre P., *Maraviroc intensification of stable antiviral therapy in HIV-1-infected patients with poor immune restoration: MARIMUNO-ANRS 145 study.* J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2012. 61(5): p. 557-564.
- [143] Blanco J.,Guardo A.,Gonzalez-Cordon A.,Perez I.,Mallolas J.,Martinez E.,Arberas H.,Laguno M.,Martinez-Rebollart M.,Lonca M.,Gatell J. und Plana M., *Intensification with maraviroc in HIV-infected individuals (with or without liver cirrhosis) with a discordant CD4 response to cART.* Journal of the International AIDS Society; Vol 15 Supplement 4, 2012.
- [144] Wilkin T.J.,Lalama C.M.,McKinnon J.,Gandhi R.T.,Lin N.,Landay A.,Ribaud H.,Fox L.,Currier J.S.,Mellors J.W.,Gulick R. und Tenorio A.R., *A pilot trial of adding maraviroc to suppressive antiretroviral therapy for suboptimal CD4(+) T-cell recovery despite sustained virologic suppression: ACTG A5256.* J. Infect. Dis, 2012. 206(4): p. 534-542.
- [145] Engsig F.N.,Gerstoft J.,Kronborg G.,Larsen C.S.,Pedersen G.,Audelin A.M.,Jorgensen L.B. und Obel N., *Clinical, virological and immunological responses in Danish HIV patients receiving raltegravir as part of a salvage regimen.* Clin. Epidemiol, 2010. 2: p. 145-151.
- [146] Nozza S.,Galli L.,Bigoloni A.,Nicola G.,Pogliaghi M.,Cossarini F.,Salpietro S.,Galli A.,Della Torre L.,Tambussi G.,Lazzarin A. und Castagna A., *Durability and safety of a novel salvage therapy in R5-tropic HIV-infected patients: maraviroc, raltegravir, etravirine.* J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2011. 56(4): p. e113-e115.
- [147] Genebat M.,Ruiz-Mateos E.,Pulido I.,Gonzalez-Serna A.,Garcia-Perganeda A.,Mendez G.,Romero-Sanchez M.C.,Ferrando-Martinez S. und Leal M., *Long-term immunovirological effect and tolerability of a maraviroc-containing regimen in routine clinical practice.* Curr. HIV Res, 2010. 8(6): p. 482-486.
- [148] Espiau M.,Soler-Palacin P.,Paredes R.,Martin-Nalda A.,Bargallo E. und Figueras C., *Maraviroc intensification for suboptimal CD4(+) T cell response in a perinatally HIV-infected adolescent.* AIDS, 2011. 25(9): p. 1243-1244.
- [149] Malet I.,Fourati S.,Morand-Joubert L.,Flandre P.,Wirten M.,Haim-Boukobza S.,Sayon S.,Pattery T.,Simon A.,Katlama C.,Girard P.M.,Calvez V. und Marcelin A.G., *Risk factors for raltegravir resistance development in clinical practice.* J. Antimicrob. Chemother, 2012. 67(10): p. 2494-2500.
- [150] Trottier B.,Walmsley S.,Reynes J.,Pillero P.,O'Hearn M.,Nelson M.,Montaner J.,Lazzarin A.,Lalezari J.,Katlama C.,Henry K.,Cooper D.,Clotet B.,Arasteh K.,Delfraissy J.F.,Stellbrink H.J.,Lange J.,Kuritzkes D.,Eron J.J., Jr.,Cohen C.,Kinchelow T.,Bertasso A.,Labriola-Tompkins E.,Shikhman A.,Atkins B.,Bourdeau L.,Natale C.,Hughes F.,Chung J.,Guimaraes D.,Drobnes C.,Bader-Weder S.,Demasi R.,Smiley L. und Salgo M.P., *Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks.* J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2005. 40(4): p. 413-421.
- [151] Prasithsirikul W.,Hanvanich M.,Suwanagool S.,Ratanasuwan W.,Anekthananon T.,Techasathit W.,Supparatpinyo K. und Viphagool A., *Two-year safety and tolerability study of enfuvirtide use in salvage therapy of Thai HIV-1 experienced cases.* J. Med. Assoc. Thai, 2011. 94(3): p. 303-308.
- [152] Lu J.,Deeks S.G.,Hoh R.,Beatty G.,Kuritzkes B.A.,Martin J.N. und Kuritzkes D.R., *Rapid emergence of enfuvirtide resistance in HIV-1-infected patients: results of a clonal analysis.* J. Acquir. Immune. Defic. Syndr, 2006. 43(1): p. 60-64.
- [153] Towner W. *Pilot study of switching enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 positive patients well controlled on an enfuvirtide based regimen.* .: in AIDS 2008 - XVII International AIDS Conference: Abstract no. TUPE0115.
- [154] Talbot A. *Retrospective analysis of a switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and safety at 12 weeks in a Montreal Cohort.* .: in AIDS 2008 - XVII International AIDS Conference: Abstract no. TUPE0112.

- [155] Ruane P., Alas B., Ryan R., Perniciaro A. und Witek J., *A 48-week pilot study switching suppressed patients to darunavir/ritonavir and etravirine from enfuvirtide, protease inhibitor(s), and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor(s)*. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2010. 26(11): p. 1215-1219.
- [156] Santos J.R., Llibre J.M., Ferrer E., Domingo P., Imaz A., Molto J., Martin-Iguacel R., Caum C., Podzamczar D. und Clotet B., *Efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir in patients with virological suppression*. *HIV Clin. Trials*, 2009. 10(6): p. 432-438.
- [157] Gallien S., Braun J., Delaugerre C., Charreau I., Reynes J., Jeanblanc F., Verdon R., de Truchis P., May T., Madelaine-Chambrin I., Aboulker J.P. und Molina J.M., *Efficacy and safety of raltegravir in treatment-experienced HIV-1-infected patients switching from enfuvirtide-based regimens: 48 week results of the randomized EASIER ANRS 138 trial*. *J. Antimicrob. Chemother*, 2011. 66(9): p. 2099-2106.
- [158] Kakuda T.N., Scholler-Gyure M. und Hoetelmans R.M., *Clinical perspective on antiretroviral drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine*. *Antivir. Ther*, 2010. 15(6): p. 817-829.
- [159] Eron J.J., Cooper D.A., Steigbigel R.T., Clotet B., Gatell J.M., Kumar P.N., Rockstroh J.K., Schechter M., Markowitz M., Yeni P., Loutfy M.R., Lazzarin A., Lennox J.L., Strohmaier K.M., Wan H., Barnard R.J., Nguyen B.Y. und Tepler H., *Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials*. *Lancet Infect. Dis*, 2013. 13(7): p. 587-596.
- [160] Arasteh K., Yeni P., Pozniak A., Grinsztejn B., Jayaweera D., Roberts A., Hoy J., de Meyer S., Vangeneugden T. und Tomaka F., *Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96*. *Antivir. Ther*, 2009. 14(6): p. 859-864.
- [161] Girard P.M., Campbell T.B., Grinsztejn B., Hartikainen J., Rachline A., Nijs S. und Witek J., *Pooled week 96 results of the phase III DUET-1 and DUET-2 trials of etravirine: further analysis of adverse events and laboratory abnormalities of special interest*. *HIV Med*, 2012. 13(7): p. 427-435.
- [162] C. De Mendoza, Rodriguez C., Garcia F., Eiros J.M., Ruiz L., Caballero E., Aguilera A., Leiva P., Colomina J., Gutierrez F., del Romero J., Agüero J. und Soriano V., *Prevalence of X4 tropic viruses in patients recently infected with HIV-1 and lack of association with transmission of drug resistance*. *J. Antimicrob. Chemother*, 2007. 59(4): p. 698-704.
- [163] Vandekerckhove L., Verhofstede C. und Vogelaers D., *Maraviroc: integration of a new antiretroviral drug class into clinical practice*. *J. Antimicrob. Chemother*, 2008. 61(6): p. 1187-1190.
- [164] Whitcomb J.M., Huang W., Fransen S., Limoli K., Toma J., Wrin T., Chappey C., Kiss L.D., Paxinos E.E. und Petropoulos C.J., *Development and characterization of a novel single-cycle recombinant-virus assay to determine human immunodeficiency virus type 1 coreceptor tropism*. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2007. 51(2): p. 566-575.
- [165] Poveda E., Briz V., Quinones-Mateu M. und Soriano V., *HIV tropism: diagnostic tools and implications for disease progression and treatment with entry inhibitors*. *AIDS*, 2006. 20(10): p. 1359-1367.
- [166] Poveda E., Seclen E., Gonzalez Mdel M., Garcia F., Chueca N., Aguilera A., Rodriguez J.J., Gonzalez-Lahoz J. und Soriano V., *Design and validation of new genotypic tools for easy and reliable estimation of HIV tropism before using CCR5 antagonists*. *J. Antimicrob. Chemother*, 2009. 63(5): p. 1006-1010.
- [167] Recordon-Pinson P., Soulie C., Flandre P., Descamps D., Lazrek M., Charpentier C., Montes B., Trabaud M.A., Cottalorda J., Schneider V., Morand-Joubert L., Tamalet C., Desbois D., Mace M., Ferre V., Vabret A., Ruffault A., Pallier C., Raymond S., Izopet J., Reynes J., Marcelin A.G. und Masquelier B., *Evaluation of the genotypic prediction of HIV-1 coreceptor use versus a phenotypic assay and correlation with the virological response to maraviroc: the ANRS GenoTropism study*. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2010. 54(8): p. 3335-3340.
- [168] Sierra S., Thielen A., Jensen B., Esser S., Fatkenheuer G. und Lengauer T., *Tropism determination and clinical outcome of 49 patients from the AREVIR cohort under MVC treatment*. In: *12th European AIDS Conference (EACS), Cologne, Germany; 2009. p. 47.*

- [169] Stucki H., Vidal V., Hamy F., Klimkait T. und Wagner S. *HIV tropism testing using sequence and structure information of the V3 loop; in: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention;*
- [170] Jensen M.A., Coetzer M., van 't Wout A.B., Morris L. und Mullins J.I., *A reliable phenotype predictor for human immunodeficiency virus type 1 subtype C based on envelope V3 sequences.* J. Virol, 2006. 80(10): p. 4698-4704.
- [171] Pillai S., Good B., Richman D. und Corbeil J., *A new perspective on V3 phenotype prediction.* AIDS Res. Hum. Retroviruses, 2003. 19(2): p. 145-149.
- [172] Resch W., Hoffman N. und Swanstrom R., *Improved success of phenotype prediction of the human immunodeficiency virus type 1 from envelope variable loop 3 sequence using neural networks.* Virology, 2001. 288(1): p. 51-62.
- [173] Sing T., Low A.J., Beerwinkel N., Sander O., Cheung P.K., Domingues F.S., Buch J., Daumer M., Kaiser R., Lengauer T. und Harrigan P.R., *Predicting HIV coreceptor usage on the basis of genetic and clinical covariates.* Antivir. Ther, 2007. 12(7): p. 1097-1106.
- [174] Delobel P., Cazabat M., Saliou A., Loiseau C., Coassin L., Raymond S., Requena M., Marchou B., Massip P. und Izopet J., *Primary resistance of CCR5-tropic HIV-1 to maraviroc cannot be predicted by the V3 sequence.* J. Antimicrob. Chemother, 2013.
- [175] Cabral G.B., Ferreira J.L., Coelho L.P., Fonsi M., Estevam D.L., Cavalcanti J.S. und Brigido L.F., *Concordance of HIV type 1 tropism phenotype to predictions using web-based analysis of V3 sequences: composite algorithms may be needed to properly assess viral tropism.* AIDS Res. Hum. Retroviruses, 2012. 28(7): p. 734-738.
- [176] Symons J., van Lelyveld S.F., Hoepelman A.I., van Ham P.M., de Jong D., Wensing A.M. und Nijhuis M., *Maraviroc is able to inhibit dual-R5 viruses in a dual/mixed HIV-1-infected patient.* J. Antimicrob. Chemother, 2011. 66(4): p. 890-895.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Reuter für die Bereitstellung des Themas, die hervorragende wissenschaftliche Betreuung und die angenehme Atmosphäre bedanken. Insbesondere bin ich für die jederzeit rasche Verfügbarkeit bei Fragen oder Problemen sehr dankbar.

Zusätzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Jensen und Herrn Dr. Winzer und dem Team der MX-1 Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf für die Unterstützung während der Datenerfassung bedanken.

Mein weiterer Dank geht an das Team von Herrn Dr. Kaiser aus dem Institut für Virologie der Universität Köln für die Bereitstellung der Daten in Bezug auf die Resistenz- und Tropismusbestimmungen sowie den Cumulative Sensitivity Score.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, meiner Ehefrau Karen und meinen Freunden für die Unterstützung und Geduld während des Studiums und bei der Erstellung dieser Arbeit ganz herzlich bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

27.11.2016, Philipp Braken