

ROBERT KOCH INSTITUT



Originally published as:

J. Brunner, U. Seybold, B. Günsenheimer-Bartmeyer, O. Hamouda, J. R. Bogner, und ClinSurv-Studiengemeinschaft.
Langfristig wirksame Zweit-Therapie der HIV-Infektion bei Klassenwechsel nach virologischem Versagen unter Protease-Inhibitoren
Long-term efficacy of second-line treatment of HIV infection after class change following virological failure on protease inhibitor-based therapy
(2010) Deutsche Medizinische Wochenschrift, 135 (23), pp. 1166-1170.

DOI: 10.1055/s-0030-1255124

This is an author manuscript.

The definitive version is available at: <http://www.thieme.de/connect/de>

Langfristig wirksame Zweit-Therapie der HIV-Infektion bei Klassenwechsel nach virologischem Versagen unter Protease-Inhibitoren

Long-term efficacy of second-line treatment of HIV infection after class change following virological failure on protease inhibitor-based therapy

J. Brunner^{1*}, U. Seybold^{1*}, B. Gunsenheimer-Bartmeyer², O. Hamouda², J. R. Bogner¹, und ClinSurv-Studiengemeinschaft (*gleichwertiger Beitrag)

¹Infektionsabteilung, Medizinische Poliklinik - Campus Innenstadt, Klinikum der Universität, Ludwig-Maximilians Universität München

²Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet HIV/AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen, Robert-Koch-Institut, Berlin

Zusammenfassung

Hintergrund: Während für die Initialtherapie der HIV-Infektion evidenzbasierte Empfehlungen für die Auswahl der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) bestehen, existieren zur Zweit-Therapie nach erstem virologischem Versagen keine vergleichenden Studien zur Langzeiteffektivität verschiedener Therapiekombinationen. Ziel dieser Studie war die Analyse unterschiedlicher Strategien für die Zweit-Therapie nach virologischem Versagen einer initialen Protease-Inhibitor-basierten Therapie, spezifisch der Vergleich zwischen dem Wechsel zu einem anderen Protease-Inhibitor (PI) und dem Klassenwechsel auf einen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI).

Patienten und Methodik: Patienten des Projektes „Klinische Surveillance der HIV-Krankheit“ (ClinSurv) des Robert-Koch-Instituts wurden in eine retrospektiv ausgewertete Kohortenstudie (1999 bis 2008) eingeschlossen. Für 157 von 14 377 Patienten der ClinSurv-Kohorte war ein Therapiewechsel nach virologischem Versagen der Erst-Therapie über mindestens 3 Monate dokumentiert. 84 der 157 Patienten (54 %) hatten eine PI-basierte Erst-Therapie. 51 der 84 Patienten (61 %) wechselten auf einen anderen PI (Gruppe 1) und 33 (39 %) auf einen NNRTI (Gruppe 2). Analysiert wurden die Zeit nach Therapiewechsel bis zur Viruslastsenkung unter die Nachweisgrenze, die Dauer der erfolgreichen Zweit-Therapie und die Wahrscheinlichkeit für virologisches Versagen unter Zweit-Therapie.

Ergebnisse: Die mediane Zeit bis zum virologischen Erfolg war mit 88 Tagen in Gruppe 1 und 57 Tagen in Gruppe 2 nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,16$). Nach > 3000 Tagen waren in Gruppe 2 mit Klassenwechsel auf NNRTI noch > 50 % der Patienten erfolgreich behandelt, das Risiko eines virologischen Versagens damit deutlich niedriger als in der Gruppe 1 mit Wechsel innerhalb der PI, wo die mediane Zweit-Therapie-Dauer lediglich 581 Tage betrug. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse war keine der untersuchten Kovariaten ein signifikanter Prädiktor der Dauer der Zweit-Therapie oder ein Störfaktor. Es ergab sich für die Gruppe 1, die innerhalb der PI wechselte, ein > 2-faches Risiko, während der Beobachtungszeit ein virologisches Versagen zu erleiden (HR = 2,3; 95 %CI 1,1 - 4,9; $p = 0,03$).

Folgerung: Nach virologischem Versagen einer PI-basierten Erst-Therapie hat ein Klassenwechsel von PI auf NNRTI Vorteile bezüglich der langfristigen Wirksamkeit der Zweit-Therapie.

Einleitung

Dank zahlreicher randomisierter Studien können klare evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur Initialtherapie der HIV-Infektion gegeben werden [4]. Die hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie (HAART bzw. cART), bestehend aus zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit einer dritten Substanz aus einer weiteren Substanz-Klasse, üblicherweise entweder einem Protease-Inhibitor (PI) oder einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), gilt seit 1996 als Therapiestandard für die Initialtherapie [4]. Hierbei werden PIs und NNRTIs als gleichwertige Medikamentenklassen angesehen [4]. Trotz sehr guten Ansprechens der Initialtherapie kommt es häufig im Verlauf zu virologischem Versagen, so dass ein Therapiewechsel notwendig wird. Die europäischen Therapierichtlinien geben zur Auswahl der Zweit-cART keine eindeutigen Empfehlungen [4]. Ein neues Regime nach virologischem Versagen sollte laut Europäischer Leitlinie zur antiretroviralen Therapie sowohl einen geboosterten Protease-Inhibitor als auch eine Substanz einer neuen Klasse beinhalten [4]. Trotz der Entwicklung neuer Medikamentenklassen wie CCR5-Antagonisten (z. B. Maraviroc) und Integrase-Inhibitoren (z. B. Raltegravir) überwiegen derzeit auch in der Zweit-Therapie noch Kombinationen aus NRTI mit NNRTI oder PI. Somit ist nur nach NNRTI-basierter Initialtherapie die Folgetherapie bei Verwendung der klassischen Medikamente eindeutig: Entsprechend der Leitlinien wird der Klassenwechsel und damit die Verwendung von geboosterten PI empfohlen. Grund hierfür ist die praktisch vollständige Kreuzresistenz von HIV gegenüber Nevirapin und Efavirenz [1][14], beides NNRTI der ersten Generation. Nach initialer PI-basierter Therapie kann hingegen sowohl auf einen anderen geboosterten PI umgestellt werden als auch ein Klassenwechsel zu einem NNRTI durchgeführt werden. Welche der Umstellungen zu besseren Langzeit-Ergebnissen führt, wurde bisher nicht untersucht. Da randomisierte Studien zur HIV-Zweit-cART aus finanziellen und zeitlichen Gründen in naher Zukunft nicht zu erwarten sind, wurden die beiden Strategien in dieser retrospektiven Beobachtungsstudie mittels Daten aus der ClinSurv-Kohorte untersucht.

Patienten und Methodik

Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität bestätigte, dass für diese retrospektive Analyse anonymisierter Daten kein Ethikvotum erforderlich ist.

In der ClinSurv-Kohorte des Robert-Koch-Instituts werden seit 1999 anonymisiert demographische Informationen sowie HIV-assoziierte und AIDS-definierende Erkrankungen, verschiedene Laborparameter, Angaben zur antiretroviralen Erst- und Zweit-Therapie, Therapiewechsel und Therapiepausen aus 11 HIV-Behandlungszentren Deutschlands gesammelt. Zwischen Januar 1999 und Dezember 2008 wurden Daten von insgesamt 14 377 Patienten registriert. Für die vorliegende Studie wurden aus diesem Grundkollektiv alle Patienten mit folgenden Einschlusskriterien ausgewählt: 1. Primär erfolgreiche PI-basierte HAART als Erst-Therapie, d. h. 180 Tage nach Therapiebeginn liegt die Viruslast unterhalb von 50 HIV-RNA-Kopien/ml. 2. Virologisches Versagen unter Erst-Therapie, definiert als zwei aufeinander folgende Werte innerhalb von 180 Tagen > 50 HIV-RNA-Kopien/ml bzw. ein Wert > 500 HIV-RNA-Kopien/ml. 3. Bei virologischem Versagen Wechsel auf einen PI oder einen NNRTI, der im Erst-Regime nicht verwendet wurde. 4. Beobachtungszeit nach Therapiewechsel mindestens 3 Monate.

Bei 157 der 14 377 Patienten der ClinSurv-Kohorte wurde aufgrund eines virologischen Versagens nach initial erfolgreicher Erst-Therapie auf eine Zweit-Therapie gewechselt, und sie wurden mindestens über 3 Monate nach Wechsel beobachtet. Bei 73 Patienten (46 %) erfolgte der Wechsel von einem NNRTI-Erst-Regime auf eine PI-Zweit-Therapie. Die restlichen 84 (54 %) wechselten von einer PI-basierter Erst-Therapie auf eine Zweit-Therapie mit einem anderen PI oder einem NNRTI und wurden somit in die statistische Analyse eingeschlossen (Abb.[1]).

Um die Effektivität und Langzeitwirksamkeit (Durabilität) der Zweit-Therapie nach PI-basierter Erst-Therapie beurteilen zu können, wurden folgende Therapiegruppen definiert. Gruppe 1: initial PI-basierte Therapie, für die Zweit-Therapie Wechsel auf einen anderen PI; Gruppe 2: initial PI-basierte Therapie, für die Zweit-Therapie Wechsel zu NNRTI. Als primärer Endpunkt galt das erneute virologische Versagen nach o. g. Definitionen. Die mediane Dauer bis zur Virussuppression nach Therapiewechsel und die Häufigkeit des primären Endpunkts während der Beobachtungszeit wurden

ermittelt. Desweiteren wurde anhand einer Kaplan-Meier-Analyse die Dauer bis zum Erreichen des primären Endpunkts unter Berücksichtigung von Zensierungen berechnet.

Zur Kontrolle möglicher Störfaktoren des Zusammenhangs von Therapiegruppe und Durabilität wurde durch eine multivariate Cox-Regressionsanalyse der Einfluss der Therapiegruppe auf das Risiko des virologischen Versagens unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer relevanter Kovariaten untersucht. In das Modell wurden Alter, Geschlecht, Vorkommen von Virämie im Erst-Regime, Dauer der Virämie vor Therapiewechsel sowie Höhe der CD4-Zellzahl und Viruslast bei Therapiebeginn und bei Wechsel als Kovariaten für die Cox-Regressionsanalyse integriert. Therapiebeginn war definiert als die erste Therapie, die länger als 14 Tage durchgeführt wurde. Die Ergebnisse wurden im Anschluss mit einer strengeren Definition des erneuten virologischen Versagens, nämlich als Anstieg der Viruslast auf zwei aufeinander folgende Werte von > 200 HIV-RNA-Kopien/ml oder einen einmaligen Wert von > 1000 HIV-RNA-Kopien/ml überprüft.

Die statistische Analyse erfolgte anhand der Intent-to-treat-Methode, das heißt die Patienten wurde unter der Gruppe weitergeführt, in der sie aufgrund der initialen Therapie eingeteilt wurde, auch wenn es zwischenzeitlich bei unterdrückter Viruslast zu Substanz- oder Klassenwechseln kam. Für den Vergleich der Mediane der Laborparameter wurde der Kruskal-Wallis-H-Test und für den Vergleich der Häufigkeiten des Therapieversagens der Chi-Quadrat-Test verwendet. Der Vergleich der Therapiegruppen anhand der Kaplan-Meier-Analyse erfolgte durch den Log-Rank-Test. Für alle Analysen galt das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$. Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS® 16.0 (SPSS GmbH, München) und SAS 9.2 (SAS, Heidelberg).

Ergebnisse

Von den 84 analysierten Patienten mit PI-Versagen wechselten 51 (61 %) auf einen anderen PI (Gruppe 1), hiervon verwendeten 46 Patienten (90 %) zur Zweit-Therapie einen Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitor. 33 Patienten (39 %) wechselten von PI auf NNRTI (Gruppe 2). 33 der Patienten (39 %) kamen nicht aus Deutschland, hiervon stammte die Mehrheit von 20 Patienten (61 %) aus so genannten Hoch-Prävalenz-Ländern [6]. 79 % der Patienten waren männlich, das mediane Alter betrug 40 Jahre. Die demographischen Charakteristika der beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar (Tab. [1]).

Die Höhe der Viruslast und der CD4-Zellzahlen war zu allen Zeitpunkten in beiden Gruppen vergleichbar. Zu Beginn der Erst-Therapie lag die mediane Viruslast in Gruppe 1 bei 5,02 und in Gruppe 2 bei 4,76 log₁₀ HIV-RNA-Kopien/ml ($p = 0,38$). Die CD4-Zellzahlen lagen bei Beginn der Erst-Therapie in Gruppe 1 bei 184 Zellen/ μ l und in Gruppe 2 bei 259 Zellen/ μ l ($p = 0,39$). Bei Versagen des Erst-Regimes lag die maximale Viruslast in Gruppe 1 bei 3,90 log₁₀ Kopien/ml und in Gruppe 2 bei 3,70 log₁₀ Kopien/ml ($p = 0,28$). Die CD4-Zellzahlen waren ebenfalls vergleichbar ($p = 0,75$) (Tab. [1]).

Nach Therapiewechsel aufgrund virologischen Versagens sank die Viruslast bei 87 % ($n = 73$) aller Patienten innerhalb von 180 Tagen unter die Nachweisgrenze von 50 HIV-RNA-Kopien/ml. Die mediane Zeit bis zum virologischen Erfolg lag in Gruppe 1 bei 88 Tagen (58 - 146 Tage) und in Gruppe 2 bei 57 Tagen (29 - 150 Tage) ($p = 0,16$). In Gruppe 1 blieb die Viruslast bei 27 von 51 Patienten (53 %) während der im Median 692 Tage (Spanne 248 - 1406) dauernden Gesamtbeobachtungszeit unter der Nachweisgrenze, in Gruppe 2 hatten hingegen 23 der 33 Patienten (70 %) ein erfolgreiches Zweit-Regime, überdies bei einer signifikant längeren medianen Beobachtungszeit von 1080 Tagen (Spanne 753 - 1229). Daraus ergibt sich nach primärem PI-Versagen die Überlegenheit einer NNRTI-Zweit-Therapie bzgl. virologischer Effektivität in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb.[2]): In Gruppe 2 war das Risiko eines virologischen Versagens deutlich niedriger als in Gruppe 1. Bereits zu Woche 48 lag es in Gruppe 1 bei 42 %, in Gruppe 2 lediglich bei 18 %. In Gruppe 1 lief das Zweit-Regime im Median erfolgreich über 581 Tage (1,6 Jahre). In Gruppe 2 waren im Dezember 2008 nach über 3000 Tagen (8 Jahre) noch mehr als die Hälfte der Patienten auf einer erfolgreichen Zweit-Therapie, weswegen ein Median hier nicht berechnet werden konnte. Die Überlegenheit von Gruppe 2 in der Kaplan-Meier-Analyse war statistisch signifikant (log-rank Test $p = 0,02$).

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zur Identifikation möglicher Störfaktoren zeigten alle untersuchten Kovariaten weder einen signifikanten Einfluss auf das Risiko des virologischen Versagens, noch beeinflussten sie die Assoziation zwischen Therapiegruppe und virologischem Versagen. Daher enthielt das endgültige Modell neben der Therapiegruppe keine weiteren Kovariaten. Es ergab sich für Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 ein mehr als zweifaches Risiko für virologisches Versagen (HR = 2,3; 95 %CI 1,1 - 4,9; p = 0,03). Die Überlegenheit der Gruppe mit Klassenwechsel bestätigte sich bei modifizierter Definition des virologischen Versagens als ein Anstieg auf Werte > 200 HIV-RNA-Kopien/ml (HR = 2,5; 95 %CI 1,2 - 5,5; p = 0,02).

Diskussion

Bei deutschlandweit 64 000 - 70 000 HIV-Infizierten [12] und einem Anteil von 1 % bis ca. 30 % der Patienten, für die in neueren klinischen Studien innerhalb von 48 Wochen ein virologisches Versagen beschrieben ist [9][10][11][13][15], erscheint eine klare evidenzbasierte Empfehlung bezüglich des Folgeregimes dringend notwendig. Die Auswertung im Rahmen der deutschen ClinSurv-Kohorte dokumentierter Zweit-Therapien nach primärem PI-Versagen zeigt die Überlegenheit eines Klassenwechsels auf einen NNRTI im Vergleich zum Wechsel auf einen anderen PI: nach 48 Wochen kam es bei 18% der Patienten in der NNRTI-Gruppe, aber bei 42% in der PI-Gruppe zum virologischen Versagen. Die mediane Dauer der erfolgreichen Zweit-Therapie war mit NNRTIs > 8 Jahre, mit PIs 1,6 Jahre.

Die meisten Studien zur Zweit-Therapie nach virologischem Versagen der Erst-Therapie betrachten verschiedene Medikamente einer Substanzklasse, vergleichen diese aber nicht mit Substanzen anderer Klassen. Losina et al. [8] zeigen in einer Metaanalyse solcher Studien zu einzelnen Substanzen eine leichte Überlegenheit des Klassenwechsels von einer PI-basierten Erst-Therapie auf eine NNRTI-Zweit-Therapie. Der Anteil der Patienten mit virologischem Erfolg, die auf einen NNRTI wechselten, war hier mit 39 % nach 24 Wochen etwas höher als das virologische Ansprechen von 27 % bei Wechsel innerhalb der PI [8]. Das deutlich schlechtere Ansprechen im Vergleich zu unseren Ergebnissen ist auf den Einschluss von Patienten nach mehrfachen versagenden Therapiekombinationen in die Metaanalyse zurückzuführen. Unsere Ergebnisse bestätigen mit einem sehr viel größeren Unterschied zwischen beiden Therapiestrategien die in dieser Metaanalyse zeigte Überlegenheit von Klassenwechseln.

Andere Studien, u. a. die prospektive, randomisierte Doppelblindstudie ACTG 5142 zeigten, dass NNRTIs im Erst-Regime im Vergleich zu PIs möglicherweise eine höhere virologische Suppressionspotenz haben [11]. Außerdem sind sie im Vergleich zu Protease-Inhibitoren im Allgemeinen besser verträglich, wodurch die Ursache von Therapieversagen seltener mit Adhärenzproblemen zu erklären ist [2]. Es liegt nahe, dass diese Vorteile von NNRTI auch für die Zweit-Therapie bestehen bleiben und somit zur Überlegenheit der NNRTI-Zweit-Therapie führen könnten. Bei Argumenten für NNRTIs sowohl als Erst-Therapie als auch als Zweit-Therapie wäre eine Therapiesequenz mit zwei aufeinander folgenden NNRTIs theoretisch denkbar. Mit den Erstgenerations-NNRTIs Efavirenz und Nevirapin ist ein solcher Ansatz jedoch nicht sinnvoll, da eine fast vollständige Kreuzresistenz zwischen beiden besteht. Es existieren auch keine belastbaren Studiendaten, die für den Einsatz neuer NNRTIs wie Etravirin als Zweit-Therapie nach Versagen von Nevirapin oder Efavirenz [5] sprechen, auch der potentielle Vorteil eines Klassenwechsels wäre hier nicht gegeben. Neben Erkenntnissen, die zur Planung zukünftiger Studien hilfreich sein können, stellen unsere Studienergebnisse vor allem wertvolle Informationen für das alltägliche Therapiemanagement dar, da die PI-basierte Erst-Therapie in Deutschland in etwa die Hälfte aller Initialregime darstellt [7].

Eine Limitation des Studiendesigns der retrospektiven Datenbankanalyse sind die unterschiedliche Frequenz der Datenerhebung und fehlende Daten. Dies führt dazu, dass bei Patienten mit größeren Zeitabständen zwischen den Laborerhebungen zeitweilige Viruslastanstiege möglicherweise nicht erfasst werden, während bei Patienten mit engeren Zeitabständen diese Viruslastanstiege als Versagen gewertet werden. Da aber in der überlegenen Gruppe 2 (Umstellung von PI auf NNRTI) die Zeitintervalle zwischen den Messungen am kürzesten sind, ist anzunehmen, dass sich bei gleichfrequenten Messungen der Unterschied zwischen den Gruppen eher vergrößern würde.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die mögliche Inhomogenität der Therapiegruppen bezüglich Störvariablen. Die Bestätigung der Ergebnisse in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse unterstreicht allerdings die Robustheit der Ergebnisse. Da unbekannte Störgrößen vorliegen könnten, wäre eine randomisierte klinische Studie natürlich wünschenswert. In Anbetracht der Tatsache, dass eine solche in absehbarer Zeit nicht realistisch ist, ist es notwendig, auch basierend auf retrospektiven Datenanalysen Therapieentscheidungen zu fällen [3]. Insbesondere eignet sich das Studiendesign mit einer medianen Beobachtungsdauer des Zweit-Regimes von 2,4 Jahren zur Erfassung von Langzeitergebnissen, die in prospektiven klinischen Studien häufig nicht untersucht werden können. Desweiteren bilden die Patienten dieser Studie die reale Situation besser ab, in der Adhärenzprobleme, Unverträglichkeiten, Lebensgewohnheiten etc. die Therapie mit beeinflussen.

Erstaunen mag auf den ersten Blick die relativ geringe Gruppengröße der hier untersuchten Datensätze aus der ClinSurv Kohorte. Bei einer Kohortengröße von 14 377 Patienten ist selbstverständlich von einer viel höheren Anzahl von Patienten mit Therapieversagen nach Erst-Therapie auszugehen. Allerdings wurden für die vorliegende Auswertung sehr strenge Regeln bezüglich der Datenvollständigkeit und Einschlusskriterien gesetzt. Deshalb ist die Zahl der eingeschlossenen Datensätze stark reduziert. Allerdings ist nicht davon auszugehen, dass die Einschlusskriterien einen Selektionseffekt erzeugen und dadurch Einfluss auf das Ergebnis nehmen.

Anhand einer großen HIV-Kohorte konnte hier gezeigt werden, dass nach PI-basierter Erst-Therapie ein Klassenwechsel auf NNRTIs häufiger zu einer langfristig erfolgreichen Zweit-Therapie führt als der Wechsel zu einem anderen PI. Nach über 8 Jahren wurden noch 66 % der Patienten erfolgreich virologisch behandelt. Die Dauer der Zweit-Therapie bei Patienten, die innerhalb der Protease-Inhibitoren wechselten, betrug hingegen im Median nur 1,6 Jahre. Das Ergebnis der deutlichen Überlegenheit von Klassenwechseln legt nahe, bei virologischem Versagen einer PI-basierter Erst-Therapie bevorzugt auf einen NNRTI zu wechseln.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Die Zweit-Therapie einer HIV-Infektion nach Protease-Inhibitor(PI)-basierter Initialtherapie geht mit guten Langzeitergebnissen einher.
- Bei virologischem Versagen einer PI-basierten Erst-Therapie sollte bevorzugt auf einen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) gewechselt werden.

ClinSurv Studiengemeinschaft

Teilnehmende Studienzentren:

Berlin: PD Dr. K. Arastéh, D. Hampf: Auguste-Viktoria-Klinikum; Dr. F. Bergmann, M. Warncke: Charité Campus Virchow; *Bochum:* Prof. Dr. N. Brockmeyer, N. Mühlbacher: Ruhr Universität Bochum; *Bonn:* Prof. Dr. J. Rockstroh, Dr. J. Wasmuth, S. Hass: Universitätsklinikum Bonn; *Düsseldorf:* PD Dr. S. Reuter, L. Rollmann: Universitätsklinik Düsseldorf; *Essen:* Dr. S. Esser, P. Schenk-Westkamp: Universitätsklinikum Essen; *Hamburg:* Prof. Dr. A. Plettenberg, T. Lorenzen, I. Walther: ifi; Drs. A. Adam/L. Weitner/K. Schewe, H. Goey, Drs. S. Fenske/T. Buhk/HJ. Stellbrink, PD Dr. C. Hoffmann: IPM Studycenter; PD. Dr. J. van Lunzen, K. Wassmus; Universitätsklinikum Eppendorf; *Hannover:* Prof. Dr. M. Stoll, S. Gerschmann: Medizinische Hochschule Hannover; *Kiel:* Prof. Dr. H. Horst, S. Trautmann: Universitätsklinikum Schleswig Holstein W Campus Kiel; *Köln:* Prof. Dr. G. Fätkenheuer, T. Kümmerle, D. Gillor: Universitätsklinik Köln; *München:* Prof. Dr. J. Bogner, B. Sonntag: Universitätsklinikum München; *Regensburg:* Prof. Dr. B. Salzberger: Universitätsklinik Regensburg; *Rostock:* Dr. C. Fritzsche; Universitätsklinik Rostock

Cohort leader: Dr. O. Hamouda, Robert-Koch-Institut, Berlin

Cohort manager: A. Kühne, C. Kollan, Robert-Koch-Institut, Berlin

Danksagung

Besonderer Dank gebührt Herrn C. Kollan für die Identifizierung und Aufbereitung der Datensätze, die die statistische Auswertung ermöglicht hat.

Autorenerklärung

Die ClinSurv Studiengemeinschaft wird in erster Linie vom Robert-Koch-Institut finanziert und ist außerdem durch eine Förderung des Deutschen Ministeriums für Bildung und Forschung (2003 - 2005) und des Deutschen Gesundheitsministeriums (1999) unterstützt. U. S. hat Honorare von Abbott, BMS, Gilead, GSK, Tibotec sowie Reise-/Kongresskostenübernahme durch Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, Pfizer, Tibotec erhalten. J.R. B. hat Vortragshonorare von Gilead, Abbott, MSD, Pfizer, Roche und Tibotec erhalten. Die übrigen Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkte in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielen oder die Konkurrenzprodukte vertreiben. - Diese Publikation ist Teil einer Dissertation zur Promotion zum Doktor der Medizin.

Literatur

- 1 Antinori A, Zaccarelli M, Cingolani A. et al .Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 835-838
- 2 Barreiro P, Soriano V, Blanco F. et al .Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 807-812
- 3 Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *Br Med J* 1996; 312: 1215-1218
- 4 Clumeck N, Dedes N, Pozniak A, Raffi F. the EACS Executive Committee .European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults, version 5, Nov 2009. http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf
- 5 Grennan T, Walmsley S. Etravirine for HIV-I: Addressing the limitations of the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor class. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2009; 8: 354-363
- 6 Hamouda O, Marcus U, Voß L, Kollan C. Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 2007; 50: 399-411
- 7 Kollan C, Kühne A, Bartmeyer B, Hamouda O. Aktuelle Antiretrovirale Behandlungspraxis. Ergebnisse der multizentrischen ClinSurv-Studie. Deutsch-Österreichische-Schweizerischer AIDS-Kongress 2009. St Gallen; 2008
- 8 Losina E, Islam R, Pollock A C. et al .Effectiveness of Antiretroviral therapy after protease inhibitor failure. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1613-1622
- 9 Mills A M, Nelson M. et al .Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients. *Aids* 2009; 23: 1679-1688
- 10 Molina J M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J. et al .Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *Lancet* 2008; 372: 646-655
- 11 Riddler S A, Haubrich R, DiRienzo A G. et al .Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 2095-2106
- 12 Robert-Koch-Institut .Zum Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland bis Ende 2009. *Epidemiologisches Bulletin*; 2009: 491-492
- 13 Soriano V, Köppe S, Mingrone H. et al .Prospective comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: ARTEN study week 48 results. Cape Town, South Africa: IAS 2009; 2009
- 14 Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S. et al .Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 447-452
- 15 Vo T T, Ledergerber B, Keiser O. et al .Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000 - 2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis* 2008; 197: 1685-1694

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1 Charakteristika der Patientengruppen, die einen Wechsel vom Protease-Inhibitor-haltigen Erst-Therapie auf eine Zweit-Therapie vollzogen.

	Gruppe 1 (PI→PI) n = 51	Gruppe 2 (PI→NNRTI) n = 33	Gesamt N = 84	p-Wert
Geschlecht				0,97
- männlich	40 (78 %)	26 (79 %)	66 (79 %)	
- weiblich	11 (22 %)	7 (21 %)	18 (21 %)	
Alter in Jahren (Median, IQR)	40 (35 - 44)	40 (32 - 44)	40 (33,5 - 40)	0,55
Herkunft				0,89
- Deutschland	30 (59 %)	21 (64 %)	51 (61 %)	
- Hochprävalenz-Länder [6]	13 (25 %)	7 (21 %)	20 (24 %)	
- Andere	8 (16 %)	5 (15 %)	13 (15 %)	
Erkrankungsdauer bis Erst-Therapie-Start in Tagen (Median, IQR)	61 (34 - 514)	82 (38 - 1 263)	63 (36 - 646)	0,44
Erkrankungsdauer bis Therapiewechsel in Tagen (Median, IQR)	1228 (654 - 2385)	1464 (604 - 2430)	1288 (654 - 2341)	0,77
Erst-Therapie-Dauer in Tagen (Median, IQR)	481 (228 - 1042)	402 (199 - 751)	452 (228 - 882)	0,22
Initiale CD4-Zellen/ μ l (Median, IQR)	184 (66 - 310)	259 (55 - 320)	205 (61 - 310)	0,39
Initiale Viruslast in log ₁₀ Kopien/ml (Median, IQR)	5,02 (4,4 - 5,4)	4,76 (4,13 - 5,09)	4,86 (4,20 - 5,34)	0,38
Max. Viruslast bei Versagen in log ₁₀ Kopien/ml (Median, IQR)	3,9 (3,3 - 4,8)	3,7 (2,9 - 4,4)	3,9 (3,2 - 4,6)	0,28
Min. CD4-Zellen/ μ l bei Versagen (Median, IQR)	276 (174 - 407)	270 (166 - 408)	270 (172 - 406)	0,75
Viruslast bei Wechsel in log ₁₀ Kopien/ml (Median, IQR)	3,9 (3,0 - 4,57)	3,4 (2,78 - 4,38)	3,8 (2,8 - 4,4)	0,28
CD4-Zellen/ μ l bei Wechsel (Median, IQR)	280 (186 - 452)	320 (197 - 463)	292 (186 - 451)	0,69
Virologisches Versagen ohne Wechsel	10 (20 %)	6 (18 %)	16 (19 %)	0,87
Dauer Versagen in Tagen (Median, IQR)	120 (49 - 365)	155 (54 - 396)	140 (51 - 369)	0,66

IQR =Spanne zwischen 1. und 3. Quartile

Abbildung 1 Zusammensetzung der Studienpopulation. (Statistisch ausgewertet wurde die Kohorte der 84 Patienten mit PI-basierter Erst-Therapie bzgl. des virologischen Erfolgs der Zweit-Therapie mit entweder einem anderen PI oder einem NNRTI).



Abbildung 2 Kaplan-Meier-Analyse zur Dauer der erfolgreichen Zweit-Therapie nach Versagen einer PI-basierten Erst-Therapie. Gruppe 1: PI-Erst-Therapie, PI-Zweit-Therapie, Gruppe 2: PI-Erst-Therapie, NNRTI-Zweit-Therapie. Zensierte Beobachtungen sind durch senkrechte Striche markiert.

