

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

**HOCHAKTIVE ANTIRETROVIRALE THERAPIE
DER HIV-INFEKTION:
PROSPEKTIVE STUDIE ZUR ERMITTLUNG VON
PRÄDIKTOREN FÜR EINEN THERAPIEERFOLG**

Dissertation

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

**vorgelegt von
Antje-Christin Stabbert
2009**

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

Gez.:

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

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Mark Oette

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Colin R. MacKenzie

Schriftenreihe Infektiologie

Band 15

Antje-Christin Stabbert

**Hochaktive antiretrovirale Therapie
der HIV-Infektion**

Prospektive Studie zur Ermittlung von Prädiktoren
für einen Therapieerfolg

D 61 (Diss. Universität Düsseldorf)

Shaker Verlag
Aachen 2009

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Düsseldorf, Univ., Diss., 2009

Kontakt zum Herausgeber: mark@oette.de

Umschlaggestaltung: Raimund Spierling, www.spierling-art.de

Copyright Shaker Verlag 2009

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-8767-2

ISSN 1614-4899

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Für meine Familie

Vorwort

Die hochaktive antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion (HAART) hat zu einer deutlichen Verbesserung der Zukunftsperspektiven und Lebensqualität der Infizierten geführt. Durch ihre breite Anwendung ist die Krankheit zu einem chronischen Leiden geworden, die Sterblichkeit konnte deutlich gesenkt werden.

Trotz der Erfolge kommt es unter Therapie zu Problemen wie eingeschränkte Bioverfügbarkeit der Medikamente, reduzierte Adhärenz, Resistenzentwicklung oder Progression der Erkrankung. Mit dem Ziel, Prädiktoren für ein Therapieversagen zu ermitteln, wurde eine prospektive Studie einer unselektierten Patientengruppe in der klinischen Routinesituation untersucht. Die Parameter Medikamentenkombinationen, Medikamentenspiegel, selbstberichtete Adhärenz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sozialstatus wurden analysiert und hinsichtlich der virologischen Effektivität der HAART innerhalb des Studienzeitraums von 48 Wochen evaluiert.

Frau Stabbert konnte in ihrer Studie zeigen, dass spezielle Formen des therapeutischen Drug-Monitorings, virologische Ausgangsbefunde, aber auch der Sozialstatus mit der Therapieeffektivität in Zusammenhang stehen. Viele andere Variablen konnten diesen Einfluss nicht bestätigen. Ihre Arbeit hat damit einen Beitrag zum besseren Verständnis der komplexen Einflüsse auf den Erfolg der HAART geleistet.

Köln, Oktober 2009

Priv.-Doz. Dr. med. Mark Oette

Inhaltsverzeichnis

	Verzeichnis der Abbildungen.....	III
	Verzeichnis der Tabellen	III
1.	Einleitung.....	1
1.1	Die HIV-Infektion.....	1
1.1.1.	Epidemiologie.....	1
1.1.2.	Der natürliche Krankheitsverlauf.....	2
1.2.	Virologische Grundlagen.....	3
1.2.1.	Die Virusreplikation von HIV.....	3
1.3.	Therapie	4
1.3.1.	Allgemeine Therapieprinzipien.....	4
1.3.2.	Das Therapie-Monitoring.....	4
1.4.	Therapieversagen	5
1.4.1.	Adhärenz	5
1.4.2.	Resistenzen.....	7
1.4.3.	Therapeutic Drug Monitoring (TDM).....	7
1.5.	Fragestellung der Studie.....	9
2.	Methoden	10
2.1.	Studiendesign	10
2.2.	Auswertung	11
2.2.1.	Medikamentenspiegel und Laborparameter.....	11
2.2.2.	Fragebogen.....	11
2.2.3.	Verlaufsparameter	12
2.3.	Statistische Auswertung.....	13
3.	Ergebnisse.....	15
3.1.	Das Patientenkollektiv	15
3.1.1.	Geschlecht und Alter.....	15
3.1.2.	Sozialstatus.....	15
3.1.3.	HIV-spezifische Charakteristika	17
3.1.4.	Die Therapie des Patientenkollektives.....	18
3.2.	Der Fragebogen.....	19
3.2.1.	Lebensqualität	19
3.2.2.	Adhärenz	20
3.3.	Laborparameter	21
3.3.1.	Medikamentenspiegel	21
3.3.2.	Viruslast	22
3.4.	Univariate Analysen.....	23
3.4.1.	Therapieansprechen nach 12 Wochen.....	23
3.4.2.	Therapieansprechen nach 24 Wochen.....	26
3.4.3.	Therapieansprechen nach 48 Wochen.....	28
3.5.	Multivariate Analysen.....	30
3.5.1.	Therapieansprechen nach 12 Wochen.....	30
3.5.2.	Therapieansprechen nach 24 Wochen.....	31
3.5.3.	Therapieansprechen nach 48 Wochen.....	32
3.6.	Vergleich zwischen Männern und Frauen	34
3.7.	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	36

II

4.	Diskussion.....	38
5.	Resümee.....	45
6.	Abstract.....	46
7.	Literaturverzeichnis	47
8.	Anhang 1 – Der Fragebogen	55
9.	Danksagung.....	58
10.	Lebenslauf.....	59

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: HIV und AIDS Erstdiagnosen nach Diagnosejahr [89].....	2
Abbildung 2: Einflussfaktoren auf die Therapietreue.....	6
Abbildung 3: Schulbildung.....	16
Abbildung 4: Berufsausbildung.....	16
Abbildung 5: quantifizierbare Medikamente.....	18
Abbildung 6: Allgemeine Lebensqualität im Vergleich zwischen Frauen und Männern.....	19
Abbildung 7: Vergleich zwischen Frauen und Männern bei der Frage Nr. 11.....	20
Abbildung 8: Unangekündigte Spiegelmessung im Vergleich zwischen Frauen und Männern.....	22

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Internationale Leitlinien im Internet.....	8
Tabelle 2: Definierte Grenzen der Medikamentenspiegel in Anlehnung an [2,60].....	11
Tabelle 3: Definition der unterschiedlichen Kategorien für die krankheitsbezogene Lebensqualität.....	12
Tabelle 4: Parameter der drei Modelle zur logistischen Regression.....	14
Tabelle 5: Allgemeine Charakteristika der Patientengruppe.....	15
Tabelle 6: HIV spezifische Charakteristika.....	17
Tabelle 7: Lebensqualität im Vergleich zwischen Männern und Frauen.....	19
Tabelle 8: Mediane Tal- und unangemeldete Spontanspiegel.....	21
Tabelle 9: Endpunkt Viruslast nach 12 Wochen.....	25
Tabelle 10: Endpunkt Viruslast nach 24 Wochen.....	27
Tabelle 11: Endpunkt virologisches Versagen nach 48 Wochen.....	29
Tabelle 12: Therapieansprechen nach 12 Wochen in drei Modellen in der multivariaten Analyse.....	30
Tabelle 13: Endpunkt 24 Wochen.....	32
Tabelle 14: Virologisches Versagen nach 48 Wochen.....	33
Tabelle 15: Vergleich zwischen den Geschlechtern.....	35
Tabelle 16: Überblick der Ergebnisse (p-Werte).....	37