

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

Direktor: Professor Dr. med. Dieter Häussinger

**Medikamentenresistenz bei therapie-naiven HIV-Infizierten in Nordrhein-
Westfalen: Epidemiologie und klinische Implikationen unter Berücksichtigung
der Virus-Subtypen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Antaç Sürkan

2009

Schriftenreihe Infektiologie

Band 16

Antaç Sürkan

**Medikamentenresistenz bei therapienaiven
HIV-Infizierten in Nordrhein-Westfalen:
Epidemiologie und klinische Implikationen
unter Berücksichtigung der Virus-Subtypen**

D 61 (Diss. Universität Düsseldorf)

Shaker Verlag
Aachen 2010

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., 2010

Kontakt zum Herausgeber: mark@oette.de

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

Copyright Shaker Verlag 2010

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

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-8889-1

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

Vorwort

Die Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus führt zu einer chronischen Erkrankung, die durch ein rationales Management kontrollierbar ist. Dies wurde möglich durch die breite Anwendung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART), wodurch die Sterblichkeit aufgrund der HIV-Infektion nachhaltig gesenkt wurde. Trotz der beeindruckenden Effektivität der HAART existieren auch Probleme, die die Behandlung erschweren. Resistenzen sind ein Beispiel für virale Faktoren, die zu einem reduzierten Ansprechen auf die Behandlung führen können.

Resistenzassoziierte Mutationen werden nicht nur bei behandelten Patienten detektiert, sondern können auch im Rahmen der HIV-Transmission übertragen werden. Die vorliegende Arbeit widmet sich diesem Thema und untersucht die Epidemiologie und die Klinik der sogenannten primären HIV-Resistenz in Nordrhein-Westfalen innerhalb einer prospektiven multizentrischen Studie. Als Teilprojekt der RESINA-Studie wird die Primärresistenz unter Berücksichtigung von HIV-Subtypen analysiert. Dieser Ansatz ist vor allem deshalb relevant, da bis dato fast ausschließlich Daten für den wichtigsten Subtyp (B) in der nördlichen Hemisphäre vorgelegt wurden. Wenig ist bekannt über andere Subtypen, die in Europa bei bis zu einem Drittel der Infizierten gefunden werden.

Frau Sürkan hat in ihrer Dissertation eine umfassende Analyse über die HIV-Primärresistenz vorgelegt und konnte für die verschiedenen Populationen mit ihren jeweiligen Subtypen eine unterschiedliche Epidemiologie aufzeigen. Sie untersuchte die Implikationen für das Therapieansprechen und diskutierte die Ergebnisse im Kontext ihrer klinischen Relevanz und der gesundheitspolitischen Bezüge. Ihre Resultate unterstreichen den Wert der Resistenztestung für eine erfolgreiche Versorgung HIV-Infizierter. Frau Sürkan hat hiermit zum Fortschritt in der Bewältigung dieser bedeutenden Infektionskrankheit beigetragen.

Köln im Oktober 2009

Priv.-Doz. Dr. med. Mark Oette

Abstract

Antaç Sürkan

Medikamentenresistenz bei therapie-naiven HIV-Infizierten in Nordrhein-Westfalen: Epidemiologie und klinische Implikationen unter Berücksichtigung der Virus-Subtypen

Das starke Rekombinationspotential und die hohe genetische Variabilität des HI-Virus stellen ein bedeutendes Hindernis für die erfolgreiche Behandlung der Immunschwächekrankheit dar. Zusätzlich wird die Effektivität antiretroviraler Medikamente durch das Phänomen der Primärresistenz erheblich reduziert und Therapieoptionen eingeschränkt. Die HI-Viren werden gemäß ihrer phylogenetischen Verwandtschaft in Gruppen und Subgruppen eingeteilt, welche bis heute in verschiedenen Regionen und Bevölkerungsgruppen eigenständige Epidemiologien geschaffen haben.

Gegenstand dieser vom Bundesgesundheitsministerium geförderten Arbeit war die epidemiologische Darstellung der in Deutschland vorherrschenden Subtypen für das Bundesland Nordrhein-Westfalen. Im Fokus der Untersuchung stand der Zusammenhang zwischen Subtyp und Primärresistenz, welcher sowohl in einer zeitlichen Entwicklung als auch in Bezug auf die Effektivität antiretroviraler Medikamente untersucht wurde.

In der prospektiven, multizentrischen Studie konnten von Anfang 2001 bis Ende 2007 Daten von 1373 HIV-infizierten, antiretroviral unbehandelten Patienten in mehr als 30 HIV-Schwerpunkteinrichtungen in Nordrhein-Westfalen erhoben werden. Diese Population bestand vorwiegend aus männlichen, deutschen Patienten mittleren Alters, welche sich über homosexuelle Transmission mit dem HI-Virus infiziert hatte.

Mit 70,4% (n=966) wurde bei der Mehrheit der Patienten HIV-1 Subtyp B identifiziert, wobei es sich dabei vorwiegend um männliche deutsche Patienten mit kaukasischer Herkunft und homosexueller Orientierung handelte. Neben dem Subtyp B stellten im Studienkollektiv die Subtypen CRF 02_AG (6,6%), A (4,5%), CRF 01_AE (4,3%) und C (3,4%) die größten Subgruppen dar. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes dominierte, trotz geringfügiger Unterschiede, stets der Subtyp B gegenüber den Non-B Subtypen, während ein signifikanter zeitlicher Trend der Verhältnisse nicht verzeichnet werden konnte.

HIV-Subtyp B-Patienten wiesen ein signifikant höheres Risiko als Patienten mit anderen Subtypen auf, eine Primärresistenz zu tragen (11,5%), wobei die Prävalenz der Primärresistenz für die nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) signifikant mit dem Subtyp B korrelierte (8,4%). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Subtyp B und anderen Wirkstoffklassen bzw. Multiresistenzen konnte nicht nachgewiesen werden (NNRTI: 3,5%; PI: 2,5%; 2-Klassen Resistenz 1,5%; 3-Klassen Resistenz 0,7%). Weiterhin ließen sich Revertanten signifikant häufiger bei Subtyp B-Patienten identifizieren, als bei Non B-Subtypen (5,4%).

Bei der Überprüfung der Effektivität der antiretroviralen Therapie unter Berücksichtigung der Primärresistenz bei Patienten mit Subtyp B und Non B-Subtyp konnte festgestellt werden, dass bei vorausgegangener Resistenztestung der virologische und immunologische Erfolg sich zwischen Patienten mit und ohne Primärresistenz nicht signifikant unterschied. So konnte der ungünstige Einfluss der Primärresistenz auf die Effektivität der Behandlung ausgeglichen werden.

Angesichts der Dynamik der Prävalenz der Subtyp B-assozierten Primärresistenz sollte die Epidemiologie der HIV-Infektion bezüglich HIV-Subgruppen, Primärresistenz und Therapieeffektivität kontinuierlich beobachtet werden und entsprechende Surveillance-Programme etabliert werden. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sollte zur Optimierung des Behandlungserfolges eine genotypische Resistenztestung sowohl bei Patienten mit Subtyp B als auch bei Non B-Subtyp Patienten stets vor Beginn der ersten HAART erfolgen.

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 HIV und AIDS	1
1.1.1 Die Entdeckung des HI-Virus	1
1.1.2 Struktur und Morphologie des HI-Virus	1
1.1.3 Der Replikationszyklus des HI-Virus	3
1.1.4 Transmissionswege der HIV-Infektion	5
1.2 Ursprung und Nomenklatur von HIV und dessen Subtypen.....	6
1.2.1 Der Ursprung von HIV	6
1.2.2 HIV-1 und HIV-2.....	7
1.2.3 Die Gruppen von HIV-1 und HIV-2.....	7
1.2.4 Subgruppen und Circulating Recombinant Forms (CRF).....	8
1.3 Epidemiologie von HIV und dessen Subtypen.....	11
1.3.1 Die HIV-Pandemie.....	11
1.3.2 Weltweite Subtypenverteilung.....	12
1.3.3 Subtypenverteilung in Europa.....	13
1.3.4 Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland.....	14
1.3.5 Subtypenverteilung in Deutschland	16
1.4 Die HIV-Therapie und Resistenzentwicklung	16
1.4.1 Antiretrovirale Therapie (ART).....	16
1.4.2 Ursache und Entwicklung von Resistenzen.....	18
1.4.3 Resistenzmechanismen	19
1.5 Zielsetzung der Studie.....	20
2 Patienten und Methodik.....	21
2.1 Die RESINA-Studie.....	21
2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	22
2.3 Methoden.....	22
2.4 Datenerfassung	23
2.5 Studienzentren	23

3	Ergebnisse	25
3.1	Ergebnisse I: Basischarakteristika des Gesamtkollektivs	25
3.2	Ergebnisse II: Prävalenz der Primärresistenz im Gesamtkollektiv	28
3.3	Ergebnisse III: Prävalenz des Subtyp B	29
3.3.1	Prävalenz des Subtyp B im Gesamtkollektiv	29
3.3.2	Zeitliche Kinetik der Prävalenz des Subtyp B	30
3.4	Ergebnis IV: Prävalenz des Subtyp B in verschiedenen Subgruppen	31
3.4.1	Vorliegen des Subtyp B nach ethnischer Herkunft.....	31
3.4.2	Verteilung der HIV-Transmissionsarten am Subtyp B-Kollektiv.....	32
3.4.3	Vorliegen des Subtyp B nach CDC-Stadium	33
3.4.4	Verteilung der deutschen Patienten am Subtyp B - Kollektiv	34
3.4.5	Verteilung der Geschlechter am Subtyp B-Kollektiv	34
3.5	Ergebnisse V: Prävalenz des Subtyp B bei nachgewiesener Primärresistenz	35
3.5.1	Anteil der Primärresistenz am Subtyp B Kollektiv.....	35
3.5.2	Anteil der NRTI-Resistenz am Subtyp B Kollektiv.....	35
3.5.3	Anteil der NNRTI-Resistenz am Subtyp B Kollektiv.....	35
3.5.4	Anteil der PI-Resistenz am Subtyp B Kollektiv	36
3.5.5	Anteil der Revertanten_125 am Subtyp B Kollektiv	36
3.5.6	Anteil der 2-Klassen Resistenz am Subtyp B Kollektiv	37
3.5.7	Anteil der 3-Klassen Resistenz am Subtyp B Kollektiv	37
3.6	Ergebnisse VI: Zeitlicher Verlauf der Epidemiologie des HIV-Subtyp B	38
3.6.1	Epidemiologie der Prävalenz der Primärresistenz in Abhängigkeit vom Subtyp B	38
3.6.2	Epidemiologie der Prävalenz der antiviralen Wirkstoffgruppen in Abhängigkeit vom Subtyp B	39
3.6.3	Epidemiologie der Prävalenz der Multiresistenzen Abhängigkeit vom Subtyp B.....	40
3.7	Ergebnisse VII: Effektivität der antiretroviralen Therapie	41
3.7.1	Effektivitätsanalyse I: Anteil von Patienten, deren Viruslast zu definierten Zeitpunkten unter 50 Kopien/ml nachweisbar war.....	42
3.7.2	Effektivitätsanalyse II: Anteil von Patienten, deren Viruslast zu definierten Zeitpunkten unter 400 Kopien/ml nachweisbar war.....	44
4	Diskussion	47
5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis	55
7	Danksagung	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktureller Aufbau eines HI-Virus.....	2
Abbildung 2: Genomorganisation des HIV-1	3
Abbildung 3: Natürlicher Krankheitsverlauf einer unbehandelten HIV-Infektion.....	5
Abbildung 4: Stand der globalen HIV-Epidemie Ende 2007	11
Abbildung 5: Globaler Überblick der Prävalenz HIV- Infizierter,	12
Abbildung 6: Verteilung der einzelnen Subtypen in Europa	13
Abbildung 7: HIV-Neudiagnosen 2001-2007.....	14
Abbildung 8: Zeitliche Kinetik des Anteils von Subtyp B und Non-B-Subtypen (2001-2007).....	30
Abbildung 9: Anteil der kaukasischen Ethnizität bei Patienten mit Subtyp B	31
Abbildung 10: Anteil der homosexuellen Transmissionsgruppe bei Subtyp B Patienten	32
Abbildung 11: Anteil des AIDS Stadiums bei Patienten mit Subtyp B.....	33
Abbildung 12: Anteil der deutschen Patienten mit HIV-1 Subtyp B.....	34
Abbildung 13: Anteil der Geschlechter bei Patienten mit Subtyp B	34
Abbildung 14: Zeitliche Entwicklung der Prävalenz der Primärresistenz in Abhängigkeit vom HIV- Subtyp B	38
Abbildung 15: Zeitliche Entwicklung der Prävalenz des Subtyp B in Abhängigkeit von der Primärresistenz der verschiedenen Substanzklassen.....	39
Abbildung 16: Zeitliche Entwicklung der Prävalenz des Subtyp B in Abhängigkeit von Multiresistenzen	40
Abbildung 17: Beschreibung des Kollektivs für die Effektivitätsanalyse	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CDC Klassifikation der HIV-Infektion.....	5
Tabelle 2 Auflistung bekannter CRFs mit den Referenzen, in denen sie beschrieben sind, zusammengestellt nach <i>Los Alamos Databases</i>	10
Tabelle 3: HIV in der Bundesrepublik Deutschland.....	15
Tabelle 4: Aktuell zugelassene antiretrovirale Medikamente (Stand: 30.05.2008).....	17
Tabelle 5: Basischarakteristika der untersuchten Population (SD: Standardabweichung).....	25
Tabelle 6: Prävalenz der Resistenzmutationen	28
Tabelle 7: Prävalanz des Subtyps B.....	29
Tabelle 8: Vorkommen von Subtyp B bei untersuchten Ethnizitäten.....	31
Tabelle 9: Vorkommen von Subtyp B bei Transmissionsarten	32
Tabelle 10: Vorkommen von Subtyp B bei Transmissionsarten	33
Tabelle 11: Anteil der Primärresistenzen bei Patienten mit Subtyp B.....	35
Tabelle 12: Anteil der NRTI-Resistenz bei Patienten mit Subtyp B	35
Tabelle 13: Anteil der NNRTI-Resistenz bei Patienten mit Subtyp B	35
Tabelle 14: Anteil der PI-Resistenz bei Patienten mit Subtyp B	36
Tabelle 15: Anteil der Revertanten bei Patienten mit Subtyp B	36
Tabelle 16: Anteil der 2-Klassen Resistenz bei Patienten mit Subtyp B.....	37
Tabelle 17: Anteil der 3-Klassen Resistenz bei Patienten mit Subtyp B.....	37
Tabelle 18: Subtyp B Patienten mit VL<50 c/ml.....	42
Tabelle 19: Non-B Subtyp Patienten mit VL<50 c/ml	43
Tabelle 20: Subtyp B Patienten mit VL<400 c/ml.....	44
Tabelle 21: Non-B Subtyp Patienten mit VL<400 c/ml	45

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
ARC	AIDS-related complex
ART	Antiretrovirale Medikamente
AZT	Azidothymidin
bp	base pair
c	copy (engl.: Kopien)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cpx	complex
cpz	chimpanzee (Schimpanse)
CRF	circulating recombinant forms
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
env	envelope (ORF der HIV-Hülle)
gag	ORF des gruppenspezifischen Antigens
GRETNA	Genotypische Resistenz bei therapie-naiven HIV-Infizierten
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HIV	human immunodeficiency virus
HTLV	human T-cell leukaemia virus
IN	Integrase
IVD	Intravenöser Drogengebrauch
LAS	Lymphadenopathisches Syndrom
LAV	Lymphadenopathy Associated Virus
LTR	long terminal repeat
MDR	multi-drug resistance
nef	ORF des negativen Kontrollfaktors
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
OR	odds ratio
ORF	open reading frame (offene Leserahmen)
PI	Protease-Inhibitor
pol	ORF der Polymerase
PR	Protease

VI

RESINA	Resistenz bei therapie-naiven Patienten mit chronischer HIV-Infektion
rev	ORF des Expressionsregulators
RKI	Robert-Koch Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
SD	Standardabweichung
SIV	simian immunodeficiency virus
tat	ORF des Transkriptionsaktivators
tRNA	transfer RNA
UNAIDS	The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
vif	ORF des Proteins für die Virusinfektiosität
vpr	ORF des viralen Proteins R
vpu	ORF des viralen Proteins U
vpx	ORF des viralen Proteins X