

Daniel Jäger  
Dr. med. dent.

## **Erfolg der Therapieumstellung bei HIV-Patienten auf Basis eines genotypischen Resistenztests im Vergleich zur Standardumstellung**

Geboren am 05.01.1977 in Heidelberg  
Staatsexamen am 5.12.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene Institut  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H.-G. Kräusslich

Die HIV-Infektion verursacht eine chronische, zunehmende Schwächung des Immunsystems. Die derzeit einzige effektive Behandlungsmöglichkeit besteht im Einsatz antiretroviraler Medikamente, die die Vermehrung der HI-Viren hemmen, indem sie die Reverse Transkriptase, die Protease oder die Einschleusung von HI-Viren in menschliche Zellen inhibieren. Virologisches Therapieversagen mit Wiederanstieg der HIV-Viruslast ist ein häufiges Problem in der Therapie der HIV-Infektion. Eine wichtige Ursache ist das Auftreten von Mutanten des Virus, die eine Resistenz gegen eines oder mehrere der eingesetzten Medikamente aufweisen. Die erhöhte Viruslast ist Ausdruck vermehrter HIV-Replikation; diese fördert ihrerseits das Entstehen weiterer Mutationen.

Der Zusammenhang zwischen Replikationsaktivität, gemessen an der Viruslast, einerseits und Fortschreiten der Immundefizienz, Erreichen des AIDS-Stadiums und Mortalität andererseits kann als eindeutig gesichert gesehen werden. Das Erreichen einer langfristigen, weitestmöglichen Suppression der HIV-Replikation durch die hochaktive antiretrovirale Therapie hat seit 1995 zu einer drastischen Reduktion von AIDS-Inzidenz und Mortalität geführt, was durch zahlreiche klinische Studien belegt ist. HIV-Resistenztests sind Verfahren, mit denen eine verminderte oder fehlende Empfindlichkeit des HI-Virus auf bestimmte antiretrovirale Substanzen nachgewiesen werden kann; anhand der Testergebnisse kann eine zielgerichtete Auswahl wirksamer antiretroviraler Substanzen für eine Kombinationstherapie vorgenommen werden.

Aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien ergibt sich, dass der Einsatz genotypischer Resistenztests bei vorbehandelten HIV-infizierten Patienten mit virologischen Therapieversagen zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit führt, ein maximal suppressives Folgeregime zusammenstellen zu können, um die Viruslast wieder unter die Nachweisgrenze senken zu können.

Dies steht im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, die einen Trend aufzeigen, aber keine Signifikanz für eine günstigere Viruslast und CD4-Zellzahlen zeigen konnte. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden 413 Patienten in der STD- Ambulanz der Universität Heidelberg betreut und behandelt. Aus diesem Kollektiv wurden bei 78

Patienten genotypische Resistenztests durchgeführt und die Testergebnisse ausgewertet, um die jeweiligen Mutationen zu bestimmen.

Voraussetzung für die Studiengruppe war eine vorangegangene antivirale Therapie und die Erfüllung einer der Bedingungen für eine Therapieumstellung, wie zum Beispiel Anstieg der Viruslast, starke Nebenwirkungen, schlechte Compliance. Außerdem musste ein Resistenztest durchgeführt worden sein, über dessen Interpretation das neue Therapieregime festgelegt werden konnte.

Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe waren eine hohe Viruslast und eine dadurch zwingende Therapieumstellung. Aufgrund der Voraussetzungen für die Studie wurde das Kollektiv der 78 Patienten noch weiter differenziert, sodass sowohl 36 Patienten, bei denen ein Resistenztest vor Therapiebeginn durchgeführt wurde, als auch die 26 Fälle bei denen nach durchgeführtem Resistenztest kein Therapieregimewechsel stattfand, für die Fragestellung nicht relevant waren.

Für den Vergleich der Surrogatmarker (Viruslast und CD4-Zellzahl) wurden die Daten von 16 Patienten nach Therapieumstellung mit durchgeführtem Resistenztest und von 15 Patienten mit virologischem Versagen und Therapieumstellung ohne durchgeführten Resistenztest ausgewertet. Es wurden 9 weibliche und 22 männliche Patienten im Alter zwischen 31 und 70 Jahren untersucht. Die durchschnittliche Anzahl der Vortherapien lag bei 2,8 bei einer durchschnittlichen Viruslast von 41930,75 Kopien/ml und einer durchschnittlichen CD4-Zellzahl von 350 / $\mu$ l.

Um einen Test mit Blick auf Unterschiede zwischen den Klassen realisieren zu können, wurde eine Einwegvarianzanalyse bestimmt. Die Varianzaufklärung lässt den Schluss zu, dass sich die zwei Gruppen hinsichtlich der zwei Parameter (Viruslast und CD4-Zellzahl) nicht unterscheiden. Das Signifikanzniveau entspricht nicht den Konventionen ( $p < 0,05$ ); es erreicht lediglich einen Wert von  $p = 0,357$  bzw.  $p = 0,945$ .

Ein Unterschied in den Signifikanzniveaus zwischen den beiden Parametern kann nicht interpretiert werden.

Der dazugehörige t-Test zur Überprüfung von Mittelwertsdifferenzen bei unabhängigen Stichproben erbrachte kein statistisch bedeutsames Ergebnis ( $p > 0,05$ ) hinsichtlich den log-Wert-Differenzen der Mittelwerte in beiden Gruppen. Dieses Ergebnis ist auch ein Resultat der kleinen Gruppen.

Lässt sich dieses Ergebnis replizieren, wenn nunmehr die log-Differenzen der Mittelwerte von den Werten Beginn und Ende der Messung CD4-Wert auf der Basis der Teilgruppen bestimmt werden? Es zeigt sich, dass nunmehr die Werte zwar nicht signifikant werden ( $p > 0,05$ ), aber der Tendenz nach ergibt sich trotzdem eine Verbesserung in der gewünschten Richtung bei den Parametern. Wiederum gilt aber die Aussage, dass die Differenzen wohl deshalb nicht bedeutsam werden, weil die Gruppen nicht die notwendigen Größen besitzen.

Gleichwohl bedeuten die Ergebnisse, dass die genotypische Resistenztestung bei erstem Therapieversagen oder weniger komplexen Vorbehandlungen keinen Vorteil bringt, sondern eher zur Absicherung der Umstellung und als Basis für Betrachtungen von späteren teilweise sehr komplexeren Bildern dienen kann. Vor allem bei Patienten mit multiresistenten HIV können durch ältere Resistenztests die Entwicklung der Mutationsmuster entnommen werden.

In den vorgestellten Studien wird die HIV-Viruslast als Surrogatmarker verwendet, da bei Verwendung klinischer Endpunkte deutlich längere Beobachtungszeiten notwendig wären.

HIV-Tests haben technische Limitierungen, zu denen Detektionsschwierigkeiten von Mutanten, die nur einen kleinen Teil der Viruspopulation ausmachen, sowie unvollständige Standardisierung und Vergleichbarkeit verschiedener Labors gehören. Die größte Problematik liegt immer noch in der optimalen Interpretation von Testergebnissen.

Wenn auch in der vorgelegten Studie kein Benefit für den Resistenztest gezeigt werden konnte, haben die diskutierten und vergleichbaren Studien einen solchen – mit Einschränkungen - vorweisen können. Mit den vorliegenden Daten konnten wir eine ähnliche Tendenz ableiten.