



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **HIV-Resistenztestung**

Zusammenfassender Bericht  
des Arbeitsausschusses  
"Ärztliche Behandlung" des  
Bundesausschusses der  
Ärzte und Krankenkassen  
über die Beratungen des  
Jahres 2003 zur Bewertung der  
HIV-Resistenztestung  
gemäß §135 Abs.1 SGB V

**06.05.2004**

© Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des  
Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung 1  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

Tel.: 02241 9388-24

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Kurzzusammenfassung / Abstract</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>Formaler Ablauf der Beratungen</b>	<b>12</b>
4.1	Antragsstellung	12
4.2	Antragsbegründung	12
4.3	Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuss	12
4.4	Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen	12
4.5	Fragenkatalog	13
4.6	Eingegangene Stellungnahmen	13
4.7	Beratung im Arbeitsausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur	14
4.8	Zeitlicher Beratungsverlauf	15
4.9	Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung	16
<b>5.</b>	<b>Methodik der Verfahrensbewertung</b>	<b>17</b>
5.1	Informationsgewinnung	17
5.1.1	Informationsgewinnung und -Auswahl	17
5.1.2	Zielparameter	17
5.1.3	Stellungnahmen	17
5.1.4	Datenbanken	18
5.1.5	Fachgesellschaften	18
5.1.6	Referenzlisten, „Handsuche“ und sog. Graue Literatur	18
5.2	Informationsbewertung	18
5.2.1	Primärstudien	19
5.2.2	Sekundärliteratur	20
5.2.3	Stellungnahmen	20
<b>6.</b>	<b>Allgemeiner Hintergrund: Diagnostik und Therapie der HIV- Infektion</b>	<b>21</b>
6.1	Das HI-Virus und seine Subtypen	21
6.2	Aufbau und Genom des HI-Virus	21
6.3	Virusreplikation und Pathogenese	21
6.4	Angriffspunkte für Medikamente	22
6.5	Übertragungswege und Risikofaktoren	23
6.6	Epidemiologie	23

6.7	Diagnostik	23
6.8	HIV-Surrogat-Parameter	24
6.9	Antiretrovirale Therapie	25
6.9.1	Therapieansprechen unter HAART	27
6.9.2	Therapieversagen unter HAART	28
6.9.3	Indikation für Therapiewechsel unter HAART	29
<b>7.</b>	<b>HIV-Resistenztestung und Testverfahren</b>	<b>30</b>
7.1	Allgemeines	30
7.2	Genotypische Resistenzbestimmung	30
7.3	Phänotypische Resistenzbestimmung	32
7.4	Diskutierte Empfehlungen zur Durchführung eines HIV-Resistenztests	34
<b>8.</b>	<b>Auswertung der Primärliteratur</b>	<b>35</b>
8.1	Ergebnisse und Bearbeitung der Literaturrecherche	35
8.2	Genotypische HIV-Resistenztestung: Auswertungen	36
8.3	Phänotypische HIV-Resistenztestung: Auswertungen	47
8.4	Genotypische HIV-Resistenztestung versus phänotypische HIV-Resistenztestung: Auswertungen	54
<b>9.</b>	<b>Auswertungen von Stellungnahmen und Sekundärliteratur</b>	<b>56</b>
9.1	Stellungnahmen	56
9.2	HTA-Berichte und sonstige Informationssynthesen	56
9.2.1	Resümee des HTA von Corzillius et al. [2002]	57
9.2.2	Resümee des MDK-Gutachtens [2001]	58
9.2.3	Metaanalyse	60
9.3	HIV-Resistenzbestimmung in internationalen Leitlinien	60
<b>10.</b>	<b>Ergänzende Fragestellungen zur Anwendung der HIV-Resistenztestung</b>	<b>62</b>
10.1	Testgüte / Testinterpretation	62
10.2	Therapieadhärenz / Compliance	65
10.3	Drug Monitoring (DM) bei antiretroviraler Therapie	66
<b>11.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
<b>12.</b>	<b>Glossar</b>	<b>71</b>
<b>13.</b>	<b>Anhang</b>	<b>77</b>
13.1	Literaturrecherche	77
13.2	Kommentierte Literaturliste	81
13.3	Übersicht über verschickte Literatur (einschließl. Versendedatum)	139
13.4	Ergebnis der Auswertung der Leitlinien zur HIV-Resistenztestung	144

13.5	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt	151
13.6	Fragenkatalog	152
13.7	Liste der Stellungnahmen	155
13.8	Synopse der Stellungnahmen	156
13.9	Standardisierte Auswertungsbögen	160
13.10	Einzelauswertungen	162
13.10.1	HIV-Resistenzbestimmung – genotypische HIV-Resistenztests	162
13.10.2	HIV-Resistenzbestimmung: phänotypische HIV-Resistenztests	202
13.11	Bewertungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen	213
13.12	Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)	218
13.13	Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen	221
13.14	Begründung zur Anerkennung der HIV-Resistenztestung	223
13.15	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	225
13.16	Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt	226

## **1. Kurzzusammenfassung / Abstract**

HIV-Resistenztests sind Verfahren, mittels derer eine verminderte oder fehlende Empfindlichkeit des HI-Virus auf bestimmte antiretrovirale Substanzen nachgewiesen werden kann; anhand der Testergebnisse ist eine zielgerichtete Auswahl wirksamer antiretroviraler Substanzen für eine Kombinationstherapie möglich. Die Überprüfung des therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit von HIV-Resistenzbestimmungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 27.09.2001. Das Beratungsthema wurde vom Bundesausschuss im Oktober 2001 veröffentlicht. Die detaillierte indikationsbezogene Beratung erfolgte von März bis November 2003.

### Beratung im Ausschuss:

Die Beratung wurde durchgeführt für genotypische und phänotypische HIV-Resistenztests und stützte sich auf eine umfassende Recherche der wissenschaftlichen Literatur mit Auswahl und Auswertung aller verfügbaren Publikationen zu Evaluationsstudien – insbesondere prospektiven randomisierten klinischen Vergleichsuntersuchungen – zum therapeutischen Nutzen einer durch Resistenzbestimmungen gesteuerten antiretroviralen Medikation. In die Bewertung wurden alle Stellungnahmen, z.B. wissenschaftlicher Institutionen, Verbände, Firmen und anerkannter Fachspezialisten einbezogen, die dem Bundesausschuss eingereicht wurden.

### Ergebnis der Überprüfung gemäß § 135 Abs.1 SGB V

(1) Für die genotypische HIV-Resistenztestung konnten therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei HIV-Infizierten mit virologischem Therapieversagen unter Kombinationsmedikation aus zumindest drei antiretroviralen Substanzen anhand der begutachteten Evaluationsstudien nachgewiesen werden.

(2) Für die phänotypische Resistenztestung konnte ein therapeutischer Nutzen durch die vorliegenden Vergleichsuntersuchungen nicht belegt werden.

(3) Zum therapeutischen Nutzen einer HIV-Resistenztestung bei nicht antiretroviral vorbehandelten HIV-Patienten, HIV-Infizierten mit sonstigen antiretroviralen Therapie-regimes oder zu anderen Behandlungssituationen liegen keine aussagekräftigen Evaluationsstudien vor.

Nur für die unter (1) spezifizierte Testmethode und Anwendungsindikation (s. Kap. 8) hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs.1 SGB V ergeben, dass therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer durch HIV-Resistenzbestimmung gesteuerten Therapie nach dem gegenwärtigem wissenschaftlichen Erkenntnisstand valide belegt sind, so dass eine Anerkennung für andere Testmethoden und Anwendungsindikationen für die vertragsärztliche Versorgung nicht ausgesprochen werden kann.

### Beschlussfassung des Bundesausschusses

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zu den HIV-Resistenzbestimmungen fanden am 01. Dezember 2003 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der Bundesausschuss beschloss die Anerkennung der genotypischen Resistenztestung für die vertragsärztliche Versorgung (BUB-Richtlinien, Anlage A, Nr. 10, „Genotypische Resistenztestung“; siehe Anhang 13.13). Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 23.03.2004 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 13.15) und am 02.04.2004 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 24.03.2004 in Kraft.

## **Abstract**

HIV resistance testing allows for determination of a reduced or lacking sensitivity of the human immunodeficiency virus to antiretroviral drugs and, therefore, for a susceptibility-directed choice of a combination of antiretroviral drugs according to the respective test results. On request of the “National Association of Statutory Health Insurance Physicians” from 27.09.2001, the effectiveness, medical necessity and cost-outcome-relationship of HIV resistance testing was reviewed according to federal law (SGB V, § 135 [1]). In October 2001, the topic of the review was published by the “Federal Standing Committee of Physicians and Sickness Funds” (FSCPSF). From March to November 2003, the detailed review process took place according to specified indications.

### Review Process of the FSCPSF

Both genotypic and phenotypic HIV resistance were subject to consultation and comprehensive review, based on an extensive search of the scientific literature where all available publications on clinical evaluation studies – especially prospective randomised comparative clinical trials – on the effectiveness of antiretroviral medication choice directed by HIV resistance testing were selected and appraised. Moreover, written statements to the Federal Standing Committee on HIV resistance testing received from scientific, patients’ and other associations, companies and renowned experts were integrated into the review process.

### Result of the Review according to SGB V § 135 [1]

(1) As to genotypic HIV resistance testing, effectiveness, medical necessity and satisfactory cost-outcome-relationship was proved in HIV-infected patients with virologic failure under a combination of at least three antiretroviral drugs, according to evaluation studies reviewed.

(2) As to phenotypic HIV resistance testing, effectiveness could not be demonstrated by the existing comparative clinical trials.

(3) With regard to the effectiveness of HIV resistance testing in antiretroviral drug-naïve HIV-infected patients, patients with other antiretroviral treatment regimes, or other therapeutic situations, no evidentiary evaluation studies were available.

Only for the HIV resistance testing method and clinical indication outlined in (1), the review according to federal law (SGB V, § 135 [1]) showed that effectiveness, medical necessity and satisfactory cost-outcome-relationship of an antiretroviral drug treatment directed by HIV resistance testing could be proven in a valid manner (see chapter 8). Thus, other HIV resistance testing methods or other clinical indications than specified could not be approved for provision in ambulatory health care as reimbursed by statutory health insurance.

### Final Decision Making and Directive by the FSCPSF

The final consultation and decision making process regarding appraisal of HIV resistance testing took place on 01.12.2003 in the FSCPSF. The FSCPSF decided on an approval of genotypic HIV resistance testing (Directive: BUB-Richtlinien, Anlage A,

Nr. 10, "Genotypische Resistenztestung"; see Appendix 13.12). This directive was not objected to by the German Ministry of Health and Social Security, and was published on 23.03.2004 in the Federal Register of Germany ("Bundesanzeiger"; see Appendix 13.13) and on 02.04.2004 in the Journal of the German Medical Association ("Deutsches Ärzteblatt"). Since 24.03.2004 the directive has been in force.

## 2. Abkürzungen

<b>AK AIDS B</b>	Arbeitskreis AIDS niedergelassener Ärzte, Berlin
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>CDC</b>	Center of Disease Control
<b>BDL</b>	Berufsverband Deutscher Laborärzte e.V.
<b>DAGNÄ</b>	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.
<b>DAH</b>	Deutsche AIDS-Hilfe e.V.
<b>DAIG</b>	Deutsche AIDS Gesellschaft
<b>DDG</b>	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
<b>DGHM</b>	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
<b>DIMDI</b>	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
<b>DM</b>	Drug Monitoring
<b>DANN</b>	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
<b>DVV</b>	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten
<b>ELISA</b>	Enzyme linked immunosorbent assay, Enzym-Immunoassay
<b>GfV</b>	Gesellschaft für Virologie
<b>GKV</b>	Gesetzliche Krankenversicherung
<b>GRT</b>	Genotypische Resistenztestung
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus
<b>HTA</b>	Health Technology Assessment
<b>HAART</b>	Hochaktive antiretrovirale Therapie
<b>IC</b>	Inhibitory Concentration, Hemmkonzentration
<b>ITT-Analyse</b>	Intention To Treat-Analyse
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>MDK</b>	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NNRTI</b>	Nicht-nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
<b>NRTI</b>	Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
<b>NRZRV</b>	Nationales Referenzzentrum für Retroviren
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)

<b>PEP</b>	Postexpositionsprophylaxe
<b>PI</b>	Protease-Inhibitor
<b>PRT</b>	Phänotypische Resistenztestung
<b>QUALY</b>	Quality Adjusted Life Year, qualitätsadjustiertes Lebensjahr
<b>RNA</b>	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
<b>RT</b>	Reverse Transkriptase
<b>SOC</b>	Standard Of Care
<b>TDM</b>	Therapeutisches Drug Monitoring
<b>VDL</b>	Verband der Laborärzte e.V.
<b>VisGen</b>	Visible Genetics

Anmerkung: Die Begriffe HIV-Resistenzprüfung und HIV-Resistenztestung werden in diesem Bericht synonym verwendet.

### 3. Aufgabenstellung

Die gesetzliche Regelung in § 135 Abs.1 SGB V sieht vor, dass „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur abgerechnet werden dürfen, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.5 SGB V Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte sowie die apparativen Anforderungen, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztlichen Behandlungen.

Mit Inkrafttreten des 2. GKV-Neuordnungsgesetzes zum 01.07.1997 hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen durch die Neufassung des § 135 Abs.1 SGB V den erweiterten gesetzlichen Auftrag erhalten, auch bereits bisher anerkannte (vergütete) GKV-Leistungen dahingehend zu überprüfen, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der medizinische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit anerkannt wird.

In Reaktion auf diesen erweiterten gesetzlichen Auftrag hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen den bisherigen NUB-Arbeitsausschuss durch den Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ abgelöst und die für die Beratungen gem. § 135 Abs.1 SGB V am 01.10.1997 im Bundesanzeiger vom 31.12.1997, Seite 1532 veröffentlichten Richtlinien beschlossen, die am 01.01.1998 in Kraft getreten sind.

Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen des Arbeitsausschusses fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Die Verfahrensrichtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wurden entsprechend dem Auftrag des Bundesausschusses im Jahr 1999 überprüft, inhaltlich überarbeitet und sind in ihrer Neufassung als „Richtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 22. März 2000 in Kraft gesetzt worden (siehe Anhang 13.11).

## **4. Formaler Ablauf der Beratungen**

### **4.1 Antragsstellung**

Gemäß Punkt 2.2. der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Arbeitsausschuss zu stellen.

Diesen Antrag hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung mit Datum 27.09.2001 dem Ausschuss vorgelegt.

(Anhang 13.12: Beratungsantrag der KBV vom 27.09.2001)

### **4.2 Antragsbegründung**

Gemäß Punkt 2.3 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen (siehe Anhang 13.12). Die Begründung wurde mit der Antragstellung am 27.09.2001 vorgelegt.

### **4.3 Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuss**

Gemäß Punkt 4 der Verfahrensrichtlinie legt der Arbeitsausschuss fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

Diese Prioritätenfestlegung hat in der Ausschusssitzung am 27.09.2001 stattgefunden. Der Ausschuss hat in dieser Sitzung die Themen benannt, die prioritär beraten und deswegen als Beratungsthemen veröffentlicht werden.

### **4.4 Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen**

Gemäß Punkt 5 der Verfahrensrichtlinie veröffentlicht der Arbeitsausschuss diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit der Veröffentlichung wird den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaft der jeweiligen Therapierichtung und ggf. sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind sie aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

Die HIV-Resistenzprüfung (Synonyme: HIV-Resistenzbestimmung; HIV-Resistenztestung) wurde am 6.10.2001 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und am 12.10.2001 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 13.5: Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 187 vom 06.10.2001, im Deutschen Ärzteblatt 2001; Nr. 98, Heft 41 vom 12.10.2001).

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, im Ärzteblatt und darüber hinaus im Internet ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) erfahren die aktuell vom Bundesausschuss aufgerufenen Beratungsthemen einen großen Verbreitungsgrad. Es obliegt den Dachverbänden der Ärztesgesellschaften oder anderen Sachverständigen-Gruppen, sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

#### 4.5 Fragenkatalog

Der Arbeitsausschuss hat einen Fragenkatalog entwickelt, der den Stellungnehmenden eine Strukturierung ihrer Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen des Ausschusses ermöglicht. Es wird explizit darauf hingewiesen, dass die Aussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Der Fragenkatalog wurde auf der Grundlage der geltenden Verfahrensrichtlinie vom Arbeitsausschuss am 27.09.2001 verabschiedet. Der Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 13.6: Fragenkatalog)

#### 4.6 Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung sind zehn Stellungnahmen eingegangen:

Nr	Institution	Datum der Stellungnahme
1.	Arbeitskreis AIDS niedergelassener Ärzte, Berlin	24.11.2001
2.	Berufsverband Deutscher Laborärzte e.V. Herr Dr. Berg, Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Berlin	28.11.2001
3.	DAIG – Deutsche AIDS Gesellschaft e.V. Herr Prof. Dr. Brockmeyer, Bochum  Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) <i>schließt sich der Stellungnahme an</i>	14.12.2001

	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV) <i>schließt sich der Stellungnahme an</i>	
4.	Deutsche AIDS-Hilfe e.V. (DAH) Netzwerk der Therapieaktivisten Herr Armin Schafberger, Herr Bernd Vielhaber, Frau Hannelore Knittel, Berlin	29.11.2001
5.	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ) Herr Dr. Knechten, Aachen	18.12.2001
6.	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) Herr Prof. Dr. Frosch; Frau Dr. von Maltzahn, Würzburg <i>Beruft sich auf Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie (GfV)</i>	03.12.2001
7.	Gesellschaft für Virologie (GfV) Nationales Referenzzentrum für Retroviren, Herr Prof. Fleckenstein, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Erlangen	27.11.2001
8.	Verband der Laborärzte (VDL) e.V. Herr Prof. Dr. Braun, Stuttgart	30.11.2001
9.	Visible Genetics Herr H. Kirzinger, Pfaffenhofen	06.12.2001
10.	Vivantes, Netzwerk für Gesundheit GmbH, Herr Dr. Arastéh, Berlin	27.11.2001

(Anhang 13.8: Synopse der Stellungnahmen)

#### 4.7 Beratung im Arbeitsausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur

Alle Unterlagen unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der maßgeblichen Literatur sind an die Mitglieder des Arbeitsausschusses verschickt worden oder als Tischvorlagen ausgehändigt.

(Anhang 13.2: kommentierte Literaturliste)

Der Arbeitsausschuss hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite zusammensetzte. In der 60. Sitzung des Arbeitsausschusses am 24.04.2003 wurde zunächst der allgemeine Sachstand zur Antragstellung, zur Methode, zu den Stellungnahmen und zu den sonstigen verschickten Unterlagen referiert.

In die eingehende Erörterung der HIV-Resistenzprüfung wurden die eingegangenen Stellungnahmen, die Ergebnisse der HTA-Gutachten, Empfehlungen aus Leitlinien (sofern vorhanden) und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen und in den HTA-Gutachten benannt sowie durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert, detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung des Ausschusses bewertet.

In der 66. Sitzung des Arbeitsausschusses am 30.10.2003 wurde die HIV-Resistenzprüfung abschließend zusammenfassend diskutiert und die daraus resultierende Beschlussvorlage für den Bundesausschuss anschließend im schriftlichen Verfahren konsentiert.

#### 4.8 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung des Arbeitsausschusses	Datum	Beratungsgegenstand
58. Sitzung	20.02.2003	Festlegung der HIV-Resistenzprüfung als prioritär zu beratendes Thema
	12.03.2003	Beginn der Bearbeitung; Durchführung der Literaturrecherche
60. Sitzung	24.04.2003	Einführungsvortrag zur Thematik
61. Sitzung	27.05.2003	Vorstellung der synoptischen Zusammenfassung der Stellungnahmen Überblick über den Stand der Literaturrecherche Vortrag über die Ergebnisse des MDK-Gutachtens
64. Sitzung	28.08.2003	Vortrag über die Ergebnisse des HTA von Corzillius et. al. [2003] Abschluss der Literatúrauswahl; Beginn der Einzelauswertungen
65. Sitzung	25.09.2003	Phänotypische Tests – Literatur mit Einzelauswertung
66. Sitzung	30.10.2003	Genotypische Tests – Literatur mit Einzelauswertung; Abschluss der Einzelauswertungen; Diskussion der Richtlinie

	14.11.2003	Konsentierung des Formulierungsvorschlags der Richtlinie und der Begründung im schriftlichen Abstimmungsverfahren; Abschluss der Bearbeitung
67.Sitzung	27.11.2003	Abschlussdiskussion der Richtlinie und der Begründung
	01.12.2003	Beschluss des Bundesausschusses
	23.03.2004	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	02.04.2004	Veröffentlichung im Dt.Ärzteblatt

#### **4.9 Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung**

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zu den HIV-Resistenzbestimmungen fanden am 01. Dezember 2003 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der Bundesausschuss beschloss die Anerkennung der genotypischen Resistenztestung für die vertragsärztliche Versorgung (BUB-Richtlinien, Anlage A, Nr. 10, „Genotypische Resistenztestung“; siehe Anhang 13.13). Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 23.03.2004 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 13.15) und am 02.04.2004 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 24.03.2004 in Kraft.

## **5. Methodik der Verfahrensbewertung**

### **5.1 Informationsgewinnung**

#### **5.1.1 Informationsgewinnung und -Auswahl**

Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche wurden die Publikationen zum derzeit relevanten und gesicherten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zur HIV-Resistenzprüfung identifiziert.

Darüber hinaus wurden im Vorfeld der Beratungen Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen wurden zusätzlich zu den Ergebnissen der systematischen Recherchen in die Beratungen des Ausschusses miteinbezogen.

Ziel der Recherchen zur HIV-Resistenzprüfung war insbesondere die Identifikation von randomisierten kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten, evidenzbasierten Leitlinien und HTA-Berichten.

Alle Fundstellen wurden nach zuvor festgelegten Filterkriterien wie den u.a. Zielparametern von zwei unabhängigen Bewertern hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft, hierauf basierend wurden die relevanten Fundstellen ausgewählt und einer methodisch-qualitativen Auswertung unterzogen.

#### **5.1.2 Zielparameter**

Die Zielparameter zur Auswahl und Auswertung von Publikationen zur HIV-Resistenztestung wurden a priori definiert. Als relevante Endpunkte wurden angesehen:

- (I) Viruslast
- (II) CD4-T-Lymphozyten-Zellzahl (bzw. CD4 / CD8-Ratio)
- (III) Überlebenszeit bzw. Überlebenszeitrate
- (IV) Vermeidung opportunistischer Infektionen
  
- (V.1) Lebensqualität
- (V.2) Therapieadhärenz
- (V.3) Verträglichkeits- bzw. Toxizitätsparameter

Endpunkte zu (I) bis (IV) gelten als vorrangig

#### **5.1.3 Stellungnahmen**

Sowohl die in die Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die in den Stellungnahmen benannte Literatur gingen in die Bewertung ein. In den Stellungnahmen angeführte klinische Studien wurden im Einzelnen in den

Literatúrauswahl und –Bewertungsprozess einbezogen. Auch Mitteilungen zur HIV-Resistenzprüfung an den Arbeitsausschuss, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

#### **5.1.4 Datenbanken**

Es wurden folgende Datenbanken zur Informationsgewinnung herangezogen: MED-LINE, EMBASE, The Cochrane Library (die NHS CRD-Datenbanken DARE, NEED und HTA sind in dieser Datenbank enthalten, ebenso NHS EED), HSTAT, TripData-base, Leitliniendatenbank der AWMF, Springer-Verlag, Thieme-Verlag, Kluwer-Verlag, Stanford HIV RT and Protease Sequence Database.

#### **5.1.5 Fachgesellschaften**

Die Publikationsverzeichnisse der nationalen und internationalen Fachgesellschaften und sonstigen relevanten Institutionen wurden insbesondere im Hinblick auf vorliegende aktuelle und evidenzbasierte Leitlinien, Gutachten u.ä. zur HIV-Resistenzprüfung gesichtet. Eine genaue Auflistung der Institutionen befindet sich im Anhang 13.1.

#### **5.1.6 Referenzlisten, „Handsuche“ und sog. Graue Literatur**

Zusätzlich zu den genannten Datenbanken und Institutionen wurden die Publikationsverzeichnisse der weltweit bestehenden HTA-Institutionen – deren Publikationen nicht oder nicht vollständig in den o.g. Datenbanken erfasst sind – nach vorliegenden relevanten Publikationen und/oder laufenden Projekten durchsucht. Ebenso wurden die verschiedenen Monographieverzeichnisse im Hinblick auf vorliegende Monographien, wie z.B. Dissertationen, Habilitationen und sonstige „Graue Literatur“ durchgesehen. Parallel zum Beratungsprozess wurden Abstracts-Bände von jüngsten Kongressen und aktuelle Publikationen, die nach Abschluss der Recherche anhand der relevanten Stichworte identifiziert wurden, in die Beratung einbezogen. Im Rahmen der Identifizierung von Grauer Literatur wurde auch stichprobenartig der leistungsrechtliche Status des Verfahrens in anderen Versicherungssystemen (z.B. über Medicare,) überprüft.

Die in den unterschiedlichen Datenbanken verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 13.1 aufgelistet.

### **5.2 Informationsbewertung**

Für die Bearbeitung des Themas „HIV-Resistenzprüfung“ hat der Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassenseite und Ärzteseite zusammensetzte und zur Aufgabe hatte, die Stellungnahmen und die wesentliche Literatur auszuwerten und dem Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ vorzutragen. Dies erfolgte zunächst in

Form eines einführenden Vortrages und anschließend in der Darstellung der Literaturrecherche und -auswahl sowie der Darstellung der Auswertungen der wesentlichen Einzelstudien und der Stellungnahmen zur HIV-Resistenzprüfung.

Die Auswertungen wurden dem Arbeitsausschuss vorgestellt, dort diskutiert und konsentiert. Jede vorgestellte Unterlage wurde den Ausschussmitgliedern vorab als Beratungsunterlage zugeschickt. Darüber hinaus konnten Ausschussmitglieder jede in der Bibliographie aufgeführte wissenschaftliche Untersuchung anfordern und zusätzlich dort nicht gelistete, aber von ihnen als relevant erachtete Artikel auf Anforderung über die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses bestellen und zur Beratung aufrufen.

Die Basis der Beurteilung bildete dabei die Fragestellung des Arbeitsausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllt die HIV-Resistenzprüfung – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, sodass die HIV-Resistenzprüfung als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollte?“

### **5.2.1 Primärstudien**

Die Auswertung einzelner Primärstudien erfolgte anhand standardisierter Auswertungsbögen im Rahmen einer detaillierten Einzelauswertung oder einer Kurzauswertung (siehe Anhang 13.9), welche durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe konsentiert wurden, jeweils durch zwei unabhängige Beurteiler. Die strukturierte Überprüfung der Qualität der exemplarisch ausgewerteten Primärstudien mit Hilfe des Auswertungsbogens ist erforderlich, da der Zusammenhang zwischen Validität und Qualität einer Studie als gut etabliert gilt. In der Regel kommt es bei weniger sorgfältig durchgeführten Studien zu einer Überschätzung der Therapieeffekte. Merkmale einer qualitativ hochwertigen Studie sind folgende Anhaltspunkte, die in den Auswertungen dargestellt wurden:

- Die Studienpopulation soll möglichst detailliert beschrieben werden.
- Verum- und Kontrollgruppe sollen aus der gleichen Population kommen.
- Die Rekrutierung der Teilnehmer soll möglichst Bias und Confounding vermeiden.
- Ein- und Ausschlusskriterien sollen beschrieben sein.
- Die Größe des Untersuchungskollektives soll sicherstellen, dass Ergebnisse sich mit hinreichender Sicherheit nicht zufällig ereignet haben (Vermeidung sowohl von alpha- als auch beta-Fehler).
- Die Art der Randomisation soll beschrieben werden.
- Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention.
- Die Vergleichsgruppen sollen sich bis auf die Intervention möglichst nicht unterscheiden, innerhalb der einzelnen Gruppen soll die Behandlung gleich sein.

- Auswahl angemessener Outcome-Parameter, Beschreibung der Validität und Messung dieser Parameter.
- Drop-Outs sollten weniger als 20% sein.
- Eine angemessene statistische Auswertung sollte durchgeführt sein.
- Es sollte möglichst eine Intention-to-treat Analyse verwendet worden sein.

Im Sinne einer umfassenden Überprüfung wurden durch den Arbeitsausschuss auch Studien, die methodisch fehlerbehaftet waren, in der Beratung berücksichtigt und nicht verworfen.

Um auf die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik im Fazit des Auswerters detailliert benannt. Die Einordnung in die Evidenzhierarchie und die Bewertung der Ergebnisse der einzelnen Publikationen erfolgte abschließend durch eine detaillierte Diskussion im Arbeitsausschuss.

### **5.2.2 Sekundärliteratur**

(Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte, Leitlinien):

Zusätzlich zur Primärstudienauswertung wurden systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte narrativ ausgewertet und die Ergebnisse in den Beratungsprozess einbezogen.

### **5.2.3 Stellungnahmen**

Alle Stellungnahmen wurden den Ausschussmitgliedern in Kopie zugeschickt und waren neben den wissenschaftlichen Unterlagen Beratungsgrundlage für die Ausschusssitzungen.

## **6. Allgemeiner Hintergrund: Diagnostik und Therapie der HIV-Infektion**

### **6.1 Das HI-Virus und seine Subtypen**

Die humanen Immundefizienz-Viren HIV-1 und HIV-2 sind Lentiviren aus der Gruppe der Retroviren, deren genetische Information in Form von RNA und nicht als DNA vorliegt. Das HI-Virus benötigt daher zur Vermehrung in der menschlichen Wirtszelle das Enzym Reverse Transkriptase, welches die auf der RNA befindliche genetische Information des Virus in DNA umschreibt, die dann in das Genom der Wirtszelle integriert wird.

Die folgenden Ausführungen – insbesondere auch hinsichtlich der HIV-Resistenztestung – beziehen sich lediglich auf HIV-1.

HIV-1 wird untergliedert in die Gruppen M, N und O. HIV-1 Gruppe M wird wiederum unterteilt in die Subtypen A bis K. In Europa und in den USA überwiegt Subtyp B, weitere häufig gefundene Subtypen sind HIV-1-A, HIV-1-C und (mit HIV-1-B eng verwandt) HIV-1-D.

### **6.2 Aufbau und Genom des HI-Virus**

Das Virusgenom von HIV ist vollständig entschlüsselt und umfasst ca. 10.000 Basenpaare. Die wichtigsten Struktur- und Hüllproteine bzw. Enzyme werden durch die drei Strukturgene gag, pol und env codiert, welche den Großteil des Virusgenoms bilden; neben den flankierenden Steuersequenzen (long terminal repeats) sind verschiedene, für die Kontrolle der Virusreplikation wichtige Regulator-Gene bekannt.

Das genetische Material des HI-Virus besteht aus zwei identischen RNA-Einzelsträngen, die zusammen mit verschiedenen Proteinen wie z.B. p7-Nukleokapsid-Proteinen, der Reversen Transkriptase und der Integrase den Virus-Kern bilden und von einer p24-Kapsid-Proteinschicht begrenzt werden. Außerhalb des Kapsids ist die Protease lokalisiert. Eine weiter außen liegende Hülle besteht aus p17-Matrix-Proteinen, an die sich eine Doppellipidmembran anschließt, in welche Hüllproteine wie die Glykoproteine gp120 und gp41 integriert sind; erstere ermöglichen die Ankoppelung des Virus an die CD4-Moleküle der menschlichen Zielzelle.

### **6.3 Virusreplikation und Pathogenese**

Hauptzielzellen für HIV sind die CD4-Rezeptor-tragenden Zellen des Menschen, nämlich T-Zellen bzw. T-Lymphozyten und Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems wie Langerhans'sche Zellen der Epidermis, follikuläre

dendritische Zellen, antigenpräsentierende Zellen und Makrophagen sowie Gehirnmikroglia und CD4-Zellen des Darms.

Die Infektion einer Zelle beginnt mit der Bindung des gp120 des HI-Virus an CD4-Rezeptoren der Zielzelle; ein "Federmechanismus" des gp41 vermittelt eine Annäherung von Virus und Zelle und führt zur Fusion der Membranen. Weitere Chemokin-Korezeptoren wie CXCR4 und CCR5 sind an der Einschleusung des Virus in die Zielzelle beteiligt. Nach dem Andocken verliert HIV seine Hülle, die virale genetische Information wird mit Hilfe der Reversen Transkriptase in DNA kopiert; diese DNA wird durch die Integrase in den Zellkern geschleust und dort in die zelleigene DNA der Wirtszelle integriert. Ab diesem Punkt im Replikationszyklus produziert die Wirtszelle bei jeder Aktivierung auch HI-Viren. Die einzelnen viralen Proteine werden dann durch weitere viruseigene Enzyme wie z.B. die Glukosidase und die Protease prozessiert, zusammengebaut und als neue HI-Viren durch die Zellmembran geschleust.

HIV ist ein äußerst schnell sich replizierendes Virus mit einer Halbwertszeit von nur 0,5 bis 6 Stunden. Jeden Tag werden im Durchschnitt im Körper eines HIV-infizierten Patienten ca. 10 (- 40) Milliarden Viruspartikel produziert. Die Reverse Transkriptase weist dabei eine hohe Fehlerrate von 1 – 10 Mutationen pro Virusgenom pro Replikationszyklus auf, die eine hohe genetische Variabilität mit einer Vielzahl von Virusvarianten nach sich zieht.

Diese rasche Replikation des Virus spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der HIV-Infektion. Insofern ist die Hemmung der Replikationsdynamik von entscheidender therapeutischer Bedeutung.

Die HIV-Infektion induziert eine komplexe zelluläre und humorale Immunantwort. Die wichtigste pathogene Eigenschaft von HIV-1 ist dabei die Verminderung der Zahl von CD4-T-Lymphozyten, welche einen fortschreitenden Immundefekt und in der Folge das Auftreten opportunistischer Infektionen verursacht.

#### **6.4 Angriffspunkte für Medikamente**

Die geschilderten Mechanismen des Replikationszyklus des HI-Virus sind von hoher klinischer Relevanz, da sich daraus folgende Angriffspunkte und Wirkmechanismen antiretroviraler Medikamente ergeben:

1. Eintritts- bzw. Fusions-Inhibitoren
2. Inhibitoren der Reversen Transkriptase
3. Integrase-Inhibitoren
4. Protease-Inhibitoren

Die bislang verfügbaren Pharmaka wirken als Hemmstoffe der Reversen Transkriptase und der Protease. Ein Eintritts- bzw. gp41-Inhibitor, Enfuvirtide,

wurde kürzlich zugelassen. Die bisher klinisch geprüften Integrase-Inhibitoren haben sich nicht als hinreichend effektiv erwiesen.

## 6.5 Übertragungswege und Risikofaktoren

HIV ist als freies Virus und intrazellulär infektiös und wird über ungeschützten Sexualkontakt, parenteral oder Schleimhautkontakt mit bluthaltigen Körperflüssigkeiten, oder auch perinatal übertragen.

Nach Informationen des Robert-Koch-Instituts (Stand: Ende 2001) sind die Infektionswege mit folgenden Faktoren verbunden:

- Homosexuelle Kontakte bei Männern: ~50%
- Herkunft aus Hochprävalenzgebiet: ~21%
- Heterosexuelle Kontakte: ~18%
- i.v. Drogengebrauch: ~10%
- Mutter-Kind-Transmission: <1%

## 6.6 Epidemiologie

Ende 2001 lebten in Deutschland ca. 38.000 Menschen mit HIV / AIDS; bei ca. 5.000 davon ist die Erkrankung zum Vollbild AIDS fortgeschritten. Die (geschätzte) Zahl der HIV-Neuinfektionen lag im Jahr 2001 bei ca. 2.000; in ca. 75% der Fälle waren Männer betroffen. Die HIV-Inzidenz blieb in den letzten Jahren im wesentlichen unverändert, während die AIDS-Mortalität seit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie gesunken ist. Im Jahr 2001 starben ca. 600 Menschen an HIV/AIDS.

## 6.7 Diagnostik

Die Diagnose der HIV-Infektion wird in der Regel durch den Nachweis von Antikörpern mittels eines ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) in Verbindung mit einem Bestätigungstest (Western-Blot oder indirekter Immunofluoreszenztest) gestellt. Der direkte Nachweis des HI-Virus kann durch Nachweis von p24-Antigen, Viruskultur oder durch PCR-Amplifikationsverfahren (Nachweis von Virus-RNA oder proviraler DNA) erfolgen.

Als klinisch entscheidende Verlaufsparemeter unter Therapie und zur Prognose dienen zum einen die Viruslast, d.h. die Menge an HIV-RNA gemessen als Anzahl der Viruskopien pro ml, und die CD4-Zellzahl bzw. das CD4/CD8-Verhältnis.

## 6.8 HIV-Surrogat-Parameter

Aufgrund des sich über viele Jahre erstreckenden Verlaufes der HIV-Infektion/HIV-Erkrankung einerseits und des raschen wissenschaftlichen Fortschrittes auf diesem Gebiet andererseits sind allein klinische Befunde für die Beurteilung der Prognose, der Therapiebedürftigkeit und insbesondere der Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie (HAART) weder im Einzelfall, noch im Rahmen von klinischen Studien ausreichend. Der Einsatz von Surrogat-Parametern, die eine zeitnahe Bewertung des Krankheitsverlaufes ermöglichen, ist daher unumgänglich.

Als Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und etabliert sind die HI-Viruslast als Maß der Virusreplikation und die CD4-Zellzahl als Maß der ("quantitativen") Funktion des Immunsystems - ggf. ergänzt um die CD8-Zellzahl (T-Suppressorzellen) bzw. die CD4/CD8-Ratio. Zu berücksichtigen sind sowohl physiologische (und methodisch bedingte) Tagesschwankungen der Viruslast (bis zu 0,6 log<sub>10</sub>) und der CD4-Zellzahl (50-100/µl und mehr), als auch die gegenüber der Viruslast (Tage) verzögerte Kinetik der CD4-Zellzahl (Wochen).

In zahlreichen Studien der Phase I und II sowie in großen Therapiestudien konnte eine Korrelation zwischen der HI-Viruslast und der CD4-Zellzahl belegt werden. Gesichert ist auch eine Korrelation zwischen den Ausgangswerten der HI-Viruslast und der CD4-Zellzahl bzw. dem Ausmaß der Viruslastsenkung ("virologisches Ansprechen") und dem Anstieg der CD4-Zellzahl ("immunologisches Ansprechen") vor/unter einer HAART einerseits und dem Krankheitsverlauf (Progression zu AIDS und Tod) andererseits. Welcher prädiktive Wert für das Therapieansprechen einer wenige (z.B. 1, 4, 16, 28) Wochen nach Therapiebeginn bestimmten Viruslast zukommt, ist umstritten.

Die alleinige Bestimmung der HI-Viruslast ist indiziert bei Neugeborenen HIV-positiver Mütter und bei Verdacht auf eine akute HIV-Erkrankung. Nach Diagnose einer HIV-Infektion (Therapiebedürftigkeit? Monitoring der HAART) sollten HI-Viruslast und CD4-Zellzahl immer zusammen bewertet werden.

Das p24-Antigen (HIV-Kapsidprotein) wird noch gelegentlich zur Sicherung der Verdachtsdiagnose einer akuten HIV-Erkrankung (Antigennachweis vor Antikörpernachweis / Serokonversion) herangezogen.

Neopterin und β<sub>2</sub>-Mikroglobulin haben als unspezifische Parameter einer Makrophagenaktivierung keine Bedeutung mehr.

Die Wertigkeit einer Bestimmung der ins Genom der Wirtszelle integrierten proviralen HIV-DNA in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) wird bei einer Virus-RNA unter der Nachweisgrenze diskutiert.

Wesentliche Fragen des Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) sind noch offen, zum Einsatz in der täglichen Praxis ist TDM noch nicht geeignet. In Einzelfällen mag die Bestimmung der Plasmaspiegel von Proteasehemmern und / oder NNRT's von Nutzen sein bei der Beurteilung der Compliance oder der "Zuordnung" von toxischen Wirkungen.

Im Stadium der wissenschaftlichen Evaluation befinden sich weitere Methoden der Pharmakokinetik, der Pharmakodynamik und der Pharmakogenomik

(Stichworte: [Arzneimittel-]Interaktionen, Polymorphismen von Cytochrom-P450-Isoenzymen oder von Transporterproteinen, ...).

Ob die "quantitative" Abschätzung der Replikationsfähigkeit ("Fitness") von "resistenten" HI-Viruspopulationen, bestimmte Polymorphismen der für die Infektiosität des HI-Virus u.a. maßgeblichen Chemokin(co)rezeptoren (z.B. CCR5) oder die zusätzliche Expression bestimmter Rezeptoren auf CD8- oder CD4-Zellen als Surrogatparameter geeignet sind, ist noch nicht geklärt.

## 6.9 Antiretrovirale Therapie

Zur antiretroviralen Therapie stehen zum einen Hemmer der Reversen Transkriptase, zum anderen Protease-Inhibitoren (PI) zur Verfügung. Die Hemmstoffe der Reversen Transkriptase können weiter in nukleosidale (NRTIs) bzw. nukleotidale (NtRTI) sowie nicht-nukleosidale Inhibitoren (NNRTI) unterschieden werden.

Der antiretrovirale Wirkmechanismus von NRTIs wird durch eine kompetitive Hemmung der Reversen Transkriptase und einen DNA-Kettenabbruch vermittelt. Die Nukleosidanaloga werden erst durch intrazelluläre Phosphorylierung in aktivierte Triphosphatderivate wirksam. Sie konkurrieren als "falsche Bausteine" mit den physiologischen Nukleotiden um die Reverse Transkriptase. Durch den Einbau als falscher Nukleotid-Baustein kommt es zum DNA-Kettenabbruch und zur Beendigung der reversen Transkription, da keine beständigen Phosphordiesterbrücken zur Doppelstrangstabilisierung aufgebaut werden können.

Die NNRTIs blockieren die Aktivität der Reversen Transkriptase direkt und nicht-kompetitiv durch Interaktion mit einer hydrophoben Region der p66-Untereinheit, die nahe an der Substratbindungsstelle des Enzyms liegt. Durch die Bildung eines inaktiven Komplexes kommt es zu einer Blockierung der katalytisch aktiven Bindungsstelle.

Die Proteasehemmer binden am aktiven Zentrum der Protease und führen zu einer Konformationsänderung des Moleküls. Dadurch können Strukturproteine von HIV wie p24, p17 und p7 nicht aus einem gag-pol-Vorläuferprotein gebildet werden, so dass die Virus-"Reifung" verhindert wird und den gebildeten Viruspartikel die Infektiosität fehlt.

Allein für die Substanzklasse der Proteasehemmer konnte bisher eine Lebensverlängerung nachgewiesen werden.

Eine Übersicht über die antiretroviralen Medikamente und ihre Kombinationsmöglichkeiten ist in der nachfolgenden Abb. 1 dargestellt. In der Regel erfolgt eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) mit Mehrfach-Kombinationen: entweder eine Dreifach-Therapie mit zwei NRTIs und einem PI oder mit zwei NRTIs und einem NNRTI oder mit drei NRTIs (dann unter Einschluss von Abacavir). Nicht selten werden Protease-Inhibitoren durch niedrige Dosen von Ritonavir pharmakokinetisch "geboostert", wobei Ritonavir die Eliminationshalbwertszeit und damit die Plasmakonzentrationen des konkomitierend verabreichten PI durch Hemmung von dessen Metabolisierung steigert.

**Abb. 1: Antiretrovirale Therapie bei unvorbehandelten Patienten**  
(nach HIV-Arbeitskreis Südwest (Hrsg.), 2003)

<p><b>Mindestens 2 Nukleosidale Reverse Transkriptasehemmer (NRTI):</b></p> <p><b>Zidovudin + Lamivudin (Combivir®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Zidovudin (Retrovir®) + Lamivudin (Epivir®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Zidovudin (Retrovir®) + Didanosin (Videx®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Zidovudin (Retrovir®) + Zalcitabin (Hivid®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Stavudin (Zerit®) + Lamivudin (Epivir®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Stavudin (Zerit®) + Didanosin (Videx®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Abacavir (Ziagen®) + Lamivudin (Epivir®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Abacavir (Ziagen®) + Stavudin (Zerit®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Tenofovir* (Viread®) + Lamivudin (Epivir®)</b></p>	<p>in Kombi- nation mit</p>	<p><b>Nukleosidalem Reverse Transkriptasehemmer (NRTI):</b></p> <p><b>Abacavir** (Ziagen®)</b></p>
	<p>oder mit</p>	<p><b>Nicht-Nukleosidalem Reverse Transkriptasehemmer (NNRTI):</b></p> <p><b>Efavirenz (Sustiva®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Nevirapin (Viramune®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Delavirdin (Rescriptor®)</b></p>
	<p>oder mit</p>	<p><b>Proteaseinhibitoren (PI):</b></p> <p><b>Lopinavir / r (Kaletra®) [enthält Ritonavir]</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Indinavir (Crixivan®) evtl. + Ritonavir (Norvir®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Saquinavir (Invirase®, Fortovase®) + Ritonavir (Norvir®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Nelfinavir (Viracept®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Amprenavir (Agenerase®) evtl. + Ritonavir (Norvir®)</b></p> <p>bzw.</p> <p><b>Ritonavir (Norvir®)</b></p>

\* Tenofovir trägt noch einen Phosphorsäure-Rest; es handelt sich daher um ein Nukleotid-Analogon (NtRTI)

\*\* Abacavir wird als Trizivir® auch in einer fixen Kombination mit Zidovudin und Lamivudin angeboten. Nach Daten der ACTG5095-Studie ist die Kombination der 3 NRTIs Zidovudin, Lamivudin und Abacavir jedoch der Kombination Zidovudin und Lamivudin plus dem NNRTI Efavirenz unterlegen; ihre Einordnung als Standardbehandlung i.S.e. HAART ist daher mittlerweile zweifelhaft geworden.

Abkürzungen: Abacavir: ABC; Didanosin: ddl; Lamivudin: 3TC; Stavudin: d4T; Tenofovir: TDF; Zalcitabin: ddC; Zidovudin: AZT; Efavirenz: EFV; Delavirdin: DLV; Nevirapin: NVP; Amprenavir: APV; Indinavir: IDV; Nelfinavir: NLV; Ritonavir: RTV; Saquinavir: SQV

Ein wesentliches Problem bei der Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten ist, dass sie eine Vielzahl störender unerwünschter Wirkungen entfalten können, welche die Lebensqualität und die Compliance der Patienten deutlich beeinträchtigen.

Der Einsatz einer HAART ermöglicht die effektive Senkung der Viruslast im Plasma und schafft damit die Voraussetzung für die zumindest teilweise Erholung des Immunsystems. Die Absenkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze ist deshalb das primäre Therapieziel der HAART.

Allerdings kann auch trotz fehlenden virologischen Ansprechens die Therapie eine positive Wirkung auf den Immunstatus und den klinischen Verlauf haben. Unter der Therapie mit Protease-Hemmern wird nicht selten beobachtet, dass die Zahl der CD4-Zellen trotz anhaltend nachweisbarer Viruslast stabil bleibt (es wird hier eine verminderte Pathogenität resistenter Virusmutanten angenommen). Umgekehrt kann es gelegentlich vorkommen, dass trotz optimaler Suppression der Viruslast die CD4-Zellzahl nicht wesentlich ansteigt. Die Gründe für dieses diskordante Ansprechen sind nicht endgültig geklärt. Obwohl Patienten, die kein ausreichendes virologisches Ansprechen mit Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze aufweisen, ein höheres Risiko für die Progression der Erkrankung zeigen als Patienten mit guter virologischer Therapieantwort, scheint dieses Risiko dennoch gegenüber unbehandelten Patienten deutlich vermindert.

Auch unter einer Mehrfach-Kombination antiretroviraler Substanzen im Sinne einer HAART ist eine vollständige Eradikation des HI-Virus u.a. wegen seiner aufgrund der hohen Fehlerrate der Reversen Transkriptase ausgeprägten Mutationsfähigkeit und konsekutiver Resistenzentwicklung sowie wegen der unterschiedlichen Wirksamkeit der Medikation in den verschiedenen Kompartimenten des Immunsystems bzw. der Mikroglia selbst auf lange Sicht nicht möglich. Pro Replikationszyklus werden vermutlich mehrere falsche Nukleotide in das aus ca. 10.000 Basenpaaren bestehende Virusgenom eingebaut. Das Auftreten von Mutationen ist also eine direkte Folge des HIV-Replikationsprozesses selbst. Dadurch existieren bei einem HIV-Infizierten eine Vielzahl genetisch unterschiedlicher Virustypen, sog. Quasispezies, nebeneinander.

Unter einer Therapie mit antiretroviralen Substanzen haben HIV-Populationen mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber den eingesetzten Medikamenten einen Replikationsvorteil gegenüber dem Wildtyp. Durch den Selektionsdruck unter einer antiretroviralen Therapie werden resistente Viren als vorherrschende HIV-Quasispezies selektiert, was einen graduellen Wirkverlust der Medikation nach sich zieht.

### **6.9.1 Therapieansprechen unter HAART**

Ein Behandlungserfolg wird dann angenommen, wenn sich die im Blut nachweisbare HIV-RNA (Viruslast bzw. Virusbeladung) unter die Nachweisgrenze von z.Zt. 20 – 50 Viruskopien pro ml senken lässt. In verschiedenen Studien (seinerzeit mit einer Nachweisgrenze von 200 – 500 Kopien / ml) lag die Erfolgsrate einer HAART nach 12 Monaten Therapie zwischen 60 und 80%.

Folgende Faktoren können die Erfolgsrate positiv beeinflussen:

- unvorbehandelte Patienten

- hohe CD4-Zellzahl zu Beginn der Therapie
- niedrige Virusbeladung zu Beginn der Therapie
- gute Therapieadhärenz (Compliance)
- möglichst geringe Anzahl von Tabletten, einfache Einnahmemodalitäten
- kurze Zeitspanne bis zum Erreichen des Nadirs (Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze)
- lange Zeitspanne mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze
- bei vorbehandelten Patienten: Einsatz von 3 oder mehr Substanzen, die in Resistenzanalysen eine Wirksamkeit gegen das Virus zeigen

Folgende Faktoren können die Erfolgsrate negativ beeinflussen:

- hohe Viruslast zu Beginn der Therapie
- ausgeprägte Vorbehandlung (mit z.B. Kreuzresistenzen)
- Einsatz von Saquinavir als einzigem Protease-Inhibitor in Kombinationstherapien
- gleichzeitiger i.v. Drogengebrauch
- mangelnde Therapieadhärenz (Compliance)
- hohe Tablettenanzahl und kompliziertes Einnahmeschema einer Therapie

### **6.9.2 Therapieversagen unter HAART**

Informationen zum Therapieansprechen respektive Resistenzstatus eines Patienten können vornehmlich durch die Messung der Viruslast und der CD4-Zellzahl gewonnen werden:

Etwa 20 bis 33% aller Patienten, die initial auf eine antiretrovirale Kombinationstherapie angesprochen hatten, zeigten im Verlauf von 6 bis 12 Monaten erneut einen signifikanten Anstieg der Viruslast. Die Gründe für ein solches Therapieversagen sind vielschichtig: In der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle lagen ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen oder eine mangelnde Therapieadhärenz (Compliance), ebenfalls häufig durch Nebenwirkungen verursacht, vor. Ein weiterer Grund für ein Therapieversagen sind pharmakokinetische Parameter wie z.B. Interaktionen, Enzyminduktion oder insuffiziente Absorption, welche in einer ungenügenden Bioverfügbarkeit der antiretroviralen Medikamente resultieren. Ein "rein virologisches Versagen" bei Ausschluss aller anderen Gründe liegt vermutlich bei lediglich ca. 10% aller Fälle eines Therapieversagens vor.

Entscheidender prognostischer Marker für das Fortschreiten der HIV-Infektion ist die Viruslast, d.h. die HIV-RNA-Menge im Plasma. Klinisch ist die Erkrankung dann durch eine zunehmende Immunschwäche charakterisiert, welche durch den Abfall der CD4-Zellen im Blut quantifiziert werden kann. Opportunistische Infektionen treten auf, wenn es zu einem ausgedehnten zellulären Immundefekt gekommen ist.

### 6.9.3 Indikation für Therapiewechsel unter HAART

Grundsätzlich sollte ein Therapiewechsel unter HAART in Betracht gezogen werden bei

- einem Anstieg der Viruslast unter Therapie oder
- einem Abfall der CD4-Zellzahl oder
- einem ungenügendem Abfall der Viruslast unter Therapie (d.h. weniger als 1 log<sub>10</sub>-Einheit) oder
- bei klinischer Progression.

Es wird in diesen Fällen der Austausch von mind. zwei Substanzen der HAART oder der gesamten Kombination empfohlen. Bei Problemen mit der Therapieadhärenz wird empfohlen, auf ein einfacheres Therapieschema zu wechseln. Bei Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit gegenüber einer bestimmten Substanz sollte das nicht tolerierte Pharmakon ausgetauscht werden.

Weitergehende Empfehlungen zum Therapiewechsel unter Einbeziehung der Höhe der Viruslast, der Therapiedauer und –anamnese wurden z.B. von der International AIDS Society, USA Panel, ausgearbeitet.

### Literatur zur Einführung in die Thematik

De Clercq ED (ed) Antiretroviral Therapy. ASM Press, Washington, 2001

Duwe S, Brunn M, Altmann D, Hamouda O, Schmidt B, Walter H, Pauli G, Kücherer C (2001) Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naïve patients of the German seroconverter study. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 26:266-273

Gözl J, Rockstroh J (Hrsg) Compliance in der HIV-Therapie. Uni-Med Verlag AG, Bremen London Boston, 2001

HIV-Arbeitskreis Südwest (Hrsg.) HIV und AIDS – ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene. Springerverlag, Berlin Heidelberg New York 2003, Kapitel: Antiretrovirale Therapie, Resistenzentwicklung / Wirkverlust. url: <http://www.hivinfo.de/handbuch/inhalt.d.htm>, <http://www.hivinfo.de/handbuch/antiret.htm>, <http://www.hivinfo.de/handbuch/antiretakt.htm>, <http://www.hivinfo.de/handbuch/mutrt.htm>, 2003

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EM, Squier C, Wagener MM, Singh N (2000) Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Annals of Internal Medicine 133:21-30

Robert Koch-Institut (2002) HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten und Trends. url: [http://www.rki.de/INFEKT/AIDS\\_STD/EPIDEMIO/EPI.HTM](http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/EPIDEMIO/EPI.HTM)

Salzberger B, Fätkenheuer (Hrsg) Aktuelle HIV-Therapie. Uni-Med Verlag AG, Bremen London Boston, 2001

Shafer R (2002) Assays for Antiretroviral Resistance. HIV InSite. url: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp?page=kb-02-02-03>

Wolf E, Mauss S, Jäger H (Hrsg) Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung. Grundlagen und praktische Anwendung der Kombinationstherapie. Thieme Verlag, Stuttgart, 1999

## 7. HIV-Resistenztestung und Testverfahren

### 7.1 Allgemeines

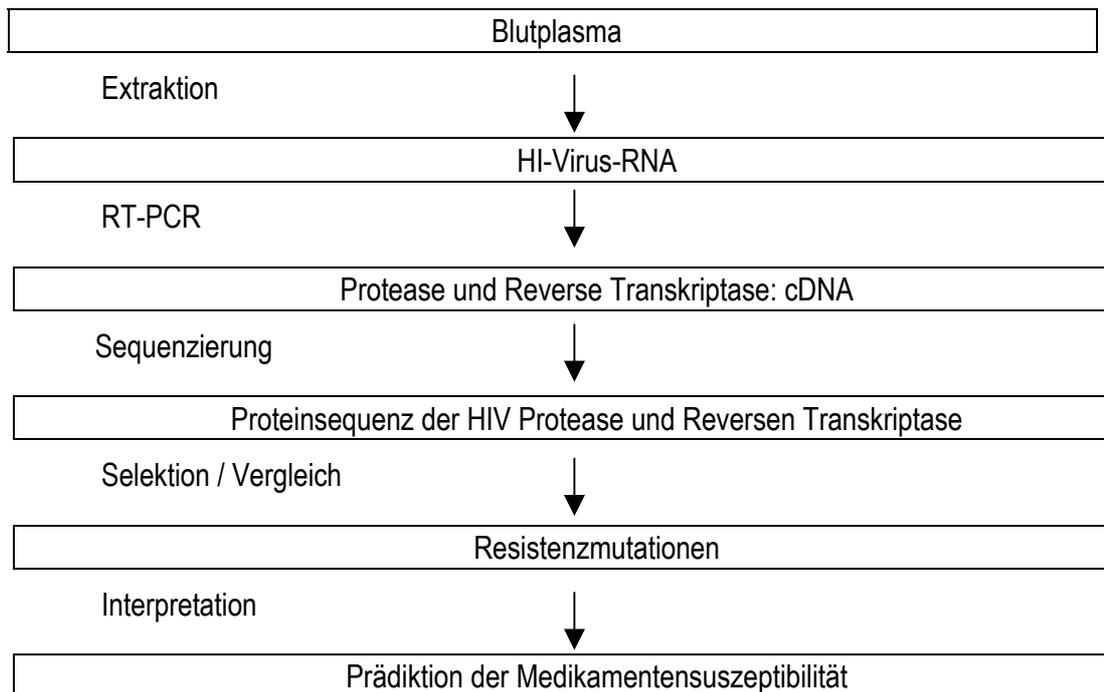
Zur Resistenztestung stehen zwei unterschiedliche Methoden zur Verfügung:

- a) Genotypisierung: Feststellung genetischer Veränderungen, d.h. Punktmutationen, Insertionen oder Deletionen in den Nukleotid-Sequenzen der für die Reverse Transkriptase und die Protease codierenden Abschnitte des Virusgenoms, mit dadurch verminderter Empfindlichkeit des HI-Virus auf Pharmaka,
- b) Phänotypisierung mit direktem Nachweis der durch Mutationen bedingten verminderten in-vitro-Empfindlichkeit des HIV auf bestimmte Medikamente, nachweisbar durch Erhöhung der jeweiligen IC50-Hemmkonzentration (d.h. derjenigen Pharmakon-Konzentration, welche notwendig ist, um eine 50%ige Hemmung der Virusreplikation zu erzielen).

### 7.2 Genotypische Resistenzbestimmung

Zunächst wird aus dem Blutplasma des Patienten die RNA des HI-Virus extrahiert und in DNA transkribiert. Anschließend werden mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) die für Protease und reverse Transkriptase relevanten Genabschnitte amplifiziert (Abb. 2). Danach erfolgt die Detektion von Mutationen entweder mittels DNA-Sequenzierung oder Hybridisierung unter Verwendung spezieller Oligonukleotid-Sonden. Bei den Genotypisierungs-Assays mit Sequenzierungsmethodik werden die kompletten Gene für die Reverse Transkriptase bzw. Protease sequenziert, so dass in diesem Fall alle vorhandenen Mutationen simultan identifiziert werden können. Bei Hybridisierung erfolgt eine Detektion von Mutationen nur bei ausgewählten Codons, dafür sind sie methodisch etwas einfacher zu handhaben. – Die genotypischen Resistenztests sind zum Teil kit-basiert.

Über Interpretationssysteme erfolgt dann anhand bekannter Resistenzmutationen die Prädiktion der Empfindlichkeit des HI-Virus auf antiretrovirale Medikamente.

**Abb 1: Genotypische Resistenztestung: Vorgehensweise**

Als mögliche Vorteile der Genotypisierung werden angesehen:

- "sensitiveres" Verfahren als die phänotypische Resistenztestung, da genotypische Mutationen oft vor der Ausprägung der phänotypischen Resistenz nachweisbar sind
- Ergebnisse stehen innerhalb von wenigen Tagen zur Verfügung
- Kosten geringer als bei der Phänotypisierung (ca. 400 - 500 € ).

Als mögliche Nachteile der genotypischen Resistenztestung werden angesehen:

- Test erst ab Viruslast > (500 -) 1000 Kopien/ml möglich
- "indirekte" Resistenzbestimmung;  
eine entsprechende Interpretation der Einzelmutationen und Mutationskombinationen bzw. – muster sowie möglicher Interaktionen von Mutationen ist notwendig, aber häufig schwierig
- keine Erfassung von Virusspezies, die weniger als 10 (– 50) % der HIV-Population ausmachen
- Variabilität der Ergebnisse je nach Labor möglich
- empfindliches und störanfälliges Verfahren.

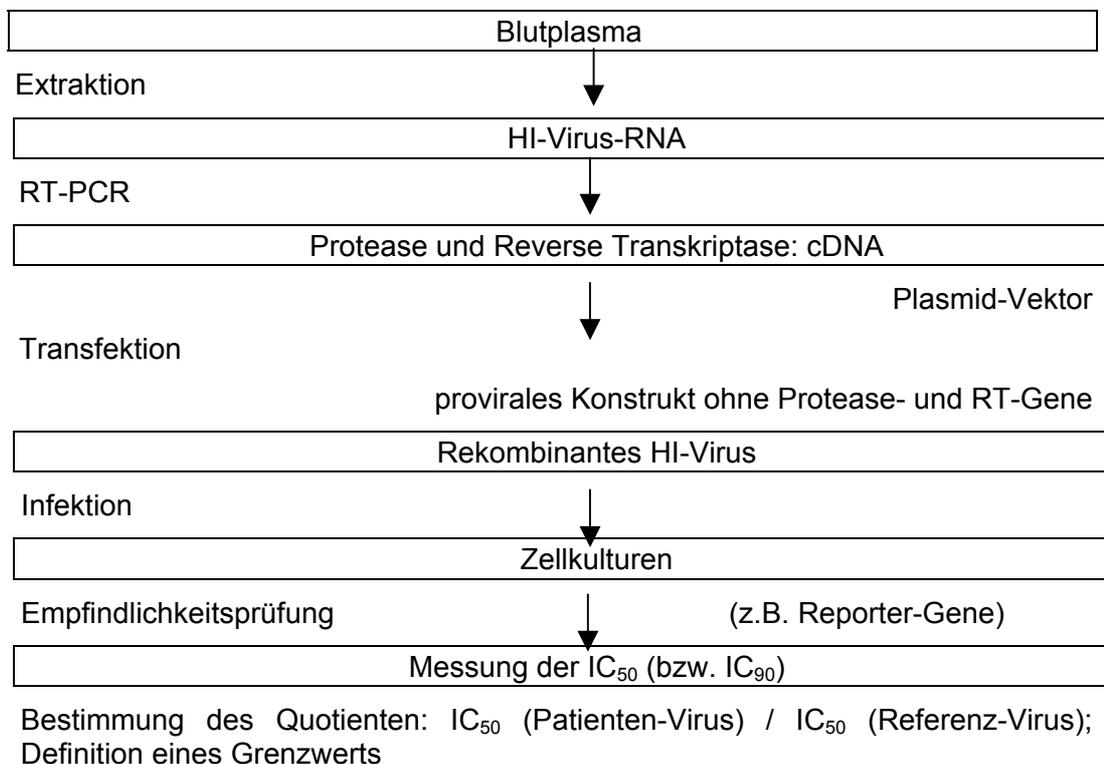
Ein gegenseitiger Einfluss der Medikamente auf die in vivo-Resistenz ist bei genotypischen Assays nicht abschätzbar.

### 7.3 Phänotypische Resistenzbestimmung

Hierbei werden die HI-Viren des Patienten in Zellkulturen aus patienteneigenen peripheren mononukleären Blutzellen angezüchtet/vermehrt; anschließend wird die Empfindlichkeit der HIV-Isolate gegenüber antiretroviralen Substanzen getestet. Bei heute gängigen, rekombinanten Verfahren werden wie bei der genotypischen Resistenztestung die für die Reverse Transkriptase und die Protease codierenden Genabschnitte der isolierten HI-Viren des Patienten mittels PCR amplifiziert (Abb. 3). Die Gene für die Protease und für die Reverse Transkriptase werden dann mittels eines Plasmid-Vektors in einem Transfektionsprozess in ein diesbezüglich defizientes provirales Konstrukt verbracht, um schließlich ein rekombinantes HI-Virus zu ergeben. Mit diesem rekombinanten Virus werden Zellkulturen infiziert; diese können im Rahmen einer Empfindlichkeitsprüfung verschiedenen Konzentrationen von antiretroviralen Medikamenten ausgesetzt werden, wobei die jeweilige 50%ige (oder 90%ige) Hemmkonzentration (IC<sub>50</sub> bzw. IC<sub>90</sub>) gemessen wird. Die für das rekombinante Virus mit den Genen der Protease und Reversen Transkriptase aus dem Patienten-Virus gemessene Hemmkonzentration wird mit jener eines Referenzvirus ins Verhältnis gesetzt, wobei je nach zugrundegelegtem Grenzwert der für eine Hemmung nötigen vielfachen Wirkstoffkonzentrationen eine Resistenz angenommen werden kann.

In bestimmten Tests werden die amplifizierten Gensequenzen auch in einen modifizierten HIV-Vektor kloniert, der mit einem Reporter-Gen versehen ist; statt der inhibierten Virusreplikation wird dann "ersatzweise" die durch antiretrovirale Medikamente gehemmte Reporter-geninduktion für die Empfindlichkeitsprüfung herangezogen.

**Abb. 3: Phänotypische Resistenztestung: Vorgehensweise**



Als mögliche Vorteile der Phänotypisierung werden angesehen:

- erbringt "prinzipiell" mehr Informationen für den Behandler, da alle verfügbaren Medikamente in ihrer Wirkung untersucht werden können
- bestehende Resistenzen werden – zumindest in vitro – direkt nachgewiesen, ebenso erhält man Informationen über evtl. vorhandene Kreuzresistenzen
- relativ einfache Interpretation der Ergebnisse auch bei Vorliegen multipler genotypischer Resistenzen, da die Befundung in Form einer Einstufung des HIV mittels IC50-Verschiebung in sensibel, intermediär resistent und resistent erfolgen kann

Als mögliche Nachteile der Phänotypisierung werden angesehen:

- Test erst ab Viruslast > (500 -) 1000 Kopien/ml möglich
- teuer (ca. 800 – 1000 € ) und langsam (ca. 2 – 4 Wochen Zeitaufwand)
- Virusspezies, die < 10 (- 50) % der HIV-Population ausmachen, werden nicht erfasst; die in vivo-Resistenzlage könnte so unterschätzt werden
- in den Labors gelten vielfach keine einheitlichen Grenzen für die Resistenz-Einstufung (2,5 – 4 (-10 ?)-fache Erhöhung der IC50); d.h. klinische "cut-off"-Werte hinsichtlich einer signifikanten Resistenz für die einzelnen Substanzen bzw. Substanzkombinationen sind noch nicht ausreichend begründet bzw. allgemein etabliert
- Resistenzen gegen bestimmte NRTIs wie Zalcitabin, Didanosin und Stavudin werden nur unzureichend erfasst.

Es werden in der Regel keine Untersuchungen mit Medikamentenkombinationen durchgeführt, allerdings wäre dies in vitro theoretisch möglich.

Sowohl die phänotypische als auch die genotypische Resistenztestung weisen zur Zeit noch Probleme mit ihrer Sensitivität und Spezifität auf. Für beide Verfahren muss die Viruslast mindestens 500 bis 1000 Kopien pro ml betragen, so dass sie bei Patienten mit einer Viruslast von bis zu 1000 Kopien pro ml nicht geeignet sind, obwohl auch bei diesen Patienten möglicherweise bereits eine Resistenz gegen eines der verwendeten antiretroviralen Medikamente vorliegt.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass bei einem HIV-infizierten Patienten eine Vielzahl genetisch unterschiedlicher Virustypen, sogenannte Quasi-Spezies, nebeneinander existieren. Da die Resistenztestung jedoch meist nur die vorherrschenden Viruspopulationen erfasst, kann das Ergebnis durchaus von der tatsächlichen in-vivo-Resistenzsituation abweichen, weil sog. Minoritäten möglicherweise nicht berücksichtigt werden. Prinzipiell ist darüber hinaus nicht sicher, dass die in vitro bestimmten Resistenzen mit denjenigen der HIV-Quasispezies in vivo übereinstimmen. Überdies liegen nicht selten Kreuzresistenzen vor, verursacht durch Mutationen, die sich auf die phänotypische Resistenz gegenüber mehreren Medikamenten gleichzeitig auswirken, während es andererseits möglich ist, dass eine mutationsbedingte Resistenz auf ein bestimmtes Medikament mit einer Suszeptibilitätssteigerung auf ein anderes und möglicherweise konkomittierend verabreichtes Pharmakon einhergeht. Unterschiedliche Mutationskombinationen und Multi-Drug-Resistenzen können also die Einschätzung des Resistenz-Status eines Patienten sehr schwierig gestalten.

#### **7.4 Diskutierte Empfehlungen zur Durchführung eines HIV-Resistenztests**

Folgende Empfehlungen zur Durchführung eines HIV-Resistenztests werden diskutiert:

- a) zur Therapieentscheidung nach Therapieversagen oder bei nicht optimalem Ansprechen auf Therapie
- b) bei akuter HIV-Infektion vor Einleitung einer HAART unter bestimmten Voraussetzungen  
(z.B. Übertragung einer sicher resistenten Viruspopulation; bei ca. 13% von in den Jahren 1996 – 1999 HIV-Serokonvertierten wurde ein phänotypische Resistenz im Sinne einer Primärresistenz ohne vorherige antiretrovirale Therapie nachgewiesen)
- c) bei Schwangeren
- [d) ggf. vorrangig bei Kindern]

Keine Empfehlung zur Durchführung einer HIV-Resistenztestung wird im allgemeinen ausgesprochen bei einer chronischen HIV-Infektion vor Einleitung einer HAART, nach einer Therapiepause und bei einer Viruslast von unter 1.000 Kopien pro ml.

## 8. Auswertung der Primärliteratur

### 8.1 Ergebnisse und Bearbeitung der Literaturrecherche

Es wurden zur Auffindung der relevanten Primärliteratur zwei Teilrecherchen mit den Schwerpunkten therapeutische und diagnostische Aspekte der HIV-Resistenztestung durchgeführt.

Eine Übersicht mit der Definition der einzelnen Suchbegriffe einschließlich der Unterbegriffe, der Suchschritte und der Verknüpfungen sowie die Anzahl der durch die dargestellten Suchstrategien aufgefundenen Dokumente finden sich im Anhang 13.1 als Fließtext und als Tabelle.

Außerdem wurde die Suchstrategie zu „diagnostischen Aspekten“ über das herkömmliche Vorgehen mit definierten Suchbegriffen und –Verknüpfungen hinaus mittels der „Related Articles“ Funktion von PubMed-Medline unter Verwendung paradigmatischer Arbeiten zu Testgüte und Testgenauigkeit, ergänzt.

Zur Literatursichtung und –auswahl wurden die folgenden Filterkriterien als Ausschlussgründe verwandt:

#### *Ausschlussgründe*

- I. Ziel-Patientengruppe / Ziel-Indikation nicht berücksichtigt
- II. Ziel-Behandlungsverfahren nicht berücksichtigt
- III. Ziel-Diagnoseverfahren nicht berücksichtigt
- IV. Tierstudie
- V. präklinische Studie / Grundlagenforschung
- VI. Übersichtsartikel mit Publikationsdatum 1997 oder älter
- VII. Fallbericht / Einzelfallkasuistik
- VIII. Einzelmeinung ohne eigenes empirisches Material

Im Anschluss daran wurden im Rahmen eines zweiten Sichtungsprozesses die für eine Einzelauswertung relevanten Primärstudien mittels der folgenden Kriterien zur Literatúrauswahl eingegrenzt:

#### *A) Ausschlusskriterien für Veröffentlichungen:*

- (1) HIV-resistenzgesteuerte Pharmakotherapie nicht berücksichtigt
- (2) keiner der folgenden (patienten-)relevanten Endpunkte berücksichtigt:
  - I. Viruslast
  - II. CD4-T-Lymphozyten-Zellzahl (bzw. CD4 / CD8-Ratio)
  - III. Überlebenszeit bzw. Überlebenszeitrate
  - IV. Vermeidung opportunistischer Infektionen
  - (V.1) Lebensqualität
  - (V.2) Therapieadhärenz
  - (V.3) Verträglichkeits- bzw. ToxizitätsparameterEndpunkte zu (I) bis (IV) gelten als vorrangig.
- (3) Fallzahlen < 5 Beobachtungsfälle pro Behandlungsgruppe

**B) Differenzierungskriterium für die Auswertung:**

ausführliche Auswertung:

- (4) prospektive randomisierte Therapiestudie mit adäquater Vergleichsgruppe mit definierter relevanter Vergleichsbedingung und mit ausreichendem Stichprobenumfang, so dass vergleichende Wirksamkeits- und/oder Verträglichkeitsbeurteilung möglich ist, zugehörig der Evidenzstufe I

Kurzauswertung:

- (5) Therapiestudie ohne Randomisierung und ggf. ohne adäquate Vergleichsgruppe, zugehörig der Evidenzstufe IIa, IIb oder IIc

Unter den Ausschlusskriterien konnte jedes der drei Kriterien, insbesondere Punkt 2 (patientenrelevante Endpunkte), einen Ausschluss begründen. Hinsichtlich der Art der Auswertung wurde ein Differenzierungskriterium definiert; nach diesem Differenzierungskriterium wurde in ausführliche Auswertungen und Kurzauswertungen unterteilt.

Die umfassende Literaturrecherche erbrachte 1.968 Fundstellen, von diesen wiederum wurden 706 Abstracts auf ihre Auswertbarkeit hin überprüft. In der Folge wurden 81 Publikationen in einer genauen Durchsicht bewertet; davon wurden 13 Artikel im Anschluss für eine ausführliche Einzelauswertung oder Kurzauswertung ausgewählt. Durch Handsuche wurden zwei weitere Vollpublikationen sowie außerdem Poster bzw. Abstracts zu neun zusätzlichen Studien gefunden.

Ausführliche Einzelauswertungen wurden angefertigt für 10 Vollpublikationen, Kurzbewertungen für 5 Vollpublikationen sowie 9 Studien, für die Poster bzw. Abstracts gefunden werden konnten.

Außerdem wurden zur Einarbeitung in die Thematik und für den Einführungsvortrag über 50 Übersichtsarbeiten und Cochrane Reviews ausgewertet, darunter auch eine Meta-Analyse zur Wertigkeit einer HIV-Resistenztestung für eine testgesteuerte Auswahl antiretroviraler Medikamente.

## **8.2 Genotypische HIV-Resistenztestung: Auswertungen**

Ausgewertete Studien für die genotypische HIV-Resistenztestung: s. Tab. 1

**Tab. 1: Ausgewertete Evaluationsstudien zur genotypischen HIV-Resistenztest**

Autoren	Akronym	Status	Prüf- und Kontrollinterventionen			Zusätzliche Fragestellungen
Baxter et al. (2000)	GART / CPCRA046	Vollpublikation		SOC	GRT + Exp	
Birch et al. (2003)	CREST	Vollpublikation			(GRT / vP-GRT)	
Chaix et al. (2000)	VirAdapt	Vollpublikation		SOC	GRT	ökonomische Evaluation
Bossi et al. (2002)	GenoPhar	Abstract			GRT vs GRT-TDM	Drug Monitoring
Blanco et al. (2002)	VIHRES	Abstract	PRT		GRT	
Cingolani et al. (2002)	ARGENTA	Vollpublikation		SOC + Exp	GRT + Exp	Therapieadhärenz
Clevenbergh et al. (2000)	VirAdapt	Vollpublikation		SOC	GRT	48 Wochen-Follow-up
Clevenbergh et al. (2002)	PharmAdapt	Vollpublikation			GRT vs GRT-TDM	Drug-Monitoring
Cohen NJ et al. (2003)		Vollpublikation		SOC	GRT	Studie bei Kindern
Durant et al. (1999)	VirAdapt	Vollpublikation		SOC (+Exp)	GRT (+Exp)	
Durant et al. (2000)	VirAdapt	Vollpublikation		SOC+TDM	GRT+TDM	Drug-Monitoring
Emery/Workman et al. (2002)	CREST	Abstracts			GRT vs vP-GRT	
Loveday et al. (2003)	ERA	Abstracts	GRT+PRT		GRT	
Mazzotta et al. (2003)	GenPheRex	Vollpublikation	PRT		vP-GRT	
Meynard et al. (2002)	NARVAL	Vollpublikation	PRT	SOC	GRT	
Perez-Elias et al. (2002)	RealVirFen	Abstracts	PRT		vP-GRT	
Tural et al. (2002)	HAVANA	Vollpublikation		SOC+Exp	GRT+Exp	Expertenrat als Prüfbedingung
Tesiorowski et al. (2001)		Abstract	vP-GRT + PRT		vP-GRT	
Wegner et al. (2002)	CERT	Abstracts	PRT	SOC	vP-GRT	
Weinstein et al. (2001)	[GART / VirAdapt]	Vollpublikation		SOC	GRT	ökonom. Evaluation / Modellierung
Zöllner et al. (2001)		Vollpublikation		SOC	GRT	

Im Folgenden werden die fünf wichtigsten randomisierten, kontrollierten Studien zur testgesteuerten antiretroviralen Therapie nach genotypischer Resistenztestung ausführlich dargestellt. Es handelt sich dabei um die VIRADAPT-Studie von **Durant et al. [1999]** bzw. **Clevenbergh et al. [2000]**, die GART-Studie von **Baxter et al. [2000]**, die ARGENTA-Studie von **Cingolani et al. [2002]**, die HAVANA-Studie von **Tural et al. [2002]** sowie die NARVAL-Studie von **Meynard et al. [2002]** (siehe auch Anhang 13.10).

In der Publikation von **Durant et al. [1999]** (s. Abb. 4) wurden insgesamt 108 Patienten aufgenommen, Einschlusskriterien waren eine mindestens sechs-monatige NRTI- und eine mindestens drei-monatige Proteasehemmer-Gabe mit einer Viruslast von über 10.000 Kopien/ml; Patienten mit absehbarer Non-Compliance wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2 auf zwei Behandlungsbedingungen randomisiert: 65 Pat. erhielten vor Beginn der antiretroviralen Therapie eine genotypische Resistenztestung, aufgrund derer die antiretroviralen Substanzen ausgewählt wurden, 43 Pat. wurden mit einer aktuellen Standardtherapie behandelt. Zu Studienbeginn waren die beiden Patientengruppen vergleichbar. Es erfolgte nach 3 und 6 Monaten eine Nachuntersuchung sowie – nach Aufhebung der Gruppeneinteilung (siehe **Clevenbergh et al. [2000]**) – nach 9 und 12 Monaten. Die Auswertung erfolgte mittels einer Intent-to-treat-Analyse. Nach Monat 3 und nach Monat 6 fand sich mit  $-0,58$  log und  $-0,48$  log eine signifikant stärkere Senkung der Viruslast jeweils in der Prüf-Gruppe mit durch genotypische Resistenztestung gesteuerter Therapie.

Hinsichtlich des Zielparameters „Viruslast  $< 200$  Kopien/ml“ war die testgesteuerte Therapie der Standardbehandlung zu Monat 3 ebenfalls überlegen, zu Monat 6 zeigte sich noch ein Trend für die testgesteuerte Therapie. Die CD4-Zellzahl war in beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Nach Monat 6 wurde den Patienten in beiden Gruppen ermöglicht, eine genotypische Resistenztestung zur Medikamentenauswahl zu erhalten. Daraufhin zeigten sich zu Monat 12 in beiden Gruppen eine ähnliche Veränderung der Viruslast und vergleichbare Patientenanteile mit einer Viruslast  $< 200$  Kopien/ml.

In die GART-Studie von **Baxter et al. [2000]** (s. Abb. 5) wurden insgesamt 153 Pat. randomisiert. Bedingung für die Aufnahme in die Studie war eine mindestens 16-wöchige Dreifachkombination aus 2 NRTIs und 1 Proteaseinhibitor; die Viruslast sollte über 20.000 Kopien/ml (Amplicor, Roche) bzw. 10.000 Kopien/ml (bDNA-Assay) vor Baseline betragen. Bei der Baseline sollte die Viruslast über 5.000 Kopien/ml liegen. Außerdem wurde eine Viruslast nach Anstieg auf das Dreifache über den Nadir oder ein Wiederanstieg nach einem Nadir unter 500 Kopien/ml gefordert. Die genotypische Resistenztestung vor Therapie wurde mit einer Standardtherapie ohne Test verglichen. Die genotypische Resistenztestung wurde außerdem durch eine umfassende Beratung bzgl. Testbewertung und die sich daraus ergebenden Konsequenzen durch drei Experten ergänzt. Auf die testgesteuerte Therapie wurden 78 Pat. randomisiert, auf die Standardtherapie 75 Pat. Die beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar; die testgesteuerte Medikamentenauswahl führte in 86% der Fälle dazu, dass mindestens drei „aktive“ Substanzen verordnet wurden, während dies unter Standardbehandlungsbedingungen nur bei 44% der Patienten der Fall war. Eine Nachbeobachtung fand nach 4, 8 und 12 Wochen statt. Die Auswertung erfolgte mittels einer Intent-to-treat-

Analyse, wobei die Veränderung der Viruslast vor bzw. bei Baseline mit den zusammengefassten Werten von Woche 4 und Woche 8 verglichen wurden. Hierbei zeigte sich unter testgesteuerter Therapie eine signifikante größere Abnahme der Viruslast um zusätzlich  $-0,53$  log. Zu Woche 4, Woche 8 und Woche 12 lag die mittlere Differenz zwischen den Gruppen jeweils bei  $-0,46$  log,  $-0,53$  log und  $-0,44$  log zum Vorteil der testgesteuerten Therapie; auch diese Unterschiede waren sämtlich signifikant. Hinsichtlich des Zielparameters „Viruslast unter 500 Kopien/ml“ lag der Patientenanteil unter testgesteuerter Therapie zu Woche 4 und Woche 8 signifikant höher, als unter Standardbedingungen, zu Woche 12 zeigt sich ein Trend zugunsten der testgesteuerten Therapie. Die Veränderung der CD-4-Zellen war zwischen den beiden Behandlungsbedingungen nicht unterschiedlich.

In der ARGENTA-Studie von **Cingolani et al. [2002]** (s. Abb. 6) wurden 174 Pat. randomisiert. Aufnahmebedingung war eine Viruslast von mind. 2000 Kopien/ml oder eine nicht ausreichende Viruslastsenkung unter 1 log trotz mindestens 2-monatiger Kombinationsbehandlung aus mind. drei Medikamenten. 85 Pat. wurden auf die durch eine genotypische Resistenztestung gesteuerte antiretrovirale Therapie randomisiert, 89 Pat. auf eine Standardbehandlung. In beiden Gruppen wurde die Behandlung nach einer Panel-Diskussion festgelegt; bei der genotypischen Resistenztestung wurde die Testinterpretation durch zwei Experten vorgenommen. Vor Beginn der Behandlung wurde die vorherige Therapieadhärenz beurteilt. In der Gruppe der testgesteuerten Therapie bestand bei 22% der Patienten ein i.v.-Drogenabusus; 42,7% waren zuvor non-adhären. In der Standardtherapiegruppe lag bei 42% der Patienten ein i.v.-Drogenabusus vor, 45,8% waren zuvor non-adhären. Die Nachbeobachtung erfolgte nach 3 und nach 6 Monaten. Hierbei zeigte sich, dass nach 3 Monaten und testgesteuerter Therapie der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 500 Kopien/ml signifikant höher lag als unter Standardtherapie. Nach 6 Monaten war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar. Die quantitative Veränderung der Viruslast zeigte lediglich nach 3 Monaten einen grenzwertigen Trend zugunsten der testgesteuerten Therapie; die CD4-Zellzahl-Veränderungen waren zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass hinsichtlich der Patienten mit einer baseline-Viruslast unter 4 log der Anteil der Pat. mit einer Viruslast unter 500 Kopien/ml zu Monat 3 signifikant höher lag unter einer testgesteuerten Therapie, zu Monat 6 war hier noch ein Trend nachweisbar. Die vor Therapiebeginn gemessene Therapieadhärenz hatte keinen Einfluss auf die Zielparameter Viruslast oder CD4-Zellzahl.

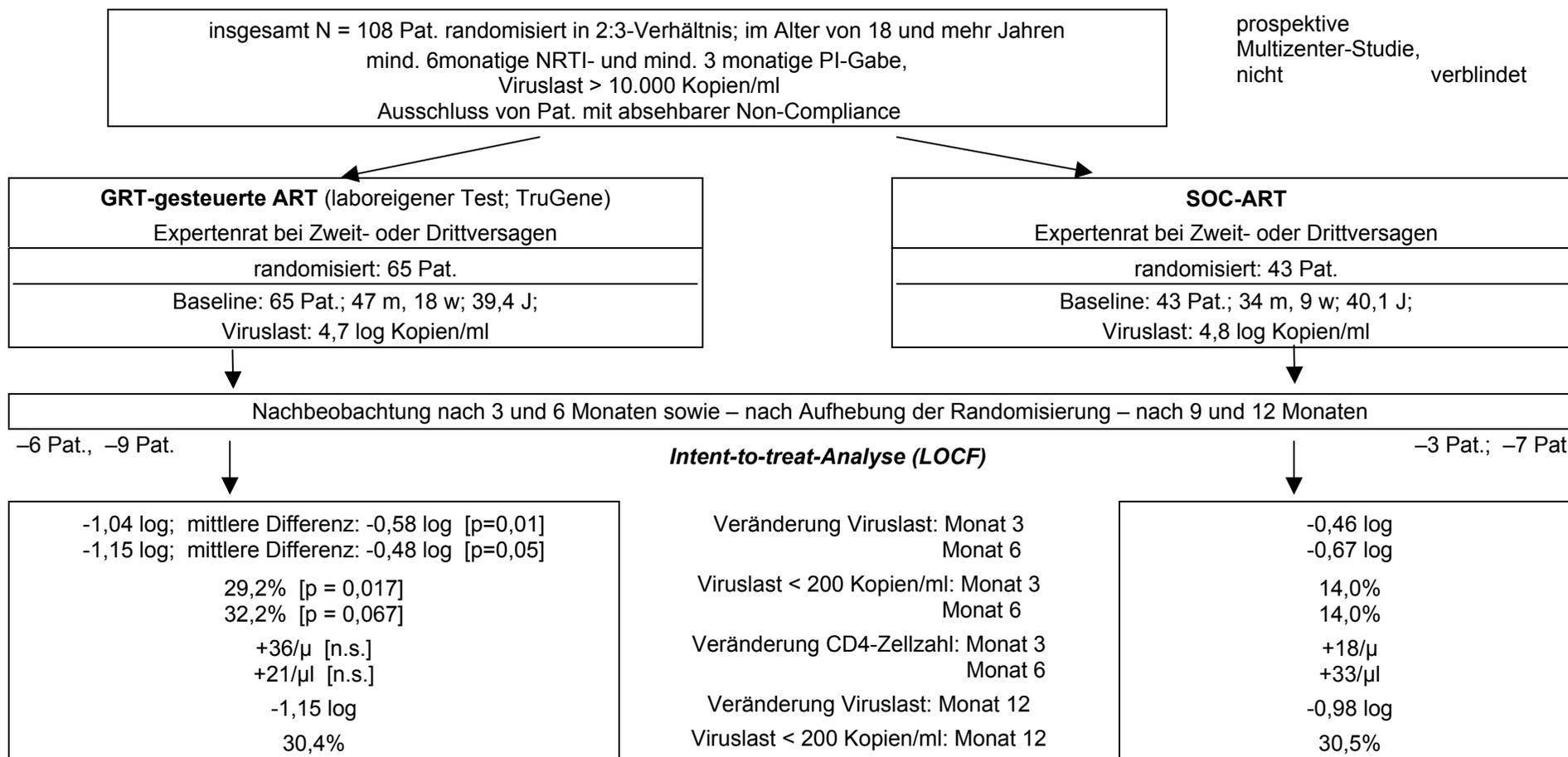
In der HAVANA-Studie von **Tural et al. [2002]** (s. Abb. 7) wurden insgesamt 326 Pat. randomisiert, und zwar zweifach zum einen hinsichtlich einer genotypischen Resistenztestung vor Therapiebeginn, und zum anderen hinsichtlich eines zusätzlichen Expertenrats bezüglich der Medikamentenauswahl. Aufnahmebedingung war eine mind. 6-monatige stabile antiretrovirale Medikation, die Viruslast musste bei mind. 1000 Kopien/ml liegen. Patienten mit anamnestisch ungenügender Therapieadhärenz oder Drogenabusus wurden ausgeschlossen. Auf die genotypische Resistenztestung wurden 161 Pat. randomisiert, davon 83 Pat. mit zusätzlichem externen Expertenrat. Auf die Standardtherapie wurden 165 Pat. randomisiert, davon 81 Pat. mit zusätzlichem Expertenrat. Außerdem fand eine Stratifikation nach Erst-, Zweit- oder Drittversagen der antiretroviralen Behandlungsregimes statt. Die beiden

Behandlungsgruppen waren nicht strukturbezogen. Eine Nachbeobachtung erfolgte nach 12 und 24 Wochen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels einer Intent-to-treat-Analyse. Dabei zeigte sich, dass die durch eine genotypische Resistenztestung gesteuerte Behandlung sowohl hinsichtlich des Zielparameters „Viruslast unter 400 Kopien/ml“ als auch hinsichtlich der quantitativen Veränderung der Viruslast signifikante Vorteile aufwies, wohingegen dies bei der zweiten Haupteffekt-Prüfbedingung „externer Expertenrat“ so nicht nachweisbar war. Bei einer Per-Protocol-Analyse wiesen beide Prüfbedingungen sowohl genotypische Resistenztestung als auch externer Expertenrat signifikante Vorteile auf. Hinsichtlich der multivariaten Analyse wird bezüglich des Hauptzielparameters „Viruslast unter 400 Kopien/ml“ eine signifikante Assoziation mit der Prüfbedingung „genotypische Resistenztestung“ durchgängig (OR 1,7) und für „externen Expertenrat“ lediglich bei Zweitversagen (OR 3,2) angegeben. Eine statistische Vergleichsbewertung hinsichtlich einer möglichen additiven Wirkung des externen Expertenrats für eine testgesteuerte Therapie ist aus dem Artikel nicht ersichtlich.

In der NARVAL-Studie von **Meynard et al. [2002]** (Abb. 9) wurden insgesamt 541 Pat. randomisiert. Die Viruslast sollte über 1000 Kopien/ml trotz mindestens 3-monatiger antiretroviraler Kombinationsbehandlung einschließlich mindestens eines Proteasehemmers betragen. Die Pat. wurden auf 3 Behandlungsbedingungen randomisiert: Genotypische Resistenztestung vor Therapiebeginn, phänotypische Resistenztestung vor Therapiebeginn und Standardbehandlung ohne Resistenztestung. Im Folgenden werden lediglich die Ergebnisse des Vergleichs „genotypische Resistenztestung“ versus „Standard-of-Care“ wiedergegeben. In die durch eine genotypische Resistenztestung gesteuerte Behandlung wurden 192 Pat. randomisiert, auf die Standardbehandlung 159 Pat. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert auf drei Schichten nach prognostischen Variablen. Auch hinsichtlich des Stadiums CDC C waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Nachbeobachtung erfolgte nach 12, 24 und 36 Wochen; die statistische Auswertung erfolgte über eine Intention-to-treat-Analyse. Hauptzielparameter war der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 200 Kopien/ml nach 12 Wochen. Unter vorheriger genotypischer Resistenztestung lag dieser Anteil bei 44%, unter Standardbehandlung bei 36% ( $p=0,120$ ). Die Sekundäranalyse ergab punktuell Vorteile für eine genotypische Resistenztestung (Anteil der Patienten mit Viruslast unter 200 Kopien/ml) nach 12 und nach 24 Wochen: Unter vorheriger genotypischer Resistenztestung lagen 31% versus 22% unter Standardbehandlung ( $p=0,052$ ) unter dieser Viruslast-Nachweisgrenze. Auch bei Patienten, bei denen lediglich ein Proteasehemmer zum Einsatz gekommen war, war der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter 200 Kopien/ml nach 12 Wochen unter vorheriger genotypischer Resistenztestung signifikant höher.

Damit zeigte sich zusammenfassend in den 5 Studien zur genotypischen Resistenztestung versus Standardbehandlung in 4 Studien eine signifikante Überlegenheit der testgesteuerten Therapie, in einer Studie ein grenzwertiger Trend mit punktuellen Vorteilen in der Sekundäranalyse zugunsten der genotypischen Resistenztestung.

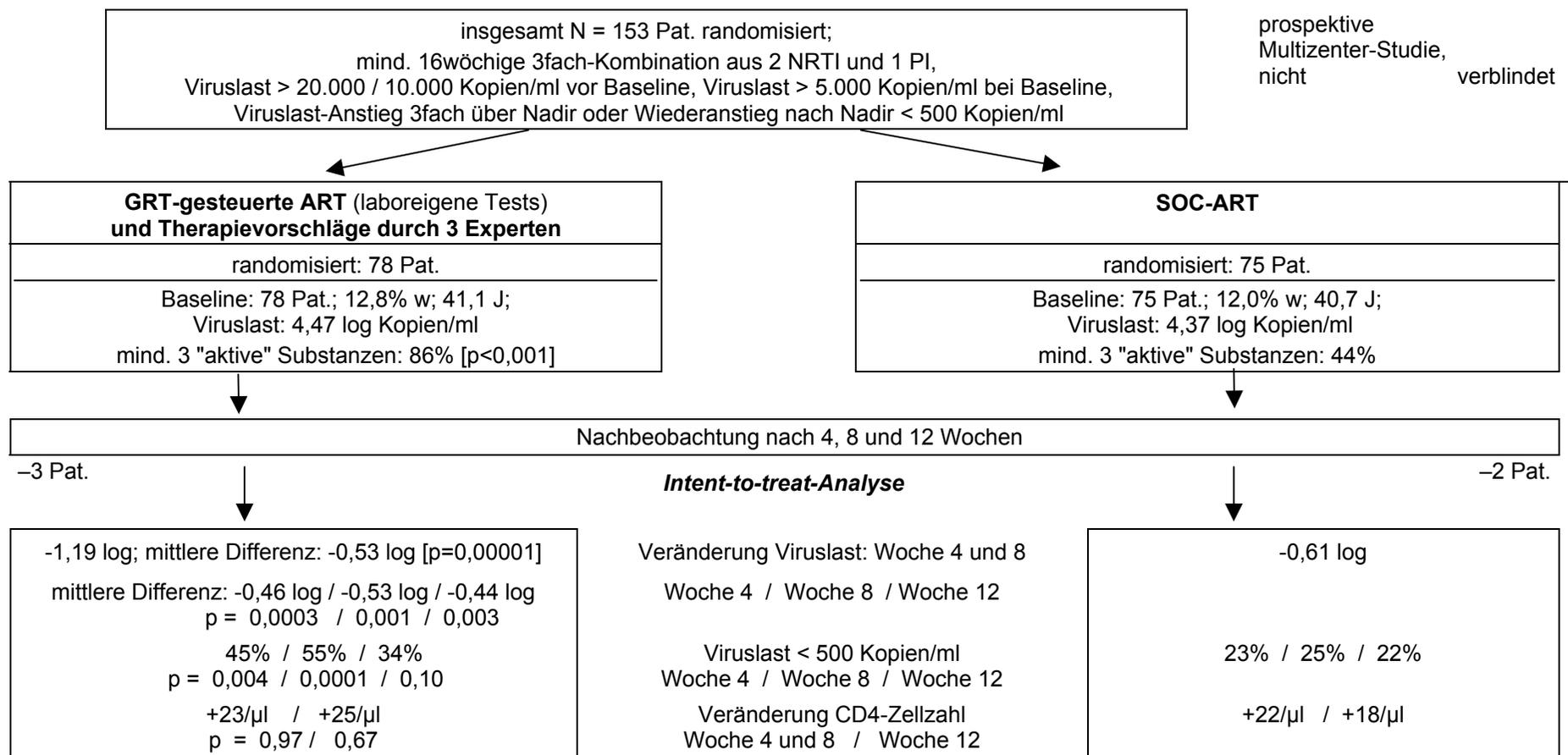
**Abb. 4: Durant et al. [1999], Clevenbergh et al. [2000]: RCT zur genotypischen Resistenztestung - VIRADAPT**



**Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, Boucher CA, Schapiro JM, Dellamonica P (1999)** Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 353:2195-2199

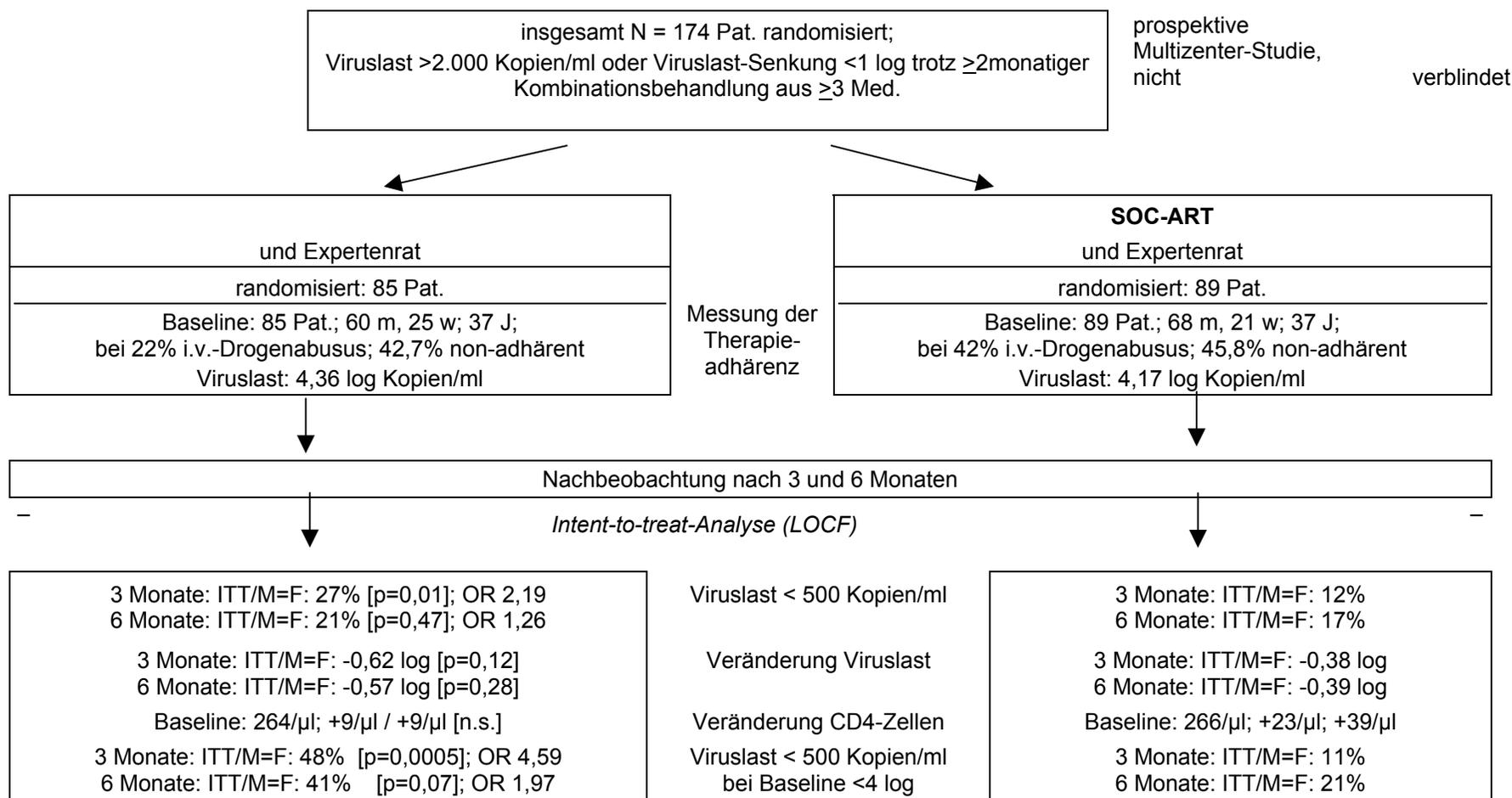
**Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, del Giudice P, Mondain V, Montagne N, Schapiro JM, Boucher CA, Dellamonica P (2000)** Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapta Study: week 48 follow-up. *Antiviral Therapy* 5 (1): 65-70

**Abb. 5: Baxter et al. [2000]: RCT zur genotypischen Resistenztestung (GRT) - GART**



**Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. (2000)** A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 14(9): 83-93

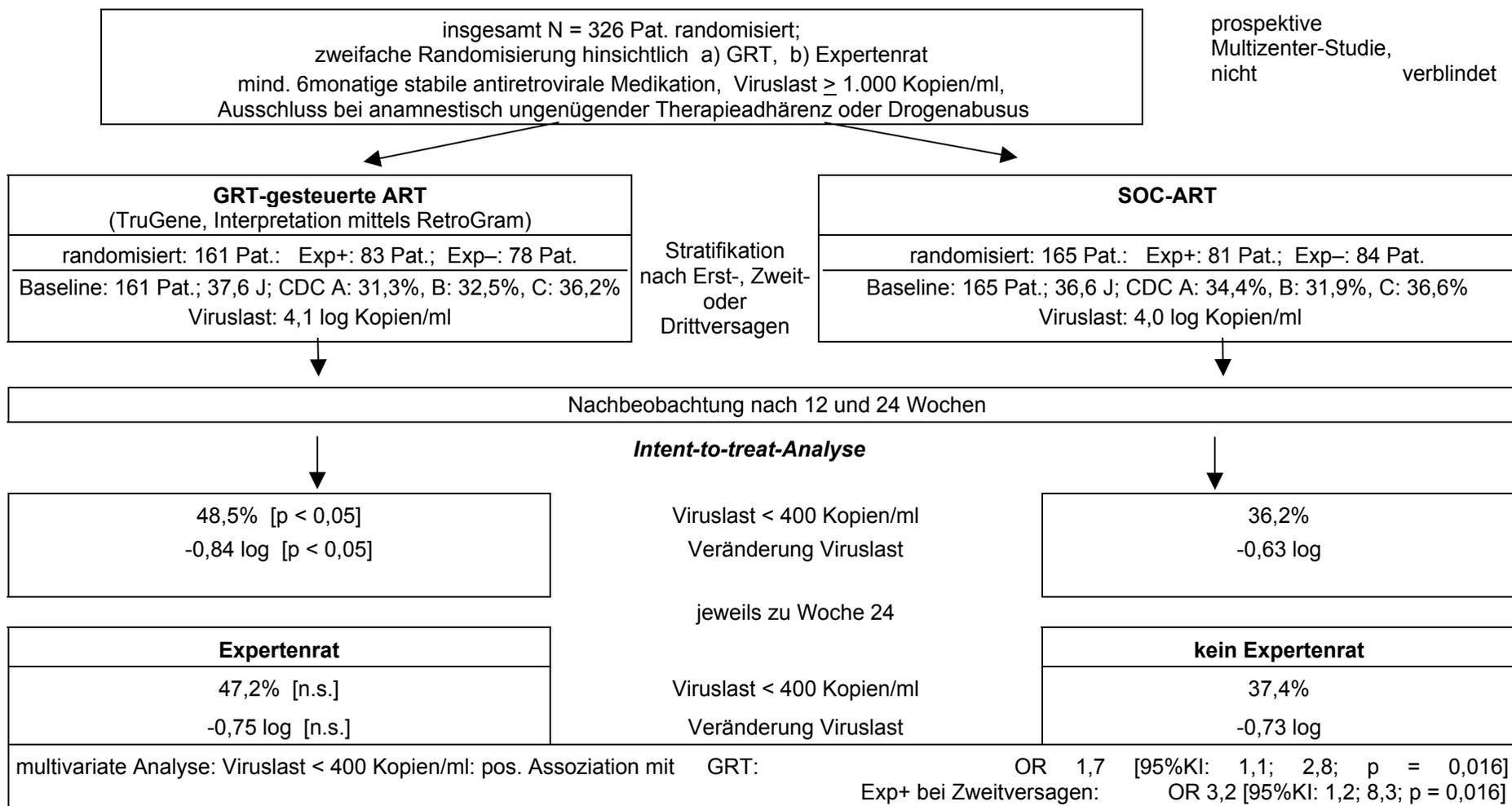
**Abb. 6: Cingolani et al. (2002): RCT zur genotypischen Resistenztestung (GRT) - ARGENTA**



**Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, Di Giambenedetto S, Cauda R, De Luca A (2002)**

Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 16(3): 369-367

**Abb. 7: Tural et al. (2002): RCT zur genotypischen Resistenztestung (GRT) - HAVANA**



Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. (2002) Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: The Havana trial. *AIDS* 16 (2): 209-

Genotypische HIV-Resistenztestung ohne und mit Drug-Monitoring: In der VIRADAPT-Studie von **Durant et al. [2000]** wurde in einer retrospektiven Sekundäranalyse ein prädictiver Nutzen eines zusätzlichen Drug-Monitorings als wahrscheinlich erachtet. In einer weiteren Untersuchung derselben Forschergruppe (**Clevenbergh et al. [2002]**) konnte dieser Nutzen bei einem prospektiven Prüfplan jedoch nicht mehr nachgewiesen werden: Die Plasmakonzentration von Proteasehemmern war kein signifikanter Prädiktor für eine Viruslastsenkung. In der GenoPhar-Studie von **Bossi et al. [2002]** konnte bei einer Intention-to-treat-Analyse der Nutzen eines Drug-Monitoring hinsichtlich Proteasehemmern oder NNRTIs zusätzlich zur genotypischen Resistenztestung in einer Intention-to-treat-Analyse ebenfalls nicht nachgewiesen werden (siehe auch Anhang 13.10.1).

#### Genotypische HIV-Resistenztestung ohne und mit VirtualPhenotype

Zur australischen CREST-Studie [**Emery et al., 2002; Emery et al., 2003; Workman et al., 2002**] lagen drei Abstracts vor; diesen ließ sich kein Unterschied zwischen einer genotypischen Resistenztestung plus VirtualPhenotype und einer genotypischen Resistenztestung ohne VirtualPhenotype-Interpretation entnehmen. In der Vollpublikation **Birch et al. [2003]** wird ein anderer Teilaspekt der CREST-Studie besprochen. In einer kleinen deutschen Pilotstudie von **Zöllner et al. [2001]** wurden 5 Patienten mit Medikamentenauswahl nach genotypischer Resistenztestung und 5 Patienten ohne genotypische Resistenztestung behandelt, bei den erstgenannten 5 Patienten fand sich ein Vorteil zugunsten der genotypischen Resistenztestung, doch ist wegen methodischer Mängel keine gesicherte Schlussfolgerung möglich. In einer retrospektiven Auswertung einer Fallserie bei HIV-infizierten Kindern (n=18) von **Cohen NJ et al. [2002]** fanden sich ebenfalls keine Vorteile zugunsten einer genotypischen Resistenztestung, doch ist auch diese Studie mit gravierenden methodischen Mängeln belastet, die eine gesicherte Schlussfolgerung nicht zulassen (siehe auch Anhang 13.10.1).

#### Ökonomische Evaluationsstudien zur genotypischen Resistenztestung

In der Untersuchung von **Chaix et al. [2000]** wurden die Daten aus der VIRADAPT-Studie herangezogen. Es wurden dabei ausschließlich die direkten Krankheitskosten verglichen, ohne dass auf die Therapieergebnisse Bezug genommen worden wäre. Es zeigte sich, dass zwischen Standardtherapie und durch genotypische Resistenztestung gesteuerter Medikamentenauswahl keine Unterschiede hinsichtlich der mittleren direkten Kosten pro Patient und Jahr bestanden. In der Gruppe mit genotypischer Resistenztestung zeigte sich ein Trend für niedrigere Medikamentenkosten.

In der Untersuchung von **Weinstein et al. [2001]** wurden die Daten aus der GART- und der VIRADAPT-Studie im Rahmen einer entscheidungsanalytischen Modellierung einer Kosten-Nutzwert-Analyse mittels Markov-Modell einschließlich Sensitivitätsanalyse unterzogen. Hinsichtlich der Modellierung der GART-Daten ergaben sich inkrementelle Kosten pro Patient pro zusätzlichem QALY von 17.900 Dollar (siehe auch Anhang 13.10.1).

#### Fazit der Studienauswertung zur durch genotypische HIV-Resistenztestung gesteuerten Therapie vs. aktuelle Standardtherapie

Als Ergebnis der Literaturrecherche wurden fünf prospektive randomisierte un-verblindete Interventionsstudien i.S.e. "best evidence" gefunden, welche sämtlich als Vollpublikationen vorliegen. Anhand der Ergebnisse dieser Studien konnte eine Überlegenheit einer durch eine genotypische Resistenztestung gesteuerten Auswahl

einer antiretroviralen Medikamentenkombination gegenüber einer aktuellen antiretroviralen Standardtherapie ohne Resistenztestung nachgewiesen werden.

In drei dieser fünf Studien kam zusätzlicher Expertenrat den Patienten beider Behandlungsgruppen zugute, in einer Studie nur den Patienten mit genotypischer Resistenztestung. Ob eine zusätzliche externe Expertenberatung einen additiven therapeutischen Nutzen erbringt, ist bisher nicht sicher geklärt.

Eine genotypische Resistenztestung plus VirtualPhenotype weist gegenüber einer genotypischen Resistenztestung ohne VirtualPhenotype-Interpretation keine Vorteile auf.

Ein zusätzliches Drug Monitoring hat im Vergleich zu einer alleinigen genotypischen Resistenztestung keinen darüber hinaus gehenden additiven Effekt.

Im Hinblick auf Anwendung und Indikationsbereich der genotypischen Resistenztestung ist darauf hinzuweisen, dass eine auf alle Fälle gleichermaßen anwendbare Definition des Therapieversagens, welche auch seltenen Einzelfällen gerecht würde, im Rahmen einer Richtlinie nicht möglich ist. Der Richtlinienbeschluss deckt hier soweit als möglich die für die Versorgungspraxis relevanten Punkte ab.

In sämtlichen Studien, in denen der klinische Nutzen der HIV-Resistenztestung für eine Therapieumstellung geprüft worden war, waren ausschließlich Patienten aufgenommen worden, die zuvor mit einer Kombinationstherapie entsprechend aktuellem standard of care behandelt worden waren (z.B. NRTIs plus PI oder NRTIs plus NNRTI). Nur für eine solche antiretrovirale Vorbehandlung ist der therapeutische Nutzen einer HIV-Resistenztestung hinreichend evaluiert und belegt.

Entsprechend den Einschlussbedingungen in den einzelnen Evaluationsstudien wird das Nicht-Ansprechen nach einer mindestens zwei- bis dreimonatigen Vorbehandlungsdauer der antiretroviralen Kombinationstherapie als Indikation für eine HIV-Resistenztestung angesehen; nur für diese Population ist die HIV-Resistenztestung evaluiert.

Es liegen keine Untersuchungen zur Wertigkeit einer genotypischen oder phänotypischen Resistenztestung für die Auswahl antiretroviraler Medikamente bei Primärresistenz vor.

Nach aktueller Datenlage werden resistente HI-Viren zunehmend häufiger übertragen. Es liegen zwar reichlich retrospektive Auswertungen vor, in denen sich eine Korrelation zwischen Resistenzen bei bisher nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten (Primärresistenz) und dem Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie bzw. einem folgenden Therapieversagen fanden; prospektive Vergleichsstudien, welche den Nutzen einer HIV-Resistenztestung vor Ersttherapie belegen könnten, wurden in der umfangreichen Literaturrecherche jedoch nicht gefunden. Es fehlen im übrigen hierzu auch entsprechende Literaturangaben in denjenigen Leitlinien, die ein solches Vorgehen empfehlen.

Auf evidenzbasierter Entscheidungsgrundlage kann derzeit eine HIV-Resistenztestung bei Primärresistenzen / therapie-naiven Patienten nicht empfohlen werden.

Wenngleich der therapeutische Nutzen der HIV-Resistenztestung bei Kindern und Schwangeren durch Evaluationsstudien nicht belegt ist, erscheint auch bei diesen Patientengruppen die Durchführung einer HIV-Resistenztestung zur Therapieumstellung unter den genannten Vorgaben eines Therapieversagens unter Kombinationstherapie gemäß Standard of Care ausreichend begründet.

Auch zur Transmissionsprophylaxe (Verhinderung einer Mutter-Kind-Übertragung) konnten in der Literaturrecherche keine Vergleichsstudien zum therapeutischen Nutzen der HIV-Resistenztestung für die primäre Medikamentenauswahl oder eine Umstellung im Verlauf der antiretroviralen Medikation gefunden werden.

Eine HIV-Resistenztestung ist unter klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten nur sinnvoll, wenn eine Medikamentenumstellung tatsächlich auch beabsichtigt ist.

Die vorliegenden Untersuchungen belegen den medizinischen Nutzen einer genotypischen Resistenztestung hinsichtlich einer Medikamentenumstellung bei virologischem Therapieversagen und legen eine positive Beurteilung bezüglich deren Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nahe.

Therapeutischer Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer durch eine genotypische HIV-Resistenztestung gesteuerten Medikation nach virologischem Therapieversagen erscheinen daher bei der Behandlung der HIV-Infektion gegenüber einer aktuellen Standardtherapie hinreichend belegt.

Der Ausschuss stellt hierdurch einvernehmlich fest, dass durch eine genotypische HIV-Resistenztestung in mehreren Evaluationsstudien die Überlegenheit einer test-gesteuerten Medikamentenauswahl gegenüber einer aktuellen Standardtherapie nachgewiesen wurde. Die genotypische HIV-Resistenztestung ist daher bei HIV-Infizierten indiziert, bei denen trotz ausreichend langer Behandlung mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie entsprechend dem gültigen Therapiestandard ein virologisches Therapieversagen auftrat, das durch einen unzureichenden Abfall der Viruslast oder durch einen erneuten klinisch relevanten Anstieg der Viruslast charakterisiert ist und das daher eine Therapieumstellung notwendig macht. Als labortechnische Voraussetzung für die Durchführung eines Tests wird gemäß der ausgewerteten Evaluationsstudien eine aktuelle Viruslast von zumindest 1000 Kopien/ml angesehen.

### **8.3 Phänotypische HIV-Resistenztestung: Auswertungen**

Ausgewertete Studien für die phänotypische Resistenztestung (s. Tab. 2)

**Tab. 2: Ausgewertete Evaluationsstudien zur phänotypischen HIV-Resistenztestung**

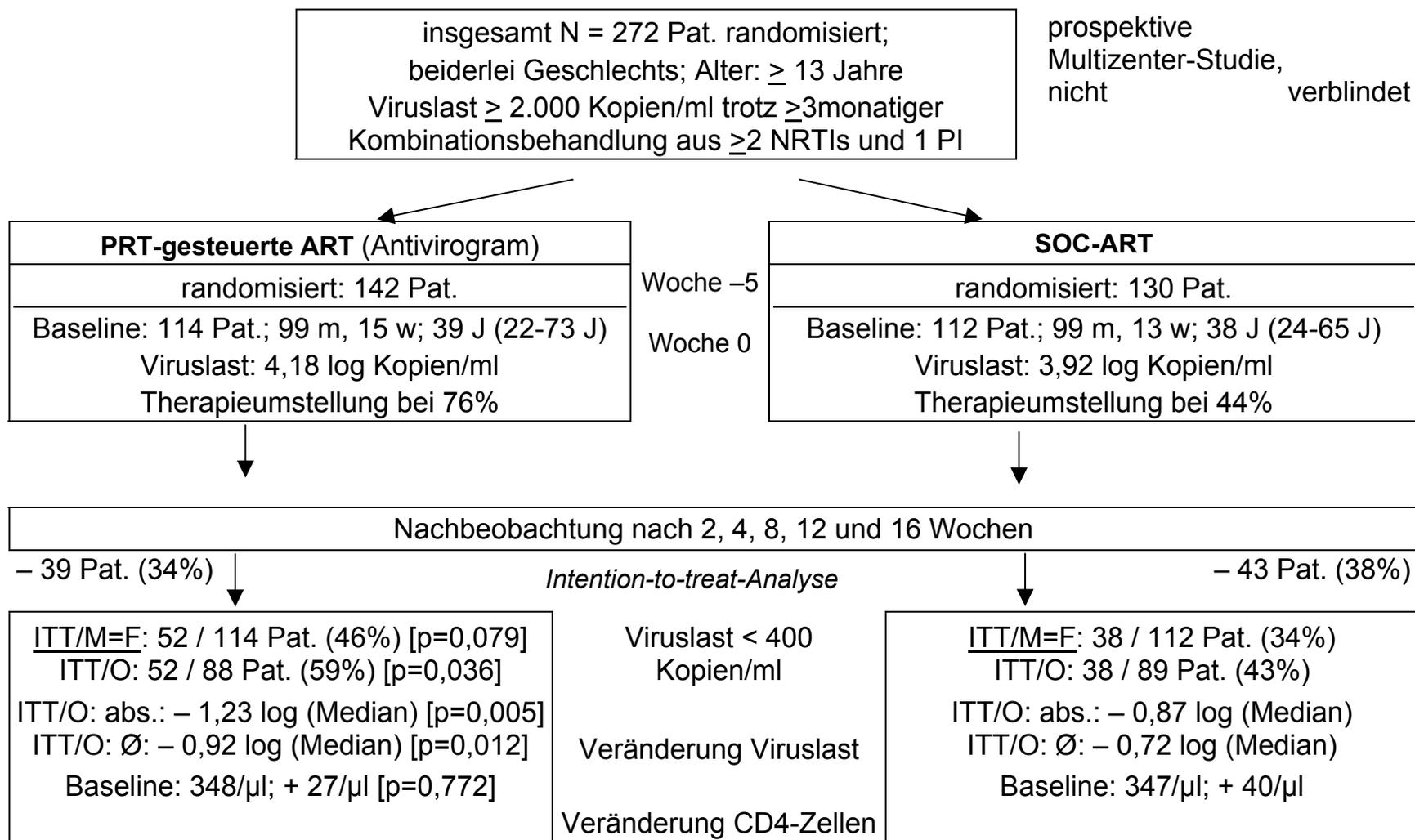
<b>Autoren</b>	<b>Akronym</b>	<b>Status</b>	<b>Prüf- und Kontrollinterventionen</b>			<b>Zusätzliche Fragestellungen</b>
Blanco et al. (2002)	VIHRES	Abstract	PRT		GRT	
Cohen CJ et al. (2002)	VIRA 3001	Vollpublikation	PRT	SOC		
Haubrich et al. (2001)	CCTG 575	Abstract	PRT	SOC		
Loveday et al. (2003)	ERA	Abstracts	GRT+PRT		GRT	
Mazzotta et al. (2003)	GenPheRex	Vollpublikation	PRT		vP-GRT	
Melnick et al. (1998; 2000)	Kaiser Permanente	Poster	PRT	SOC		
Meynard et al. (2002)	NARVAL	Vollpublikation	PRT	SOC	GRT	
Perez-Elias et al. (2002)	RealVirFen	Abstract	PRT		vP-GRT	
Tesiorowski et al. (2001)		Abstract	vP-GRT + PRT		vP-GRT	
Wegner et al. (2002)	CERT	Abstracts	PRT	SOC	vP-GRT	

Im Folgenden werden die beiden wichtigsten randomisierten, kontrollierten Studien zur testgesteuerten antiretroviralen Therapie nach phänotypischer Resistenztestung ausführlich dargestellt. Es handelt sich um die Studien von Cohen et al. (2002; VIRA3001) und Meynard et al. (2002 ; NARVAL) (siehe auch Anhang 13.10.2).

In der Studie von **C.J. Cohen et al. [2002]** (Abb. 8) wurden von 272 randomisierten Patienten insgesamt 114 Patienten mit einer durch eine phänotypische Resistenztestung gesteuerten antiretroviralen Therapie und 112 Patienten ohne eine solche Testung gemäß "Standard of Care" über 16 Wochen lang behandelt und nachbeobachtet. In der Behandlungsgruppe mit vorheriger phänotypischer Resistenztestung gab es 39 Studienabbrüche (34%), in der Kontrollgruppe 43 Patienten (38%). In der Intention-to-treat-Analyse (ITT/M=F [missing = failures]; Wertung von Studienabbrechern unabhängig vom Abbruchgrund sowie von Patienten mit fehlenden Daten als Therapieversager) fand sich hinsichtlich des primären Zielparameters "Viruslast unter 400 Kopien/ml" zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied, sondern lediglich ein Trend zu Gunsten der durch eine phänotypische Resistenztestung gesteuerten antiretroviralen Therapieumstellung ( $p=0,079$ ). Wurde eine weniger strikte Form der Intention-to-treat-Analyse durchgeführt (ITT/O [observed]; Wertung nur von Studienabbrechern mit mangelnder Viruslast-Suppression als Therapieversager, übrige Studienabbrüche gingen nicht in Auswertung ein), fand sich ein als signifikant bezeichneter Unterschied zu Gunsten der durch phänotypische Resistenztestung gesteuerten antiretroviralen Medikation ( $p=0,036$ ). Bei einer derartigen, weniger strikten Intention-to-treat-Analyse fanden sich außerdem Vorteile im Sinne einer stärkeren Absenkung der Viruslast bei denjenigen Patienten, bei denen vor der Therapieumstellung eine phänotypische Resistenztestung durchgeführt wurde; hinsichtlich der Veränderung der CD-4-Zellen konnte kein Unterschied nachgewiesen werden.

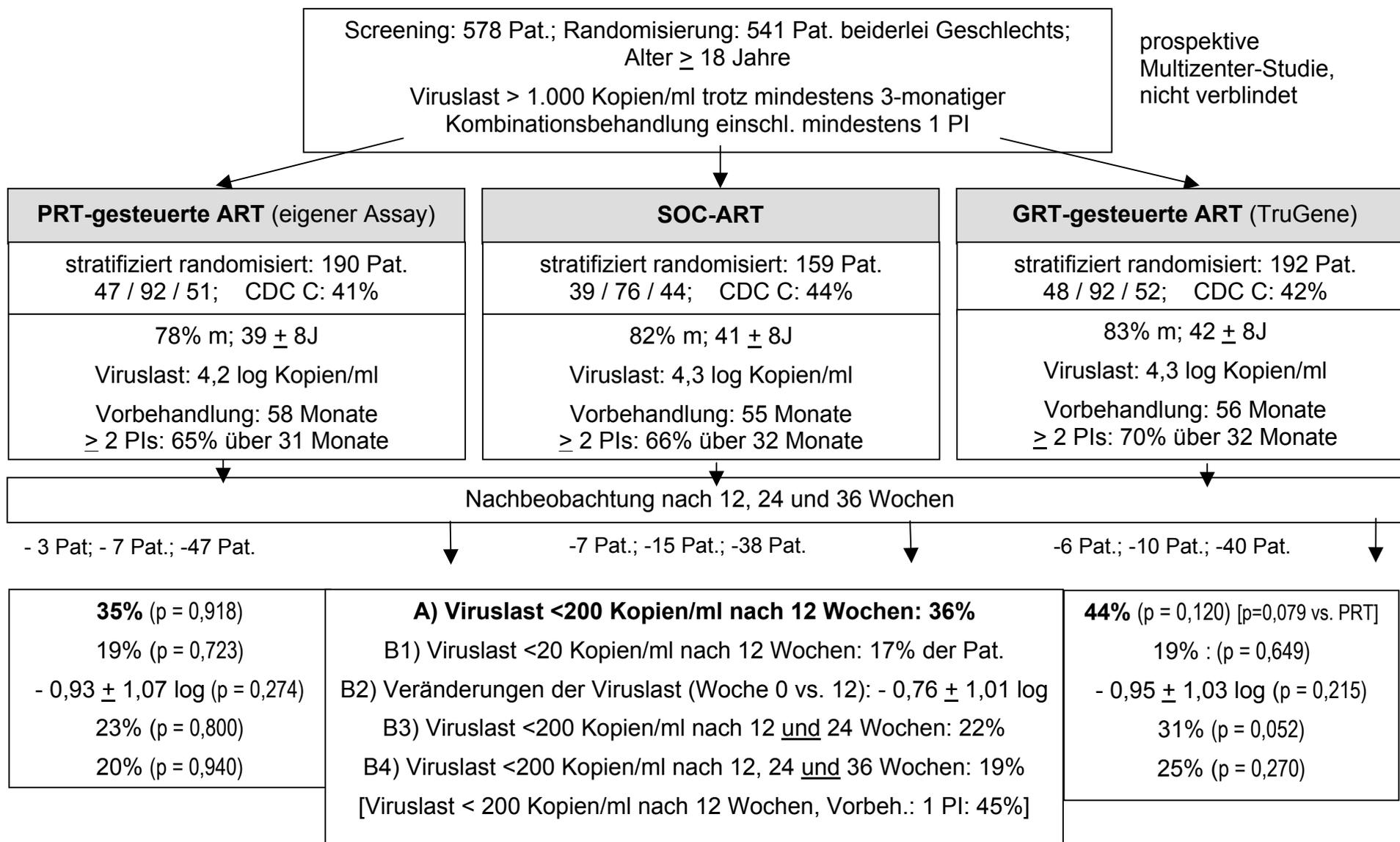
Aufgrund der methodischen Fragwürdigkeit der ITT/O-Analyse bestehen begründete Zweifel, ob der reklamierte therapeutische Nutzen einer durch eine phänotypische Resistenztestung gesteuerten Medikamentenauswahl durch dieses Auswertungsverfahren tatsächlich belegt werden kann. Bei Anwendung strikter methodischer Auswertungskriterien können die geschilderten Ergebnisse lediglich einen Trend zu Gunsten der durch phänotypische Resistenztestung gesteuerten antiretroviralen Therapie aufzeigen (s. Abb. 8).

**Abb. 8: Cohen CJ et al. [2002]: RCT zur phänotypischen Resistenztestung (PRT)**



Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, Nadler J, Verbiest W, Hertogs K, Ames M, Rinehart AR, Graham NM, VIRA3001 Study Team (2002) A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 16(4): 579-588

**Abb. 9: Meynard et al. [2002]: RCT zur phänotypischen (PRT) und genotypischen (GRT) Resistenztestung**



In der randomisierten klinischen Studie von **Meynard et al. [2002]** (Abb. 9) wurde sowohl die phänotypische Resistenztestung als auch die genotypische Resistenztestung hinsichtlich ihres therapeutischen Nutzens für eine Umstellung antiretroviraler Medikamente untersucht. Im Folgenden soll nur auf die Ergebnisse einer durch phänotypische Resistenztestung gesteuerten antiretroviralen Therapie gegenüber einer Standardtherapie ohne eine solche Testung ("Standard of Care") berichtet werden.

Auf die Gruppe mit einer vorherigen phänotypischen Resistenztestung wurden 190 Patienten, auf die Kontrollgruppe mit Standardbehandlung 159 Patienten stratifiziert randomisiert; die Nachbeobachtung erfolgte über insgesamt 36 Wochen. Als primärer Zielparameter wurde die Anzahl der Patienten mit "Viruslast unter 200 Kopien/ml" nach Ablauf von 12 Wochen definiert; bis zu diesem Zeitpunkt war die Rate der Studienabbrecher sehr klein (s. Abb. 9). Zur Auswertung wurde eine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt, wobei jeweils die zuletzt erhobenen Daten (observed values) in die primäre Analyse eingingen (last observation carried forward). Hierbei ergab sich weder für den primären Zielparameter "Viruslast unter 200 Kopien/ml" nach 12 Wochen, noch für die sekundären Endpunkte (Viruslast unter 20 Kopien/ml nach 12 Wochen; quantitative Abnahme der Viruslast, Viruslast unter 200 Kopien/ml nach 12 und 24 Wochen, Viruslast unter 200 Kopien/ml nach 12 und 24 und 36 Wochen) ein Vorteil für eine durch eine phänotypische Resistenztestung gesteuerte Behandlung (s. Abb. 9).

Neben den beiden o.g. Vollpublikationen lagen für drei prospektive randomisierte Studien zur Wertigkeit einer durch phänotypische HIV-Resistenztestung gesteuerten Therapie Untersuchungsergebnisse in Form von Abstracts oder Postern vor (siehe auch Anhang 13.3). Diese Evaluationsstudien wurden einer Kurzauswertung unterzogen:

Durch die Ergebnisse der Untersuchungen von **Haubrich et al. [2001]** und **Melnick et al [1998; 2000]** konnte ein therapeutischer Nutzen einer durch eine phänotypische Resistenztestung gesteuerten Medikamentenumstellung gegenüber einer Standardbehandlung bei der Gesamtanalyse hinsichtlich Zielparametern wie Viruslast-Senkung unter die Nachweisgrenze bzw. quantitative Viruslast-Senkung nicht belegt werden.

**Haubrich et al. [2001]** fanden in einer (sekundären) Subgruppen-Analyse Vorteile für eine durch eine phänotypische Testung gesteuerte Therapie dann, wenn bei Patienten eine Resistenz auf mehr als 3 Protease-Inhibitoren nachweisbar war bzw. wenn die Dauer der Vorbehandlung insgesamt mehr als 60 Monate betrug. Die Autoren erwähnen außerdem die Notwendigkeit, dass für phänotypische Resistenztestungen noch valide Grenzwerte für die Resistenzbeurteilung festgelegt werden müssen.

In der Untersuchung von **Wegner et al. [2002]** wurde als Studienendpunkt – anders als bei den übrigen genannten Studien – ein "persistierendes virologisches Therapieversagen trotz Medikamentenumstellung" definiert, wobei sich dann die statistische Analyse auf Gruppenunterschiede bzgl. der Zeitdauer bis zum Erreichen dieses Endpunktes bezog. Es wurde also die Zeitdauer von

der Therapieumstellung bis zu einem erneuten Therapieversagen als (Ergebnis-)parameter herangezogen.

In den beiden verfügbaren Abstracts wurden die Studienergebnisse jedoch teilweise widersprüchlich dargestellt. Nach einem Abstract (ThOrB1389) erwies sich die Zeit bis zum Eintreten eines virologischen Therapieversagens unter vorheriger phänotypischer Resistenztestung als verlängert gegenüber der Standardbehandlung; einem anderen Abstract (Abstract Nr. 159) zufolge war dies nur bei einer Untergruppe von Patienten der Fall, die vor Studienbeginn vier oder mehr Behandlungsregimes absolviert hatten. Eine zuverlässige Bewertung dieser Untersuchung kann daher derzeit nicht vorgenommen werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in keiner der durchgeführten prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine durch eine phänotypische HIV-Resistenztestung gesteuerte antiretrovirale Therapie gegenüber der Standardbehandlung bei konservativer Intention-to-treat-Analyse signifikante Vorteile aufwies.

Die bei Untergruppen in Sekundäranalysen gefundenen Vorteile bei Patienten mit mehrfacher bzw. längerdauernder bzw. auf bestimmte Medikamente gestützter Vorbehandlung bedürfen einer unabhängigen Bestätigung nach einem konfirmatorischen Prüfplan. Die für die Beurteilung einer phänotypischen Resistenztestung verwandten Hemmkonzentrations-Grenzwerte sind bisher offenbar noch nicht hinreichend valide definiert.

#### Fazit der Studienauswertung zur durch phänotypische HIV-Resistenztestung gesteuerten Therapie versus aktuelle Standardtherapie

Als Ergebnis der Literaturrecherche wurden fünf prospektive randomisierte unverblindete Interventionsstudien i.S.e. "best evidence" gefunden, welche z.T. erst in Abstract-Form publiziert worden sind. Anhand der Ergebnisse dieser Studien konnte eine Überlegenheit einer durch eine phänotypische Resistenztestung gesteuerten Auswahl einer antiretroviralen Medikamentenkombination gegenüber einer aktuellen antiretroviralen Standardtherapie ohne Resistenztestung nicht nachgewiesen werden.

Eine weitergehende Bewertung einer durch eine phänotypische Resistenztestung gesteuerten antiretroviralen Therapie hinsichtlich Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit erübrigt sich, da die Effektivität einer solchen testgesteuerten Behandlung gegenüber einer aktuellen Standardtherapie nicht nachgewiesen ist.

Therapeutischer Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer phänotypischen HIV-Resistenztestung sind bisher bei der Behandlung der HIV-Infektion gegenüber einer aktuellen Standardtherapie **nicht** hinreichend belegt.

Der Arbeitsausschuss stellt einvernehmlich fest, dass für eine phänotypische HIV-Resistenztestung in mehreren Evaluationsstudien die Überlegenheit einer testgesteuerten Medikamentenauswahl gegenüber einer aktuellen Standardtherapie nicht zweifelsfrei belegt werden konnte.

#### 8.4 Genotypische HIV-Resistenztestung versus phänotypische HIV-Resistenztestung: Auswertungen

In der NARVAL-Studie von **Meynard et al. [2002]** (Abb. 9) fand sich generell kein Nachweis einer Überlegenheit einer durch phänotypische oder genotypische Resistenztestung gesteuerten Therapie gegenüber der Standardbehandlung auf einem Signifikanzniveau von  $p=0,05$ ; in Sekundäranalysen zeigten sich jedoch punktuell Vorteile einer durch eine genotypische Resistenztestung gesteuerten antiretroviralen Therapie sowohl gegenüber der Standardbehandlung als auch gegenüber der phänotypischen Resistenztestung (hier: Trend). In der VIHRES-Studie von **Blanco et al. [2002]**, in der die genotypische Resistenztestung mit der phänotypischen Resistenztestung verglichen wurde, zeigen sich zwischen beiden testgesteuerten Therapien keine signifikanten Unterschiede (siehe auch Anhang 13.10.2).

In der GenPheRex-Studie von **Mazzotta et al. [2003]** wurde eine phänotypische Resistenztestung mit Expertenurteil gegen eine genotypische Resistenztestung mit Interpretation entsprechend dem VirtualPhenotype, ebenfalls mit Expertenrat, verglichen. Zwischen den beiden Behandlungsbedingungen fand sich kein signifikanter Unterschied. In der RealVirFen-Studie von **Perez-Elias et al. [2002]** wurde ebenfalls eine phänotypische Resistenztestung mit einer genotypischen Resistenztestung und Interpretation nach dem VirtualPhenotype verglichen. Hinsichtlich der Viruslastsenkung unter 400 Kopien/ml nach 48 Wochen zeigte sich ein Trend zugunsten der genotypischen Resistenztestung, bei der quantitativen Viruslastsenkung war die genotypische Resistenztestung der phänotypischen Resistenztestung überlegen. Die in zwei Abstracts mitgeteilten Ergebnisse der CERT-Studie von **Wegner et al. [2002]** sind derzeit nicht sicher beurteilbar (siehe auch Anhang 13.10.2).

Die britische ERA-Studie (**Loveday et al. [2003a; 2003b]**: zwei Abstracts) zeigte keinen Unterschied zwischen einer durch eine genotypische Resistenztestung gesteuerten Therapie versus einer durch eine Kombination aus genotypischer und phänotypischer Resistenztestung gelenkten antiretroviralen Medikamentenauswahl.

In der Untersuchung von **Tesiorowski et al. [2002]** (Abstract) fand sich bei sehr kleinen Fallzahlen ebenfalls kein Unterschied zwischen einer durch eine genotypische Resistenztestung plus VirtualPhenotype gesteuerten und einer kombiniert durch genotypische Resistenztestung plus VirtualPhenotype und darüber hinaus durch eine phänotypische Resistenztestung gelenkten antiretroviralen Therapie.

Der Arbeitsausschuss stellt einvernehmlich fest, dass eine Überlegenheit einer durch phänotypische Resistenztestung gesteuerten antiretroviralen Therapie gegenüber einer genotypischen Resistenztestung zur Medikamentenauswahl nicht belegt ist; wenn sich zwischen den beiden Resistenzbestimmungsmethoden Unterschiede zeigen, dann am ehesten zu Gunsten der genotypischen Resistenztestung in Form von trendmäßigen Vorteilen bzw. Vorteilen im Hinblick auf Subgruppenanalysen. Auch eine Kombination einer durch genotypische und phänotypische Resistenztestung gelenkten antiretroviralen Medi-

kamentenauswahl war einer durch eine alleinige genotypische Resistenzprüfung gelenkten Therapie nicht überlegen.

Bei der vergleichenden Bewertung der beiden Resistenzbestimmungsmethoden ist hinsichtlich der Frage einer "Gleichwirksamkeit" der Fehler II. Art zu berücksichtigen. Die direkten Vergleiche zwischen einer phänotypischen Resistenztestung und einer genotypischen Resistenzbestimmung können somit eine positive Beurteilung der phänotypischen Resistenztestung nicht begründen.

## 9. Auswertungen von Stellungnahmen und Sekundärliteratur

### 9.1 Stellungnahmen

In den eingesandten Stellungnahmen wird hinsichtlich der Effektivität und der Testgütecharakteristika in den meisten Fällen nicht zwischen genotypischen und phänotypischen HIV-Resistenztests unterschieden. Bezüglich der Indikation für eine HIV-Resistenzprüfung werden durchgängig Therapieumstellungen wegen (eines ersten und weiteren) Therapieversagens genannt; darüber hinaus wird ein klinischer Einsatz der HIV-Resistenztestung mehrheitlich auch bei therapienaiven Patienten mit frischer HIV-Infektion empfohlen. Als weitere Indikationen wird der Einsatz bei HIV-positiven Schwangeren sowie vor Durchführung einer Postexpositionsprophylaxe genannt. Hinsichtlich der prioritären Ziele für eine Behandlung der HIV-Infektion werden ganz überwiegend eine (maximale) Absenkung der Viruslast, möglichst unter die Nachweisgrenze, eine Normalisierung der CD4-Zellzahl und des CD4/CD8-Verhältnisses, eine Verlängerung der krankheitsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie eine Verbesserung der Lebensqualität genannt.

Zu weiteren Angaben in den Stellungnahmen sei auf die tabellarische Übersicht im Anhang 13.8 verwiesen.

### 9.2 HTA-Berichte und sonstige Informationssynthesen

Es wurden drei HTA-Berichte aus drei Ländern gefunden:

- Niederlande: Gezondheidsraad, 1998:  
Resistentievorming bij het gebruik van HIV-remmende geneesmiddelen.  
Prof. Dr. J.J. Sixma, Dr. E. Briet et al.

In diesem HTA-Bericht von 1998 findet sich keine Stellungnahme zur HIV-Resistenztestung im Rahmen einer testgesteuerten Therapieplanung.

- Kanada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 1999:  
Genotypic HIV Resistance Testing.  
TechScan, ohne Verfasser

Die genotypische Resistenztestung wird zum Zeitpunkt der Begutachtung (Juli 1999) als noch experimentell und weiter evaluationsbedürftig eingestuft.

- Deutschland: Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information, 2003:  
Wertigkeit des Einsatzes der genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmung im Rahmen der Behandlung von HIV-infizierten Patienten – Systematischer Review und entscheidungsanalytische Modellierung zur medizinischen Effektivität und Kosteneffektivität.  
M. Corzillius, N. Mühlberger, G. Sroczynski, J. Peeters, U. Siebert H. Jäger und J. Wasem

Der Einsatz genotypischer Resistenzbestimmungen zur Steuerung der Auswahl antiretroviraler Medikamente bei HIV-Infizierten ab dem ersten virologischen Therapieversagen wird von den Autoren sowohl als effektives als auch kosteneffektives Testverfahren angesehen.

### 9.2.1 Resümee des HTA von Corzillius et al. [2002]

Der HTA-Bericht von M. Corzillius, N. Mühlberger, G. Sroczynski, J. Peeters, U. Siebert H. Jäger und J. Wasem mit dem Titel "Wertigkeit des Einsatzes der genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmung im Rahmen der Behandlung von HIV-infizierten Patienten – Systematischer Review und entscheidungsanalytische Modellierung zur medizinischen Effektivität und Kosteneffektivität" wurde im Auftrag des DIMDI in den Jahren 1999 – 2002 erstellt und dem Ausschuss vom DIMDI vor Drucklegung zur Verfügung gestellt.

Für den HTA-Bericht wurde in folgenden Datenbanken nach relevanter Literatur recherchiert: Medline, Embase, HealthStar, Current Contents / Clinical Medicine, DARE, NEED, Cochrane Library, AIDSLine, AIDSTrials und Dissertation Abstracts. Außerdem wurde auf den Internet-Seiten von Fachgesellschaften nach für die Fragestellung relevanten Publikationen gesucht, ebenso wurden die Abstracts von HIV-Fachkongressen durchgesehen, eine Handsuche in bestimmten Fachzeitschriften durchgeführt, und nach grauer Literatur mittels Expertenkontakten zu akademischen Institutionen und Industrieunternehmen geforscht. Der Schwerpunkt der Literaturrecherche lag auf der Effektivität der HIV-Resistenztests hinsichtlich einer testgesteuerten Therapie, zum anderen wurden auch Testgüte-Charakteristika der Resistenzbestimmungen eruiert. Die Literaturselektion erfolgte anhand a priori definierter Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Ausgewertet wurden insgesamt fünf prospektive randomisierte klinische Studien, in welchen die Wirksamkeit einer durch einen HIV-Resistenztest gesteuerten antiretroviralen Therapie im Vergleich mit der üblichen Standardbehandlung ohne vorherigen Test bei HIV-infizierten Patienten mit virologischem Therapieversagen evaluiert wurde: drei Studien zur genotypischen Resistenztestung (**Durant et al. [1999]**; Viradapt; **Baxter et al. [2000]**; GART; **Tural et al. [2000]**; Havana), eine Studie zur phänotypischen Resistenzprüfung (**Cohen et al., [2000]**; VIRA3001), und eine Studie, in der sowohl die Wertigkeit der genotypischen als auch der phänotypischen Resistenztestung überprüft wurde (**Meynard et al. [2000]**; NARVAL). Lediglich zwei Studien zur genotypischen Resistenzprüfung lagen zum Zeitpunkt der Analyse als Vollpublikationen vor (**Durant et al. [1999]**; VIRADAPT; **Baxter et al. [2000]**; GART), für die übrigen Untersuchungen wurden Abstracts zur Beurteilung herangezogen. [Zwischenzeitlich sind sowohl die in diesem HTA-Bericht nur als Abstracts bewerteten Studien als Fachartikel erschienen, als auch Folgeauswertungen zu Verlaufsdaten oder benachbarten Fragestellungen aus diesen Untersuchungen publiziert worden.]

Die Auswertung der Primärliteratur ergab, dass eine Medikamentenauswahl aufgrund einer genotypischen Resistenzbestimmung in ihrer Effektivität dem Vorgehen ohne Test überlegen sei: nachgewiesen wurde eine quantitativ höhere Reduktion der Viruslast um durchschnittlich fast 0,5 log-Einheiten pro ml

und / oder deren Absinken unter die Nachweisgrenze bei zusätzlich 20 – 25% der genotypisierten Patienten; anhand dieses Surrogat-Endpunkts der Viruslastsenkung konnte – so die Autoren – in den vier randomisierten klinischen Studien zur genotypischen Resistenzprüfung eine Überlegenheit der test-gesteuerten Therapie gezeigt werden. Aus diversen Studien zu Surrogatmarkern sei eine Übertragung des therapeutischen Nutzens der genotypischen Resistenztestung auch auf klinische Endpunkte wie z.B. Progression zum AIDS-Stadium oder Mortalität glaubhaft abzuleiten.

In den beiden Interventionsstudien zur Effektivität der phänotypischen Resistenzprüfung hingegen könnten weder eine Überlegenheit dieser Testverfahren über die Genotypisierung noch über die Standardversorgung konsistent belegt werden.

Klinische Studien zur Effektivität einer Geno- oder Phänotypisierung bei therapienaiven Patienten fehlten bislang, so dass zum möglichen Stellenwert einer HIV-Resistenztestung bei Primärresistenz keine Aussagen getroffen werden könnten.

Bei Standardisierung, Reproduzierbarkeit und Sensitivität der angewandten genotypischen und phänotypischen Tests seien noch Defizite erkennbar; standardisierte Richtlinien zur Durchführung genotypischer oder phänotypischer Resistenztests lägen bisher nicht vor.

Zur Abschätzung mittelfristiger Konsequenzen der genotypischen Resistenztestung bzw. ggf. wiederholter genotypischer Resistenzbestimmungen auf den weiteren Erkrankungsverlauf sowie zur Beurteilung der Kosten-Effektivität wurde eine entscheidungsanalytische Markov-Modellierung einschl. deterministischer und probabilistischer Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wodurch auf der Grundlage einer mathematischen Simulation des Krankheitsverlaufs und der Behandlungskosten einer virtuellen Kohorte HIV-infizierter Patienten verschiedene Strategien des Einsatzes genotypischer HIV-Resistenztests verglichen und analysiert werden konnten. Bei Anwendung der Resistenztestung ab dem ersten Therapieversagen wurde eine Verzögerung der Krankheitsprogression mit Anstieg der durchschnittlichen Restlebenserwartung um ca. 0,75 Jahre ermittelt; die Behandlungskosten stiegen um ca. 16.360 € pro Fall. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für eine genotypische Resistenzbestimmung vor jeder Therapieumstellung wurde im diskontierten Basis-Fall-Modell auf ca. 22.370 € pro gewonnenem Lebensjahr geschätzt.

Der Einsatz genotypischer Resistenzbestimmungen zur Steuerung der Auswahl antiretroviraler Medikamente bei HIV-Infizierten ab dem ersten virologischen Therapieversagen wird daher von den Autoren sowohl als ein effektives als auch als ein kosteneffektives Testverfahren angesehen.

### **9.2.2 Resümee des MDK-Gutachtens [2001]**

Das MDK-Gutachten zur HIV-Resistenztestung wurde im Mai 2001 erstellt.

Mit Ausnahme der Studie von **Melnick et al. [2000]** lagen Mitte März 2002 sämtliche im MDK-Gutachten vom Mai 2001 besprochenen randomisierten Studien zum klinischen Nutzen der HIV-Resistenztestung auch als Vollpublikationen vor.

In 5 Studien wurde die sog. genotypische Resistenztestung geprüft, in zwei Studien die phänotypische Resistenztestung.

In den Vollpublikationen wurden die in den Abstracts mitgeteilten Ergebnisse zur genotypischen Resistenztestung im Wesentlichen bestätigt, zusätzlich war davon auszugehen, dass in die HAVANA-Studie auch Patienten eingeschlossen worden waren, die auf eine antiretrovirale Therapie ([H]ART) versagt hatten, die keinen Proteasehemmer enthielt.

In einer aktualisierten Zusammenfassung vom Juli 2002 kam der Autor daher zu folgendem Schluss:

Bei Patienten, die auf eine (H)ART versagt haben, kann eine stärkere Senkung der HI-Viruslast erreicht werden, wenn die Folgetherapie am von Experten interpretierten Ergebnis einer "genotypischen" Resistenztestung ausgerichtet wird, als dies durch eine gemäß dem aktuellen "Standard of Care" (Leitlinien, Empfehlungen, ...) konzipierte Therapie möglich ist.

Voraussetzung ist, dass die Resistenztestung während der als unzureichend erachteten (H)ART durchgeführt worden ist und nicht etwa in einer Therapiepause.

Weitere Voraussetzung ist, dass die Resistenztestung in einem großen spezialisierten Laboratorium mit gewährleisteter Qualitätssicherung durchgeführt wird.

Dringend zu empfehlen ist auch vor Durchführung einer Resistenztestung die Überprüfung der Compliance/Adhärenz des Patienten.

Unverändert ist nicht bekannt, ob und in welchem Ausmaß eine um ca. 0,5  $\log_{10}$ -Stufen "bessere" Viruslastsenkung für den mittel- und langfristigen Krankheitsverlauf von Bedeutung ist.

Eingeschränkt werden die Studienergebnisse durch die relativ kurze Dauer der bislang abgeschlossenen Studien (GART 3 Monate. VIRADAPT, HAVANA, ARGENTA, NARVAL 6 Monate).

- Der klinische Nutzen einer phänotypischen Resistenztestung ist unverändert durch die aktuelle Datenlage nicht belegt:

In der NARVAL-Studie war bei vielfach antiretroviral vorbehandelten Patienten keine Überlegenheit der phänotypischen Resistenztestung festzustellen.

In der VIRA3001-Studie ergab sich in der Intention-To-Treat-Analyse (ITT) bezüglich des primären Endpunktes (prozentualer Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze von 400 Kopien/ml nach 16 Wochen) kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe (phänotypische Resistenzbestimmung) und der Kontrollgruppe (Standard Of Care). ITT-observed (Patienten mit fehlenden Kontrollwerten von der Auswertung ausgeschlossen) war der Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe signifikant ebenso wie beim sekundären Endpunkt (Senkung der Viruslast um 1,23  $\log_{10}$  versus 0,87  $\log_{10}$ ). Auch die Vollpublikation der Studie lässt noch zahlreiche

Fragen unbeantwortet (Selektionsprozesse nicht auszuschließen: Randomisierung unklar. Verblindung? Concealment? Hohe Drop-out-Rate). Eine sehr kritische Bewertung der Studie erscheint dem Autor notwendig.

- Eine Überlegenheit der phänotypischen HIV-Resistenzbestimmung über die genotypische HIV-Resistenzbestimmung ist nicht belegt.
- Zum klinischen Nutzen einer genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmung vor Einleitung einer antiretroviralen Ersttherapie (Bestimmung der "Primärresistenz") liegen keine Daten vor.
- Zum klinischen Nutzen einer Testkombination aus genotypischer und phänotypischer Resistenzbestimmung liegen keine Daten vor.

### 9.2.3 Metaanalyse

In einer Meta-Analyse von Torre und Tambini (2002) wurden folgende aggregierte Effektschätzer berechnet (Tab. 3):

**Tab. 3: Meta-Analyse der genotypischen und phänotypischen Resistenztestung** (nach Torre und Tambini, 2002)

	Patientenanteil mit Viruslast unter Nachweisgrenze	
	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten
genotypische HIV-Resistenztestung vs. Standardbehandlung	42,6% vs 33,2% (5 Studien) OR: 1,7; 95%KI: 1,3 – 2,2	38,8% vs. 28,7% (4 Studien) OR: 1,6; 95%KI: 1,2 – 2,2
phänotypische HIV-Resistenztestung vs. Standardbehandlung	37,5% vs 33,8% (2 Studien) OR: 1,1; 95%KI: 0,8 – 1,6	

### 9.3 HIV-Resistenzbestimmung in internationalen Leitlinien

Vorbemerkung: Die Autoren aller Leitlinien/Guidelines berufen sich auf den Nutzen der Resistenztestung bei Therapieversagern, der durch Studien belegt sei, bzw. auf Expertenmeinungen, wonach diese "positiven" Studienergebnisse auch auf bislang in Studien nicht geprüfte Indikationen (Ersttherapie bzw. "Primärresistenz", Postexpositionsprophylaxe, Transmissionsprophylaxe) übertragbar seien.

In den meisten Leitlinien/Guidelines werden die sog. genotypische und die sog. phänotypische Resistenzbestimmung gleich bewertet, die Bevorzugung einer Methode sei durch die Datenlage nicht zu begründen.

Im Entwurf der aktuellen Guidelines der British HIV Association (Juni 2003) wird allerdings auf die Datenlage, die Testdauer und die Kosten verwiesen, die eher für die genotypische und eher gegen die phänotypische Resistenzbestimmung sprechen.

In allen Leitlinien/Empfehlungen/Guidelines wird bei Versagen der anti-retroviralen Therapie (ART) und einer Viruslast  $>(500)-1.000$  Kopien/ml eine Resistenzbestimmung unter ART (nicht während Therapiepause) zwecks Modifikation der Folgetherapie bei Erwachsenen (einschließlich Schwangeren) und Jugendlichen empfohlen.

Was unter einem "Therapieversagen" zu verstehen ist, ist nicht allgemein verbindlich definiert. Dies trifft auch zu auf die in einigen Leitlinien ebenfalls als Indikation zur Resistenztestung erachtete sog. suboptimale Wirksamkeit einer ART.

Bei Kindern wird in den USA aufgrund der unzureichenden Datenlage keine Empfehlung abgegeben. In Großbritannien, Deutschland und Österreich wird die Resistenztestung analog zum Vorgehen bei Erwachsenen empfohlen (sinngemäß: Expertenmeinung - III), speziell von pädiatrischer Seite in Deutschland "spätestens vor der 3. Therapieumstellung" (nationales Referenzzentrum für Retroviren in Erlangen: III).

Zur Transmissionsprophylaxe wird - mit Ausnahme des CDC ("ggf. bei der Mutter bekannte Resistenzen berücksichtigen") - in allen Leitlinien die Resistenzbestimmung bei der Mutter empfohlen (III). Beim Kind wird die Resistenztestung empfohlen analog zu Erwachsenen (Deutschland, Österreich), nur nach Viruslastnachweis bei der Mutter (AIDS-Society; Großbritannien, EuroGuidelines Group) oder gemäß Expertenrat im Einzelfall (CDC).

Hinsichtlich der Untersuchung auf "Primärresistenz" vor Einleitung einer Ersttherapie (akute oder chron. HIV-Erkrankung) wird in allen maßgeblichen Leitlinien mit nur gering unterschiedlicher Gewichtung auf "positive" Expertenempfehlungen (III) verwiesen. Ebenso begründet wird die Resistenztestung im Rahmen einer Postexpositionsprophylaxe (PEP) beim Index-Patienten (Ausnahmen: PEP durch CDC, in Schweden und in den Niederlanden nicht berücksichtigt, in Deutschland und Österreich positive Empfehlung nur bei bekannter Resistenz des Index-Patienten).

Zu genaueren Information sei auf die ausführliche tabellarische Auswertung der Leitlinien im Anhang 13.4 verwiesen.

## **10. Ergänzende Fragestellungen zur Anwendung der HIV-Resistenztestung**

### **10.1 Testgüte / Testinterpretation**

Da für eine phänotypische Resistenzprüfung ein therapeutischer Nutzen bisher nach Auffassung des Ausschusses nicht zweifelsfrei belegt werden konnte, wurde die ergänzende Literaturrecherche zur Frage der Testgütecharakteristika lediglich für genotypische Resistenztests durchgeführt. Hierbei ging es zum einen darum, laboranalytische Qualitätsaspekte der Tests selber (z.B. Präzision, Richtigkeit, Reproduzierbarkeit / Parallel- bzw. Testwiederholungs-Reliabilität / Wiederfindung, Messbereich / Detektionslimit, Interferenzen / Störanfälligkeit / Verfälschbarkeit) bzw. der Test-Interpretationssysteme (einschliesslich Interrater-Reliabilität) zu bewerten, als auch darum, klinische Testgüte-Kriterien (z.B. Sensitivität, Spezifität, positiver bzw. negativer prädiktiver Wert, positive bzw. negative Likelihood Ratio, Testeffizienz etc.) zu eruieren.

Da eine Suchstrategie mit Definition von Suchbegriffen und deren Verknüpfung keine hinreichende Trefferausbeute erbrachte, wurden 3 kürzlich erschienene, einschlägige Artikel definiert und über die „Related Articles-Funktion“ von PubMed Medline eine entsprechende Literaturrecherche durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine orientierende Internetrecherche. Die identifizierten Abstracts wurden von 2 unabhängigen Beurteilern hinsichtlich der o.g. Suchbegriffe zu klinischen Testgütekriterien und laboranalytischen Qualitätsaspekten, Bedeutung für die Versorgungspraxis und Publikationsdatum ab dem Jahr 1999 als Filterkriterien gesichtet. Hierbei fanden sich 22 überwiegend in der Primärrecherche noch nicht enthaltene Vollpublikationen, Abstracts oder Poster, deren Bewertung narrativ erfolgte.

Ziel der genotypischen Resistenztestung ist der Nachweis resistenzassoziierter genetischer Veränderungen im HIV-Genom (Punktmutationen, Insertionen oder Deletionen in den Nukleotid-Sequenzen, die für die Reverse Transkriptase und die Protease kodieren).

Die Auswertung der Literatur zu Testgütecharakteristika genotypischer Resistenztests stützt sich u.a. auf den HTA-Bericht von Corzillius et al. (2003), welcher dem Arbeitsausschuss vor Drucklegung vom DIMDI zur Verfügung gestellt worden ist. Hiernach könne trotz gewisser Defizite und Limitierungen von einer für den Zweck einer testgesteuerten Medikamentenauswahl ausreichenden Reproduzierbarkeit, Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität genotypischer Resistenztests ausgegangen werden. Genotypische Resistenztestverfahren ergäben zumeist vergleichbare Testergebnisse, standardisierte Richtlinien zu deren Durchführung lägen bisher allerdings nicht vor. Bei allen Sequenzierungsmethoden werden allerdings sogenannte Minor-Varianten nur unzureichend erfasst. Die nicht hinreichende Standardisierung und die nicht ausreichende Vergleichbarkeit verschiedener Labore bedürfe der Verbesserung und weiterer Forschung. Gleiches gelte für die optimale Interpretation von Testergebnissen.

Auch in der zwischenzeitlich erschienenen Literatur werden für die meisten Sequenzierungsmethoden (Kit-basiert oder laboreigen) vergleichbare

Ergebnisse für die relevanten Genabschnitte konstatiert (Beispiele: Erali et al., 2001; Korn et al., 2003; Grant et al., 2003; Wilson et al., 2000).

Die Viruslast muss bei den meisten genotypischen Tests bei mindestens 1000 Kopien/ml (HIV-1 RNA) liegen. Eine aktuelle Arbeit von Kuritzkes et al. (2003), die zwei kommerziell verfügbare Tests (TruGene HIV-1 Genotyping Kit und Opengene DNA Sequencing System) untersuchten, bestätigt diese Grenze. Die Autoren geben für reproduzierbare und akkurate Sequenzierungsdaten eine Viruslast von  $\geq 1000$  Kopien/ml (HIV-1 RNA) an.

Große Multicenter-Vergleiche von Laboratorien weltweit, die die unterschiedlichsten Test- und Interpretationsverfahren benutzten, haben zwei große Problemfelder bei der Variation identifizieren können. Zum einen ist eine Variabilität in der Qualität der teilnehmenden Labore unabhängig vom verwendeten Test festzustellen. Das zweite Problemfeld betrifft die Schwierigkeit, konsistent auch Minor-Varianten zu erkennen. Eine externe Qualitätskontrolle der verschiedenen Genotypisierungstechniken ist bislang nur in Ansätzen unternommen worden, allgemein verbindliche "Referenzwerte" existieren auch für die einzelnen Methoden noch nicht. In einem Panel zur Qualitätskontrolle von 20 Laboratorien in 5 Ländern (Korn et al., 2002) mussten 3 klinische Proben mit unterschiedlichen Resistenzen sowie 1 HIV-freie Plasmaprobe untersucht werden. Zusammenfassend konnte eine relativ gute Übereinstimmung bei der Detektion von Primärmutationen mit Schlüsselrolle erzielt werden (Primärmutationen in  $>90\%$  aller verwendeten Testverfahren erkannt – sowohl bei kommerziellen als auch bei „home-brew“-Assays), eine hohe Fehlerrate wurde jedoch bei seltenen Mutationen gesehen. Auch die Interpretationen der Testergebnisse unterschieden sich zum Teil gravierend. Zusammenfassend wird festgestellt, dass sich die Ergebnisse kommerzieller bzw. hauseigener Tests nicht wesentlich unterscheiden, dass jedoch regelmäßige standardisierte Qualitätskontrollen erforderlich sind und ein Konsensus zur Interpretation der Testergebnisse herbeigeführt werden muss. Schuurman et al. [2002] hingegen fanden in einer aktuellen Untersuchung (Panel zur Qualitätskontrolle in 34 Laboratorien weltweit) erneut eine deutliche Variation in der Qualität der Genotypisierung (laborabhängig) und eine signifikante Unterschätzung der relevanten Mutationen (selbst in reinen "Mutanten"proben), die unabhängig vom verwendeten Testsystem auftraten. Auch hier ist die Schlussfolgerung die Erfordernis einer unbedingten regelmäßigen standardisierten Qualitätskontrolle.

Da die in Studien beobachteten Differenzen möglicherweise auch klinisch relevant sein können, insbesondere bei der Detektion von seltenen Mutationen, wäre auch nach Meinung des Arbeitsausschusses eine regelmäßige standardisierte externe Qualitätskontrolle der Laboratorien empfehlenswert.

Aus den vorliegenden Studien zur Vergleichbarkeit und Qualität der verschiedenen Technologien zur antiretroviralen Resistenzbestimmung zeigen sich für alle derzeit verfügbaren genotypischen Testverfahren Defizite und Limitierungen.

Durch die Analyse konnte keine Überlegenheit eines bestimmten HIV-Resistenztests festgestellt werden. Auch die laboreigenen Tests (sogenannte

„home-brew“ Tests) können mit einer hinreichenden Genauigkeit die relevanten Genomabschnitte sequenzieren.

Es gibt deutliche Mängel hinsichtlich der Reproduzierbarkeit (insbesondere auch im Vergleich verschiedener Laboratorien) und der Sensitivität bei der Erfassung minorer Virusvarianten.

Es gibt derzeit keine Standardisierung bzw. Richtlinien zur Durchführung genotypischer Resistenzbestimmungen. Zudem wird ein Konsensus bei der Interpretation der Testergebnisse bzw. eine Standardisierung der Interpretationssysteme für erforderlich gehalten.

Der gegenwärtige Goldstandard genotypischer HIV-Resistenztestverfahren ist die direkte Sequenzanalyse der Genabschnitte für die Reverse-Transkriptase und die Protease.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass nur genotypische HIV-Resistenztests zur Anwendung kommen können, durch welche die relevanten Genomabschnitte, die für die Reverse Transkriptase und die Protease kodieren, gemäß aktueller Standards hinreichend genau und reproduzierbar sequenziert werden.

Eine labortechnische Voraussetzung für die Durchführung und Aussagefähigkeit einer HIV-Resistenztestung ist derzeit eine aktuelle Viruslast von ca. 1.000 Kopien/ml.

### Testinterpretation

Ob aus den vorliegenden Daten des Patienten eine Resistenz angenommen werden kann, wird in der Regel mit Hilfe von Sequenz-Datenbanken und speziellen Algorithmen, die definierte (bekannte) Einzelmutationen bzw. Kombinationen von Mutationen erkennen lassen, festgestellt. Es gibt sowohl frei verfügbare als auch kommerzielle Datenbanken und Interpretationssysteme.

Genotypische Assays an sich haben mittlerweile ein hohes technisches Niveau erreicht. Einen Nachholbedarf sieht der Arbeitsausschuss teilweise noch hinsichtlich einer einheitlichen und standardisierten Interpretation der Testergebnisse. Für die reinen Mutationslisten bedarf es Expertenwissen, um die Listen in die klinische Praxis und schließlich in Behandlungsempfehlungen zur Medikamentenauswahl umsetzen zu können. Dieses Expertenwissen wird auch in Form von verschiedenen Softwaretools vorgehalten. Es gibt einerseits Datenbanken, die den Genotyp mit der jeweiligen phänotypischen Resistenz korrelieren (virtueller Phänotyp) und es gibt andererseits regelbasierte Entscheidungssysteme. In Studien zeigt sich eine signifikante Variation bei Einsatz der unterschiedlichen Testinterpretationsprogramme (Beispiele: Stürmer et al., 2003; Torti et al., 2003). Das verdeutlicht die Notwendigkeit einer weiterführenden klinischen Validierung und Entwicklung der Testinterpretationsprogramme, so dass standardisierte Regeln und Definitionskriterien für die genotypische Resistenzinterpretation zur Verfügung stehen.

Es liegen derzeit keine hinreichenden empirischen Vergleichsdaten vor, um auf evidenzbasierter Entscheidungsgrundlage Vorgaben bezüglich des Rückgriffes

auf bestimmte Datenbanken, regelbasierte Entscheidungssysteme oder Testinterpretationsprogramme bei der Durchführung genotypischer Resistenztests zu definieren.

Die Interpretation der Testergebnisse und ggf. die weitere Therapieplanung sollte jedoch unbedingt unter Einbeziehung eines in der HIV-Behandlung erfahrenen Arztes vorgenommen werden.

## **10.2 Therapieadhärenz / Compliance**

Unter "Adhärenz" wird ein komplexes, therapie- und gesundheitsbewusstes Verhalten der Patienten verstanden, das auf überzeugter, motivierter, vertrauensvoller Kooperation zwischen Patient und Arzt beruht. Adhärenz geht somit weit über den oft als Synonym gebrauchten Begriff der "Compliance" ("Disziplin" beim Befolgen ärztlicher Anweisungen) hinaus.

Das Problem einer ausreichenden Adhärenz besteht bei allen chronischen Erkrankungen. Die HIV-Erkrankung stellt aber insofern eine Besonderheit dar, als die Therapieschemata (Einnahme der Medikamente, Beachtung der Einnahmezeiten und -vorschriften) einerseits sehr komplex und damit fehleranfällig und zudem mit einer hohen Rate z. T. schwerwiegender Nebenwirkungen behaftet sind. Andererseits können bereits geringe und kurzfristige (wiederholte) Abweichungen bei der Tabletteneinnahme die Entwicklung von Virus-Resistenzen begünstigen und damit früher/vorzeitig zum virologischen und schließlich zum immunologischen Therapieversagen führen.

Auch bei einer ausgezeichneten Adhärenz ist die Resistenzentwicklung nicht zur Gänze zu unterdrücken. Die Bedeutung der Adhärenz für den Therapieerfolg wird aber durch Befunde unterstrichen, wonach bei der Behandlung mit Protease-Inhibitoren bei einer Therapieadhärenz von über 95% ca. 78% dieser Patienten mit ihrer Viruslast unter der Nachweisgrenze von 400 HIV-RNA-Kopien pro ml lagen. Bei Patienten, die eine Therapieadhärenz zwischen 90 und 95% aufwiesen, war der Anteil von Patienten unter der Nachweisgrenze mit 45% schon deutlich geringer. Bei einer Therapieadhärenz zwischen 80 und 90% betrug der Anteil der Patienten mit einer kompletten Virussuppression noch 33%, bei einer Therapieadhärenz zwischen 70 und 80% lag er bei 29%. Sank die Therapieadhärenz unter 70%, so wiesen nur 18% der Patienten eine komplette Virussuppression auf.

Weiterhin ist eine gute Therapieadhärenz auch mit einem signifikanten Anstieg der CD4-Zellzahl verbunden. Auch wiesen Patienten mit einer Therapieadhärenz von 95% oder mehr signifikant weniger Hospitalisierungstage auf als Patienten mit weniger als 95% Adhärenz, nämlich nur ca. ein Fünftel.

Unter realistischen HAART-Behandlungsbedingungen nehmen zwischen 50 und 60% der Patienten alle ihre Medikamente zur rechten Zeit und unter Beachtung der entsprechenden Nahrungsvorgaben ein. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Anteil der vollständig therapieadhärenten Patienten mit zunehmender Therapiedauer deutlich abnahm.

Als positive Einflussfaktoren für eine hohe Adhärenz gelten ein guter Wissensstand der Patienten über die Wichtigkeit einer geregelten Lebensführung, über die Notwendigkeit der HAART, über (mögliche) Folgen einer

fehlerhaften oder unterlassenen Medikamenteneinnahme und über die Wirkungsweise und mögliche Nebenwirkungen der Medikamente: Die Patienten müssen überzeugt und motiviert sein und die Therapie "akzeptieren". Voraussetzung hierfür sind neben der für die Patienten erkennbaren Kompetenz des behandelnden Arztes eingehende und stetig wiederholte (!) Beratungsgespräche mit Berücksichtigung der individuellen Situation der Patienten und Überprüfung der Adhärenz, an deren Ende jeweils ein gemeinsam erarbeiteter, schriftlicher Therapieplan stehen sollte.

Eine unzureichende Adhärenz wird begünstigt durch intravenösen Drogen- und durch Alkoholkonsum, komplizierte Einnahmeschemata, hohe Tablettenzahl, Nebenwirkungen, jüngeres Alter, Depressionen und wohl auch durch fehlende Unterstützung im sozialen Umfeld oder "Zurückhaltung" gegenüber der sog. Schulmedizin.

In mehreren Untersuchungen war festzustellen, dass die Adhärenz von den behandelnden Ärzten oft falsch - sowohl zu hoch, als auch zu niedrig - eingeschätzt wird. Zur Objektivierung der Adhärenz wurden zahlreiche Strategien entwickelt, die in Studien evaluiert wurden:

Ein sog. direktes Verfahren ist die Bestimmung von Medikamentenspiegeln (Proteasehemmer, evtl. NNRTI) im Blut.

Indirekte Verfahren beruhen auf der Selbsteinschätzung der Patienten, auf dem "unangemeldeten" Abgleichen des Medikamentenverbrauchs mit den ausgestellten Verordnungen oder auf elektronischer Registrierung der Medikamentenentnahme aus speziellen Medikamentenbehältern (Medical Event Monitoring System - MEMS).

Keine dieser Strategien hat sich allein bislang als ausreichend erwiesen, die dauerhafte (!) Adhärenz zuverlässig einzuschätzen.

### **10.3 Drug Monitoring (DM) bei antiretroviraler Therapie**

In verschiedenen retrospektiven Analysen fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Plasmakonzentrationen von Proteasehemmern (insbesondere Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir) oder nicht-nukleosidalen reverse Transkriptasehemmern (insbesondere Efavirenz und Nevirapin) und der Senkung der Viruslast bzw. dem Auftreten von Nebenwirkungen.

Es ist aber festzustellen, dass bislang die Wertigkeit von Plasmakonzentrationsmessungen für die Prädiktion eines therapeutischen Effekts nur unzureichend durch prospektive Evaluationsstudien belegt ist. Insgesamt existieren keine Untersuchungen, in denen unterschiedliche Plasmakonzentrationsschwellenwerte oder Bereiche von Plasmakonzentrationen von antiretroviralen Substanzen gegeneinander verglichen worden wären.

#### Probleme des DM bei antiretroviraler Therapie

Bislang ist noch nicht hinreichend geklärt, welcher der verschiedenen pharmakokinetischen Parameter für die Prädiktion des Therapieansprechens herangezogen werden sollte. In der Diskussion sind vor allem die "trough concentration" (C<sub>min</sub>, Nadir) von antiretroviralen Substanzen bzw. ein

inhibitorischer Quotient, wobei hier die  $C_{min}$  auf eine gemäß der Plasmaproteinbindung angepasste  $IC_{50}$  bzw.  $IC_{90}$  bezogen wurde, außerdem werden die maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) sowie über die Zeit aufsummierte Plasmakonzentrationen im Sinne einer Fläche unter der Kurve (AUC) genannt.

Hinzuweisen ist auf die hohe intra- bzw. interindividuelle Variabilität von Plasmakonzentrationen antiretroviraler Substanzen. Insbesondere die Proteasehemmer werden sehr stark an Plasmaproteine gebunden. Von Bedeutung ist außerdem das  $\alpha_1$ -saure Glykoprotein, das ebenfalls antiretrovirale Substanzen bindet und z.B. bei Infektionen erhöht ist. Durch diese Bindung an Plasmaproteine steht am Wirkort weniger freie Wirksubstanz zur Verfügung; nur die nichtgebundene Substanz wird als pharmakologisch aktiv angesehen.

Von Bedeutung für die Wirkung von Proteasehemmern ist außerdem das zellmembranständige P-Glykoprotein, über welches Proteaseinhibitoren wieder aus der Zelle hinausbefördert werden und welches daher deren Wirkung mindert.

Schließlich ist beim TDM zu bedenken, dass resistente Virusvarianten gegenüber dem HIV-Wildtyp veränderte inhibitorische Plasmakonzentrationen für die antiretroviralen Substanzen aufweisen.

#### Bewertung von DM zur Steuerung einer antiretroviralen Therapie

Bisher ist der therapeutische Nutzen des DM zur Steuerung einer antiretroviralen Therapie (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) nicht nachgewiesen – weder generell noch mit Bezug auf eine HIV-Resistenztestung (siehe hierzu die Auswertungen der Studien von Bossi et al. (2002), Clevenbergh et al. (2002) und Durant et al. (2000)).

Die Assays zur Messung von Plasmakonzentrationen sind derzeit offenbar noch nicht hinreichend reliabel oder standardisiert. Dies gilt ebenso für die komplexe Interpretation pharmakokinetischer Daten.

#### Möglicher Einsatz von Drug Monitoring in Einzelfällen

Ein genereller Einsatz des (therapeutischen) Drug Monitorings antiretroviraler Substanzen in der Versorgungspraxis ist aufgrund der geschilderten Datenbasis derzeit nicht gerechtfertigt.

Bei folgenden Situationen können Plasmakonzentrationsmessungen antiretroviraler Substanzen auf Einzelfallbasis erwogen werden:

- Überprüfung der Therapieadhärenz
- Monitoring / Verhinderung von Nebenwirkungen / Toxizitäten
- Monitoring / Verhinderung von Interaktionen
- Monitoring bei bestimmten Patientengruppen bzw. in bestimmten Therapiesituationen (z.B. Kinder, Schwangere, etc.; Malabsorption, Leberschaden, etc.)

## 11. Zusammenfassung

Die HIV-Infektion verursacht eine chronische, zunehmende Schwächung des Immunsystems. Die derzeit einzige effektive Behandlungsmöglichkeit besteht im Einsatz antiretroviraler Medikamente, welche die Vermehrung der HI-Viren hemmen, indem sie die Reverse Transkriptase, die Protease oder die Einschleusung von HI-Viren in menschliche Zellen inhibieren. Trotz gut belegter Wirksamkeit entwickeln sich jedoch mit der Zeit regelhaft HI-Viren, die gegen die antiretroviralen Substanzen resistent sind, so dass sich trotz Medikamentengabe der Gesundheitszustand der Patienten weiter verschlechtert.

HIV-Resistenztests sind Verfahren, mittels derer 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.

Die Überprüfung des therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit von HIV-Resistenzbestimmungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 27.09.2001. Das Beratungsthema wurde vom Bundesausschuss im Oktober 2001 veröffentlicht. Die detaillierte indikationsbezogene Beratung erfolgte von März bis November 2003.

### Zu den Methoden:

Als unterschiedliche Methoden zur Resistenzbestimmung existieren genotypische und phänotypische HIV-Resistenztests. Genotypische HIV-Resistenztests zielen ab auf die Feststellung genetischer Veränderungen (d.h. Punktmutationen, Insertionen oder Deletionen) in den Nukleotid-Sequenzen der für die Reverse Transkriptase und die Protease codierenden Abschnitte des Virusgenoms, welche eine verminderte Empfindlichkeit des HI-Virus auf antiretrovirale Pharmaka bedingen (siehe Abschnitt 7.2). Phänotypische Resistenztests weisen eine durch Mutationen bedingte verminderte in-vitro-Empfindlichkeit des HIV auf bestimmte Medikamente direkt nach, indem eine Erhöhung der jeweiligen IC50-Hemmkonzentration (derjenigen Pharmakon-Konzentration, welche notwendig ist, um eine 50%ige Hemmung der Virusreplikation zu erzielen) gemessen wird (siehe Abschnitt 7.3).

### Beratung im Ausschuss:

Die Beratung wurde durchgeführt für genotypische und phänotypische HIV-Resistenztests, wobei für genotypische Tests unterschiedliche Interpretationssysteme berücksichtigt wurden, und stützte sich auf eine umfassende Recherche der wissenschaftlichen Literatur in einer Vielzahl internationaler Datenbanken einschl. Abstracts von Fachkongressen und Handsuche in einschlägigen Fachzeitschriften (siehe Abschnitte 5.1 und 13.1). Ausgewählt und ausgewertet wurden alle verfügbaren Publikationen zu Evaluationsstudien

– insbesondere prospektive randomisierte klinische Vergleichsuntersuchungen  
– zum therapeutischen Nutzen einer durch Resistenzbestimmungen gesteuerten antiretroviralen Medikation. Die Literaturlauswahl erfolgte anhand a priori spezifizierter Filterkriterien durch unabhängige Bewerter (siehe Abschnitte 5.1.1 und 8.1); für die Beurteilung wurden die ausgewählten Publikationen einer detaillierten Einzelauswertung oder Kurzauswertung anhand standardisierter Auswertungsbögen (siehe Abschnitt 13.7) durch jeweils zwei unabhängige Reviewer unterzogen. In die Bewertung wurden außerdem insgesamt zehn Stellungnahmen wissenschaftlicher Institutionen, Verbände, Firmen und anerkannter Fachspezialisten einbezogen.

#### Indikationen:

Die Beratung erfolgte mit durchgängigem Bezug auf die in den publizierten Evaluationsstudien untersuchten Anwendungsindikationen. Durch den Ausschuss wurden darüber hinaus auch solche Indikationen überprüft, für die in den ausgewerteten Behandlungsleitlinien oder in den eingegangenen Stellungnahmen ein therapeutischer Nutzen behauptet oder eine ambulante Anwendung angeregt wurde (siehe Abschnitte 9.1 und 9.3).

#### Ergebnis der Überprüfung zum therapeutischen Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (siehe hierzu Abschnitte 8.2 bis 8.4)

(1) Für die genotypische HIV-Resistenztestung konnten therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit bei HIV-Infizierten mit virologischem Therapieversagen unter Kombinationsmedikation aus zumindest drei antiretroviralen Substanzen anhand von fünf begutachteten, prospektiven randomisierten Evaluationsstudien nachgewiesen werden. Unter durchgängigem Bezug auf die Überprüfungsergebnisse wurden Testmethode und Anwendungsindikation in der Richtlinie des Bundesausschusses evidenzbasiert konkretisiert. Nur bei/nach Versagen einer antiretroviralen Behandlung entsprechend aktuellem "standard of care" ist der therapeutische Nutzen einer HIV-Resistenztestung hinreichend evaluiert und belegt.

In drei der o.g. fünf Studien kam zusätzlicher Expertenrat den Patienten beider Behandlungsgruppen zugute, in einer Studie nur den Patienten mit genotypischer Resistenztestung. Ob eine zusätzliche externe Expertenberatung einen additiven therapeutischen Nutzen erbringt, ist bisher nicht sicher geklärt.

Ein zusätzliches Drug Monitoring hat im Vergleich zu einer alleinigen genotypischen Resistenztestung keinen darüber hinaus gehenden additiven Effekt.

(2) Für die phänotypische Resistenztestung konnte ein therapeutischer Nutzen durch die vorliegenden Vergleichsuntersuchungen nicht belegt werden.

Als Ergebnis der Literaturrecherche wurden fünf prospektive randomisierte Interventionsstudien gefunden, von denen drei bislang nur in Abstract-Form publiziert sind. Anhand der Ergebnisse dieser Studien konnte eine Über-

legenheit einer durch eine phänotypische Resistenztestung gesteuerten Auswahl einer antiretroviralen Medikamentenkombination gegenüber einer aktuellen antiretroviralen Standardtherapie ohne Resistenztestung nicht nachgewiesen werden.

(3) Es liegen keine Untersuchungen zur Wertigkeit einer genotypischen oder phänotypischen Resistenztestung für die Auswahl antiretroviraler Medikamente bei Primärresistenz vor; auf evidenzbasierter Entscheidungsgrundlage kann derzeit eine HIV-Resistenztestung bei Primärresistenzen / therapie-naiven Patienten nicht empfohlen werden.

Auch zur Transmissionsprophylaxe (Verhinderung einer Mutter-Kind-Übertragung) konnten in der Literaturrecherche keine Vergleichsstudien zum therapeutischen Nutzen der HIV-Resistenztestung für die primäre Medikamentenauswahl oder eine Umstellung im Verlauf der antiretroviralen Medikation gefunden werden.

Nur für die unter (1) spezifizierte Testmethode und Anwendungsindikation hat die Überprüfung gemäß § 135 Abs.1 SGB V ergeben, dass therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer durch HIV-Resistenzbestimmung gesteuerten Therapie nach dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand valide belegt sind, so dass eine Anerkennung für andere Testmethoden und Anwendungsindikationen für die vertragsärztliche Versorgung nicht ausgesprochen werden kann.

#### Beschlussfassung des Bundesausschusses

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zu den HIV-Resistenzbestimmungen fanden am 01. Dezember 2003 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der Bundesausschuss beschloss die Anerkennung der genotypischen Resistenztestung für die vertragsärztliche Versorgung (BUB-Richtlinien, Anlage A, Nr. 10, „Genotypische Resistenztestung“; siehe Anhang 13.13). Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 23.03.2004 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 13.15) und am 02.04.2004 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 24.03.2004 in Kraft.

## 12. Glossar

Allel	Eine von mehreren möglichen Formen eines Gens
Basen	Hier: Purin- und Pyrimidinbasen Adenin, Cytosin, Guanin, Thymin, Uracil. Bestandteile der Nucleotide* bzw. Nukleinsäuren*
Basen, komplementäre	Adenin – Thymin (DNA) bzw. Adenin – Uracil (RNA); Guanin – Cytosin (s.a. Basenpaarung)
Basenpaarung	Paarung komplementärer Basen* über Wasserstoffbrücken, Stabilisierung der räumlichen Struktur der Nukleinsäuren. Bei der DNA Verbindung der Einzelstränge; bei der RNA Aufrechterhaltung der Faltung resp. der „Knäuel-Struktur“ durch intramolekulare Bindung.
Boostern	Verstärken. Hier: Konzentrationserhöhung eines PI* durch zusätzliche Gabe des PI Ritonavir
CCR5	Chemokin-Rezeptor*
CD	Cluster of Differentiation. Bezeichnung für Differenzierungsantigene (Rezeptoren) auf der Membran von Immunzellen, z.B. CD4 auf T-Helferzellen, Monozyten, Makrophagen
Chemokine	Botenstoffe, die weiße Blutkörperchen an den Ort einer Infektion/Entzündung locken
Chemokin-Rezeptoren	Rezeptoren (s.d.) an der Oberfläche von Zellen u.a. des Immunsystems (z.B. T-Zellen), die u.a. als Ko-Rezeptoren bei der Fusion von HIV mit einer Zielzelle wirken können
Codon	Nucleotid-Triplett, das für eine Aminosäure (61 Codons) oder für ein Stop-Signal der Proteinsynthese (3 Stop-codons) kodiert; kleinste funktionelle Untereinheit des Genoms*.  Jedes der 4 RNA-Nucleotide (Purinbasen Adenin und Guanin, Pyrimidinbasen Cytosin und Uracil) kann jede der 3 Codonpositionen besetzen, somit sind $4^3 = 64$ verschiedene Nucleotidsequenzen möglich
Co-Transfektion	Einführen von Erbsubstanz verschiedener Organismen in eine „Gastzelle“; s.a. Rekombinantes Virus*.
CXCR4	Chemokin-Rezeptor*
Desoxyribonukleinsäuren (DNA)	Polynukleotide aus desoxyribosehaltigen Nucleotiden* mit den Basen Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin.  Meist als Doppelstrang-DNA (Ausnahme DNA-Viren) vorliegend, wobei die Einzelstränge durch komplementäre Basenpaarung verbunden sind

Drug Monitoring	Bestimmung von (i.d.R. extrazellulären) Medikamentenkonzentrationen
env-Gen	Strukturgen, Bestandteil des HIV-Genoms, kodiert für das Env-Vorläuferprotein gp160
Env-Vorläuferprotein gp160	Kodiert vom env-Gen, wird durch Proteasen der Wirtszelle in die Glykoproteine gp120* und gp41* gespalten
Fitness von Viren	Replikationsfähigkeit von Viren
Fusions-Hemmer	Hemmer der Fusion zwischen HIV-Hülle und Zellmembran. Der erste auf dem Markt befindliche Fusionshemmer Envuvirtide (T20; Fuzeon®) ist ein Polypeptid (36 Aminosäuren), das nach Konformationsänderung von gp41* eine von dessen Bindungsstellen blockiert und so das Eindringen von HIV in die Zielzelle verhindert
gag-Gen	Strukturgen, Bestandteil des HIV-Genoms, kodiert für das Gag-Vorläuferprotein*
Gag-Vorläuferprotein p55	Kodiert vom gag-Gen*, wird von der HIV-Protease in die Proteine des Nukleokapsids gespalten. In etwa 5% zusammen mit dem Pol-Vorläuferprotein als Gag-Pol-Vorläuferprotein synthetisiert
Gen	Erbinheit; Abschnitt auf der RNA* oder DNA*, der für die Bildung eines Proteins (Strukturprotein oder Enzym) kodiert.
Genom	Gesamtheit des genetischen Materials (z. B. haploider Chromosomensatz im Zellkern; bei Viren RNA oder DNA)
Genotyp(isierung)	(Sequenzierung oder Bestimmung der) Art und Reihenfolge der Nucleotide im Erbmaterial (DNA oder RNA)
„Genotypische Resistenzbestimmung“	Sequenzierung des Genoms eines Erregers (Genotypisierung), wobei aus dem Ergebnis auf die funktionellen Auswirkungen, auf den Phänotyp* geschlossen wird. Aus dem Nachweis oder Fehlen von Mutationen oder - Mutationskombinationen, die mit einer Änderung der in-vitro und/oder der in-vivo-Empfindlichkeit des Erregers gegenüber antimikrobiellen Substanzen assoziiert sind, wird auf das Resistenzverhalten* des Erregers geschlossen
Glykoproteine gp41, gp120	Hüllproteine des HI-Virus, die die charakteristischen Fortsätze „Knobs“ des HI-Virus bilden; in der äußeren Lipidhülle gp41 (Transmembrananteil), an das gp120 gebunden ist. Mit Hilfe von gp120 heftet sich das HIV an die Zellrezeptoren (CD4 und Ko-Rezeptor) an, hierdurch kommt es zur Konformationsänderung von gp41, zur Fusion der Virushülle mit der Zellmembran und zum Eindringen von HIV in die Zielzelle
(HA)ART	(Hochaktive) antiretrovirale Therapie aus zumindest drei antiretroviralen Substanzen aus mindestens zwei unterschiedlichen Substanzklassen **

HIV	Human Immunodeficiency Virus
Hybridisierung	Basenpaarung* zwischen komplementären DNA- oder RNA-Strängen oder Strangabschnitten
IC <sub>50/90/100</sub>	Inhibitory Concentration (hier: Konzentration einer Substanz, durch die die Virusreplikation zu 50, 90 oder 100% gehemmt wird)
Integrase	Vom pol-Gen kodierte Enzym des HIV, das die Aufnahme der HIV-Erbinformation (nach reverser Transkription der Virus-RNA in DNA) in das Genom der Wirtszelle katalysiert
Lentiviren (Lentiviridae)	Unterfamilie der Retroviren. Erreger einer sog. Slow-Virus-Infektion (lentis/slow: "langsam" i.S. von lange Zeit im Körper vorhanden sein, ohne dass die Virus-Erkrankung manifest wird)
Ligand	Signalstoff, der an einen Membranrezeptor bindet. Durch die folgende Konformationsänderung des Rezeptorproteins wird ein intrazellulärer Stoffwechselweg in Gang gesetzt
Logarithmus zur Basis 10, „Zehnerlogarithmus“ (log <sub>10</sub> oder auch log)	Exponentialfunktion. Logarithmus zur Basis 10 (log <sub>10</sub> ) wird u.a. verwendet, wenn zahlenmäßig große Veränderungen eines Messwertes dargestellt werden sollen. Zunahme oder Abnahme um x log <sub>10</sub> -Stufen bedeutet Veränderung des Ausgangswertes um das 10 <sup>x</sup> -fache: +1 log entspricht einer Zunahme auf das Zehnfache (10 <sup>1</sup> ), +2 log auf das Hundertfache (10 <sup>2</sup> ); -3 log (10 <sup>-3</sup> ) entspricht einer Abnahme auf 1/1000, -5 log (10 <sup>-5</sup> ) auf 1/100.000 u.s.f.
Mutante	Träger eines mutierten Genoms (s.a. Virusvariante)
Mutation	Veränderung der Genomsequenz durch Austausch, Insertion oder Verlust von Basen oder Basensequenzen. Punktmutation betrifft ein Basenpaar.  Im engeren, hier maßgeblichen Sinn Mutation, die dem Virus in Gegenwart antiviraler Substanzen einen Selektionsvorteil verschafft
Nicht-nukleosidische Hemmer der reversen Transkriptase (NNRTI)	Substanzen, die hochspezifisch an das hydrophobe Zentrum der reversen Transkriptase binden und hierdurch zu deren Konformationsänderung und Inaktivierung führen
Nukleinsäuren	Kette von über Phosphodiesterbindungen miteinander verknüpften Nukleotiden* (DNA und RNA)
(Nukleo-)Kapsid	"Viruskern"- oder Core-Membran. Eiweißhülle, die das Virus-Genom* (z.B. die HIV-RNA) umschließt
Nukleoside	Verbindungen einer (Purin- bzw. Pyrimidin-)Base* mit einem Zucker (D-Ribose oder D-Desoxyribose)

Nukleosidische Hemmer der reversen Transkriptase (NRTI)	Chemisch abgewandelte "falsche" Nukleoside*, die nach intrazellulärer Triphosphorylierung mit den Nukleotiden der HIV-RNA "konkurieren", von der reversen Transkriptase bei der Umschreibung in provirale DNA* "bevorzugt" werden und damit zum Kettenabbruch bzw. Abbruch der Provirus-DNA-Synthese führen
Nukleotide	Nukleosidphosphate. Phosphorsäureester der Nukleoside, u.a. Bausteine der Nukleinsäuren DNA und RNA
Nukleotidische Hemmer der reversen Transkriptase (NtRTI)	Bereits monophosphorylierte "falsche" Nukleoside* mit ansonsten gleichartigem Wirkmechanismus wie NRTI*
Oligonukleotid	Kurze Kette von Nukleotiden
Oligonukleotide, synthetische	Oligonukleotide aus etwa 20 Nukleotiden mit bekannter (Basen-)Sequenz; verwendet z. B. bei der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), wo sie nach Hybridisierung mit einem Ende des DNA-Einzelstrangs als Starter (Primer) für das Kopieren der DNA durch eine Polymerase fungieren
P	Abkürzung für Strukturproteine (z.B. p24 [Antigen], Kapsidprotein von HIV)
PCR	s. Polymerase-Kettenreaktion* (polymerase chain reaction)
Phänotyp	Äußere Erscheinungsform eines Organismus, geprägt durch den Genotyp* und die „Umwelt“
Phänotyp, virtueller	Aus dem Genotyp* "abgeleiteter" Phänotyp* (durch Vergleich mit gespeicherten Genotypen und den zugehörigen Phänotypen)
„Phänotypische Resistenztestung“	Bezeichnung für die Untersuchung der phänotypischen* Eigenschaft „Resistenz“*, also der Replikationsfähigkeit z. B. von HIV in Gegenwart antiretroviraler Substanzen
Pharmakodynamik	"Wechselwirkungen" zwischen Pharmaka und Organismus: Dosis-Wirkungskurve, Nebenwirkungen, Toxizität, Interaktionen, Wirkungsmechanismus; auch Enzyminduktion, ...)
Pharmakogenetik	Genetische Grundlagen der für die Pharmakokinetik maßgeblichen Systeme (z.B. Transportersysteme, Enzymsysteme)
Pharmakokinetik	Resorption, Metabolisierung, Proteinbindung, Verteilung und Elimination von Pharmaka im Organismus
pol-Gen	Strukturgen, Bestandteil des HIV-Genoms, kodiert für das Pol-Vorläuferprotein
Pol-Vorläuferprotein	Kodiert vom pol-Gen*, wird von der HIV-Protease in die HIV-eigenen Enzyme reverse Transkriptase*, Integrase* und Protease* gespalten. In etwa 5% zusammen mit dem Gag-Vorläuferprotein* synthetisiert

Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	Verfahren zur Vermehrung (Amplifikation) von DNA-Sequenzen
Polymorphismus, natürlicher/genetischer	Im allgemeinen Sinn unterschiedliche, bei mindestens 1% der Referenz-population spontan auftretende Allelkombinationen.  Im speziellen Sinn unterschiedliche, ohne Einwirkung antiretroviraler Substanzen entstandene (Mutations-) Variante(n) z. B. des RNA-Genoms des Wildtyp*-HIV
Protease	Enzym der Retroviren, vom <i>pol</i> -Gen kodiert, spaltet das Gag-Vorläuferprotein*; unentbehrlich für die Reifung/Infektiosität von HIV
Protease-Hemmer (PI)	Synthetisierte Peptid-Analoga mit einer den Sequenzen des Substrats der Protease entsprechenden Aminosäuresequenz; durch Besetzung des aktiven Zentrums der Virusprotease (Konformationsänderung) wird deren Aktivität blockiert
Provirus (provirale DNA)	An der Retrovirus-RNA-Matrize synthetisierte Virus-DNA (s. reverse Transkriptase), die in den Zellkern der Wirtszelle aufgenommen und dort (i.d.R.) durch die Integrase* in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird. Danach entweder zelluläre Latenz, überwiegend aber Transkription* in Virus-RNA und Produktion von Virusvorläuferproteinen durch die Wirtszelle
Purinbasen	Die wichtigsten Purinbasen zum Aufbau der Nukleinsäuren sind Adenin und Guanin.
Pyrimidinbasen	Die wichtigsten Pyrimidinbasen zum Aufbau der Nukleinsäuren sind Cytosin sowie Thymin (DNA) bzw. Uracil (RNA)
QUALY	Quality Adjusted Life Year: (Zugewonnenes) Jahr mit einer bestimmten (verbesserten) Lebensqualität
Rekombinantes Virus	Natürlich entstandenes oder gentechnisch hergestelltes Virus(konstrukt) mit Genomanteilen verschiedener „Elternviren“ (s. Transfektion*)
Replikation	Vermehrung
Resistenz	Verminderte oder fehlende Empfindlichkeit (Suszeptibilität, Sensitivität), i.e.S. Replikationsfähigkeit eines Krankheitserregers in Gegenwart antimikrobieller Substanzen
(Membran-)Rezeptor	Transmembranprotein, das in der Plasmamembran verankert ist und einen Liganden* an der extrazellulären Seite binden kann. Die Bindung Rezeptor-Ligand führt zur Konformationsänderung des Rezeptorproteins, die einen Stoffwechselweg in der Zelle aktiviert (z.B. Signaltransduktion).

Reverse Transkription	DNA-Synthese nach einer RNA-Matrize durch das Retrovirus-Enzym reverse Transkriptase
Reverse Transkriptase (RT)	Reverse DNA-Polymerase. Enzym der Retroviren, das die Übertragung der RNA-Genominformation in eine komplementäre DNA katalysiert (transkribiert). Die komplementäre DNA wird zur Doppelstrang-DNA vervollständigt und als Provirus-DNA* in den Zellkern der Wirtszelle aufgenommen
Ribonukleinsäuren (RNA)	Polynukleotide aus ribosehaltigen Nucleotiden mit den Basen Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil. Bei RNA-Viren Träger der Erbinformation („Genom“)
Sequenzierung, Sequenzanalyse	Ermittlung der Art und Reihenfolge von Nucleotiden* in der DNA oder RNA (auch Genotypisierung)
Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	Modifikation der Therapie entsprechend dem Ergebnis des Drug Monitoring*
Transfektion	Einführen von Erbsubstanz in eine Zelle
Transkription	Umschreibung der genetischen Information von DNA auf (messenger) RNA bzw. RNA-Synthese an einer DNA-Matrize durch das Enzym Transkriptase [RNA-Polymerase])
Translation	Proteinsynthese an einer Messenger-RNA als Matrize mit Hilfe von Ribosomen* und Transfer-RNA*
Virion	Viruspartikel, unabhängig von Infektiosität und Reduplikationsfähigkeit
Virusvarianten	Viren unterschiedlichen Genotyps ungeachtet der Ursache (Polymorphismus, Mutation)
Wildtypvirus	(HI-)Virusstamm, der nicht durch (antiretrovirale) Medikamente selektiert worden ist

siehe auch dort

\*\* auch die Kombination aus 2 NRTIs und Abacavir wird vielfach als HAART klassifiziert; diese Einordnung ist aber mittlerweile zweifelhaft geworden.

## 13. Anhang

### 13.1 Literaturrecherche

Die Informationsgewinnung wird im Einzelnen in Kapitel 5.1. dargestellt.

#### A. Berücksichtigte Institutionen

- International AIDS Society
- National Cancer Institute HIV Drug Resistance Program
- National HIV/AIDS Clinicians' Consultation Center
- UCSF Center for HIV Information
- Veteran Affairs Medical Center
- WHO. The Global HIV Drug Resistance Surveillance Network
- Food and Drug Administration (FDA)
- General Accounting Office (GAO)

#### B. Suchstrategie

1. Datenbank: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken),  
Recherche durchgeführt: März 2003  
Recherchezeitraum: unbegrenzt

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
<a href="#">#1.</a>	HIV explode all trees (MeSH)	813
<a href="#">#2.</a>	ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME single term (MeSH)	891
<a href="#">#3.</a>	DRUG RESISTANCE explode all trees (MeSH)	2.161
<a href="#">#4.</a>	Resistan*	13.417
<a href="#">#5.</a>	#1 OR #2	1.539
<a href="#">#6.</a>	#3 OR #4	13.418
<a href="#">#7.</a>	#5 AND #6	168

2. DIMDI Superbase  
Datenbank: Medline, Embase, Science Citation Index, Springer Preprint,

Springer, Thieme, Kluwer

Recherchezeitraum: Medline: 1966-2003,  
Embase: 1974-2003,  
Science Citation Index: 1995-2003,  
Springer Preprint, 10/2002-03/2003  
Springer: 1997-2003,  
Thieme: 2001-2003,  
Kluwer: 1997-2003

Datum der Recherche: März 2003

2a Recherche "Therapeutische Aspekte"

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	(CT DOWN "ANTIRETROVIRAL THERAPY; HIGHLY ACTIVE" OR CT DOWN ("DRUG THERAPY"; "drug therapy"; "drug combination"; "DRUG THERAPY; COMBINATION"))	1.741.786
2	(CT DOWN ("ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME"; "acquired immune deficiency syndrome") OR CT DOWN ("HIV"; "HIV-1"; "HIV-2"; "Human immunodeficiency virus"))	94.214
3	HIV OR AIDS/TI	363.274
4	S=2 OR S=3	376.715
5	anti-retroviral OR antiretroviral OR HAART/TI	27.025
6	S=5 OR S=1	1.757.391
7	CT DOWN ("DRUG RESISTANCE"; "drug resistance")	199.487
8	resistant* OR resistanc*/TI	575.065
9	S=8 OR S=7	653.649
10	S=9 AND S=6 AND S=4	8.562
11	(human OR CT DOWN ("human"))	13.674.515
12	S=11 AND S=10	7.741
13	guideline* OR random* OR meta-analy* OR meta analy* OR effectiv* OR efficac* OR efficien* OR systematic review*	2.536.586
14	((CT DOWN ("META-ANALYSIS") OR CT DOWN ("RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS") OR CT= ("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"))	115.111
15	((CT DOWN ("GUIDELINES"; "PRACTICE GUIDELINES"; "practice guideline") OR DT= ("CONSENSUS DEVELOPMENT	419.375

	CONFERENCE"; "CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE; NIH"; "GUIDELINE"; "META-ANALYSIS"; "PRACTICE GUIDELINE"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "REVIEW LITERATURE"; "REVIEW; ACADEMIC")) OR CT DOWN ("REVIEW LITERATURE"; "CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCES"; CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCES; NIH"))	
16	S=15 OR S=14 OR S=13	2.924.514
17	S=9 AND S=6 AND S=4 AND S=11 AND S=16	1.922
18	check duplicates: unique in S=17	1.671

### 2.b Recherche "Diagnostische Aspekte"

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
19	((CT=(„DIAGNOSTIC SCREENING“; „DIAGNOSTIC TEST“; „DIAGNOSTIC METHOD“; „DIAGNOSTIC TESTS“; DIAGNOSTIC TESTS; ROUTINE“) OR CT DOWN („DIAGNOSIS“; „DIAGNOSTIC PROCEDURE“; DIAGNOSTIC TEST“) OR CT DOWN („MASS SCREENING“; „screening“; „mass screening“))	5.161.166
20	screening OR test* OR assay*/TI	3.912.266
21	S=19 OR S=20	5.021.692
22	phenotyp* test* OR genotyp* test*	432
23	S=22 OR S=21	3.847.535
24	S=23 AND S=9 AND S=4 AND S=16	243
25	S=24 NOT S=18	96
26	check duplicates: unique in S=25	93

### 2.c Suchstrategie zur Testgüte (Test accuracy) in PubMed

In einer explorativen Recherche war es aufgrund der unspezifischen Indexierung der Studien nicht möglich, eine Suchstrategie zur Testgüte mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität zu entwickeln. Hilfreicher erwies sich die „related articles“-Funktion von PubMed, mit der über einen von der National Library of Medicine vordefinierten Algorithmus zu vorgegebenen Studien „ähnliche“ Studien identifiziert werden

Zu folgenden von der AG ausgewählten Publikationen wurden über diese Funktion in PubMed Studien zur Testgüte (*test accuracy*) gesucht (Recherche am 05.09.2003):

- Jagodzinski et al. Performance characteristics of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotyping systems in sequence-based analysis of subtypes other than HIV-1 subtype B.  
J Clin Microbiol. 2003 Mar;41(3):998-1003.  
**PMID: 12624021** [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Beddows et al. Performance of two commercially available sequence-based HIV-1 genotyping systems for the detection of drug resistance against HIV type 1 group M subtypes.  
J Med Virol. 2003 Jul;70(3):337-42.  
**PMID: 12766994** [PubMed - indexed for MEDLINE]
- De Luca et al. Variable prediction of antiretroviral treatment outcome by different systems for interpreting genotypic human immunodeficiency virus type 1 drug resistance.  
J Infect Dis. 2003 Jun 15;187(12):1934-43. Epub 2003 May 22.  
**PMID: 12792870** [PubMed - indexed for MEDLINE]

Diese Vorgehensweise ergab folgende Ergebnisse:

Search	Most Recent Queries	Result
#1	Search <b>jagodzinski II AND 2003</b>	<a href="#">1</a>
#2	<b>Related Articles</b> for PubMed (Select <b>12624021</b> )	<a href="#">108</a>
#3	Search <b>beddows s AND 2003 AND performance</b>	<a href="#">1</a>
#4	<b>Related Articles</b> for PubMed (Select <b>12766994</b> )	<a href="#">104</a>
#5	Search <b>de luca a AND 2003 AND variable prediction</b>	<a href="#">1</a>
#6	<b>Related Articles</b> for PubMed (Select <b>12792870</b> )	<a href="#">109</a>
#7	Search <b>#2 OR #4 OR #6</b>	<a href="#">254</a>

## 13.2 Kommentierte Literaturliste

(einschließlich Teilrecherchen „Compliance“, „Drug Monitoring“ und „Testgüte“)

1. "Normale" Compliance reicht nicht aus. HIV-Therapie wird dadurch unwirksam. ["Normal" compliance is not enough. HIV therapy loses effectiveness]. *MMW Fortschr Med* 2002; 144 (33-34): 56  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Compliance
2. Aggressive HIV treatment cost-effective. *Health Benchmarks* 1998; 5 (8): 128-129.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Kosten-Wirksamkeits-Aspekten
3. Antiretroviral Resistance Mutations (revised April 2001). *HIV Clin Trials* 2001; 2 (4): 346-355.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
4. Antiretroviral therapy for HIV infection: Current recommendations. *Consultant* 1997; 37 (10): 2574-2580.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, nicht mehr aktuelle Übersicht
5. Center for Disease Controls updates public health guidelines for managing exposure to HBV, HCV, and HIV. *Laboratory Medicine* 32 (9): 495-501.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Postexpositionsprophylaxe
6. Directrices para el uso de antirretroviricos en la infeccion por VIH en pacientes pediatricos. [Guidelines for the use of antiretroviral agents to treat HIV infection in pediatric patients]. *Revista Panamericana de Salud Publica* 2001; 10 (6): 426-435.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Behandlung von Kindern
7. Directrices para el uso de antirretroviricos en adolescentes y adultos infectados por VIH. [Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents]. *Revista Panamericana de Salud Publica* 2001; 10 (3): 202-216.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
8. Drug-resistant HIV increasing, antimalarial may prevent maternal transmission. *AIDS Reader* 2002; 12 (1): -18.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Mutter-Kind-Übertragung
9. Erstes Nukleotid-Analogon gegen HIV: Senkung der Viruslast auch bei Medikamenten-Resistenz. [Lowering of the virus load in HIV-infected patients with drug resistance]. *MMW-Fortschritte der Medizin* 2002; 144 (33-34): 60-61.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur antiretroviralen Wirkung von Tenofovir bei Resistenzen auf Thymidin-Analoga
10. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, January 28, 2000 by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. *HIV Clin Trials* 2000; 1 (1): 60-110.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation, vermutlich durch neuere Leitlinien inzwischen obsolet
11. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents (February 5, 2001). *HIV Clinical Trials* 2001; 2 (3): 227-276.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
12. International AIDS Society recommendations for antiretroviral treatment: Adult HIV infection. *WHO Drug Information* 2002; 16 (2): 122-124.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie

13. New guidelines for HIV treatment; resistance testing now recommended. *AIDS Treat News* 2000; (337): 5-6.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation zur Anwendungsempfehlung der Resistenztestung
14. Observations of HIV-1 genotypic drug resistance in a trial of four reverse transcriptase inhibitors (Quattro Trial). *Antivir Ther* 2002; 7 (1): 11-20.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Korrelation HIV-Resistenzmutationen / Therapieansprechen
15. Opportunistic infections in HIV-infected adults: Latest guidelines for primary prophylaxis. *Consultant* 1999; 39 (10): 2761-2769.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, nicht mehr aktuelle Übersicht über HIV-assoziierte Begleitinfektionen
16. Resistenzentwicklung verhindern. Hoch potente First-line-Regime erlauben neue Therapieplanung. [Preventing development of resistance. High potency first-line regimen permit new therapy planning]. *MMW Fortschr Med* 22-8-2002; 144 (33-34): 50-51.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HAART bei Resistenzentwicklung
17. Treating and preventing tuberculosis among the HIV-infected: CDC guidelines, part 2. *Journal of Critical Illness* 1999; 14 (6): 342-345.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, veraltete Übersicht über HIV-assoziierte Tuberkulose; keine Auswertung
18. **Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM.** Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003; 63 (8): 741-753.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Therapeutic Drug Monitoring
19. **Abbas UL, Mellors JW.** Interruption of antiretroviral therapy to augment immune control of chronic HIV-1 infection: Risk without reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99 (21): 13377-13378.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu HAART-Therapiepausen
20. **Acosta EP, Gerber JG, Morse G, Aberg J, Aweeka F, Berry M, Blaschke T, Brundage R, Christensen R, Fletcher CV, Flexner C, Haas D, Hall S, Hamzeh F, Haubrich R, Kashuba A, Katzenstein D, Lawrence J, Lertora J, Para M, Rosenkranz S, Sheiner L, Wilkinson G, Wood AJJ, Wu H.** Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2002; 18 (12): 825-834.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Drug Monitoring bei antiretroviraler Therapie
21. **Acosta EP.** Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002; 29 (Suppl 1): S11-S18.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur pharmakologischen Wirkverstärkung von Protease-Inhibitoren
22. **Adje C, Popov RCh, Roels W, Verbiest W, Djomand G, Hertogs K, Larder B, Monga B, Peeters M.** High prevalence of genotypic and phenotypic antiretroviral (ARV) drug resistant HIV-1 strains among patients receiving ARV in Abidjan, Cote d'Ivoire (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Prävalenz genotypischer und phänotypischer HIV-Resistenzen auf HAART
23. **Adje C, Cheingsong R, Roels TH, Maurice C, Djomand G, Verbiest W, Hertogs K, Larder B, Monga B, Peeters M, Eholie S, Bissagene E, Coulibaly M, Respass R, Wiktor SZ, Chorba T, Nkengasong JN.** High prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients receiving antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d' Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26 (5): 501-506.

- Kommentar:** Hintergrundinformation zur Prävalenz genotypischer und phänotypischer HIV-Resistenzen auf HAART in Abidjan, Elfenbeinküste
24. **Agarwal RP, Wang W, Yo P, Han T, Fernandez M.** Cross-resistance of dideoxycytidine-resistant cell lines to azidothymidine. *Biochemical Pharmacology* 1999; 58 (10): 1603-1608.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Kreuzresistenz von Zidovudin und Zalcitabin
25. **Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATM).** Prescripció d'antiretrovirals a Catalunya [Prescription of anti-retroviral agents in Catalonia]. *Barcelona: CAHTA.* 2000  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, nach Sichtung im Internet eher Drug Utilisation Review; daher keine ausführliche Auswertung
26. **Ahlsen G, Hulten J, Shuman CF, Poliakov A, Lindgren MT, Alterman M, Samuelsson B, Hallberg A, Danielson UH.** Resistance profiles of cyclic and linear inhibitors of HIV-1 protease. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 2002; 13 (1): 27-37.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu HIV-Resistenzprofilen von Protease-Inhibitoren
27. **Ait-Khaled M, Rakik A, Griffin P, Cutrell A, Fischl MA, Clumeck N, Greenberg SB, Rubio R, Peters BS, Pulido F, Gould J, Pearce G, Spreen W, Tisdale M, Lafon S.** Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002; 7 (1): 43-51.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Primärresistenz auf Abacavir, Lamivudin und Zidovudin
28. **Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR).** Genotypic HIV resistance testing. *Edmonton: AHFMR.* 2003  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, keine Auswertung, da nur Teilaspekte berührt werden
29. **Albrecht H.** The value of resistance testing. *AIDS Clin Care* 2002; 14 (5): 46  
**Kommentar:** Expertenstellungnahme als Hintergrundinformation zum klinischen Stellenwert der HIV-Resistenztestung
30. **Alexander CS, Dung W, Chan K, Jahnke N, O'Shaughnessy MV, Mo T, Piaseczny MA, Montaner JSG, Harrigan PR.** HIV protease and reverse transcriptase variation and therapy outcome in antiretroviral-naïve individuals from a large North American cohort. *AIDS* 2001; 15 (5): 601-607.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Primärresistenz in Abhängigkeit von HIV-Protease und Reverse-Transkriptase-Varianten
31. **Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS, Montaner JS, Hogg RS, Yip B, O'Shaughnessy MV, Harrigan PR.** Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis* 2003; 188 (4): 541-548.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
32. **Altice FL, Friedland GH.** The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med* 1998; 129 (6): 503-505.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
33. **Anis AH, Wang X, Harrigan R, Hogg RS, Yip B, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS.** The cost-effectiveness of immediate RIT/SAQ therapy versus resistance testing and a drug holiday in HIV patients failing protease including regimens (Abstract). *21st Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, October 3-6., 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur Kosten-Wirksamkeit einer Ritonavir-Saquinavir-Kombination bzw. einer Resistenztestung

34. **Anis AH, Wang X, Harrigan R, Hogg RS, Yip B, O'Shaughnessy MV, Schechter M, Montaner JSG.** Optimizing Drug Treatment: A Cost-Effectiveness Analysis of HIV/AIDS Drug Resistance Testing (Abstract). *21st Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, October 3-6., 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Kosten-Wirksamkeit der Resistenztestung
35. **Ansaldi F, Comino I, Gota F, Durando P, Murdaca G, Crovari P.** Single 63 codon mutation in protease region: unexpected presence in naive patients and sudden virological and immunological response (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Primärresistenz in Abhängigkeit von einzelnen HIV-Protease-Variationen
36. **Antela A, Iribarren JA, Clotet B, Guerra L.** [Consensus documents and clinical guidelines on resistance to antiretroviral agents] Documentos de consenso y guías clínicas sobre resistencias a antirretrovirales. *Enferm Infecc. Microbiol. Clin* 2001; 19 (Monografico): 47-52.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
37. **Antinori A, Giancola ML, Grisetti S, Soldani F, Alba L, Liuzzi G, Amendola A, Capobianchi M, Tozzi V, Perno CF.** Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in cerebrospinal fluid of advanced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002; 16 (14): 1867-1876.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Therapieansprechen unter HAART mit Bezug auf virologische Zielparameter im Liquor
38. **Apetrei C, Descamps D, Collin G, Loussert-Ajaka I, Damond F, Duca M, Simon F, Brun-Vezinet F.** Human immunodeficiency virus type 1 subtype F reverse transcriptase sequence and drug susceptibility. *Journal of Virology* 1998; 72 (5): 3534-3538.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Sequenz der Reverse-Transkriptase von HIV-1-F und zur Empfindlichkeit auf antiretrovirale Medikamente
39. **Applied Biosystems, PE Corporation.** ViroSeq™ HIV-1 genotyping system for the analysis of HIV-1 drug resistance mutations. *Foster City, CA: Applied Biosystems. 2000*  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum ViroSeq-Resistenztest
40. **Aquaro S, Calio R, Balestra E, Bagnarelli P, Cenci A, Bertoli A, Tavazzi B, Di Pierro D, Francesconi M, Abdelahad D, Perno CF.** Clinical implications of HIV dynamics and drug resistance in macrophages. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 1998; 12 (Suppl 2): 23-27.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HIV-Replikationsdynamik in Makrophagen und zur Medikamentenresistenz
41. **Aranow R, Beatty GW, Deeks SG, Dong BJ, Kindrick A, Lawrence J, Tokumoto J, Stansell J.** HIV resistance testing consultation service. Consultation report (April 2001). [http://www.ucsf.edu/hivcntr/Clinical\\_Resources/ResistanceCases/PDFs/consult\\_report\\_GB\\_4\\_19\\_01.pdf](http://www.ucsf.edu/hivcntr/Clinical_Resources/ResistanceCases/PDFs/consult_report_GB_4_19_01.pdf) (Fassung von 27.03. 2003)  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
42. **Arasteh K, Zwingers T, Sternfeld T.** Value of genotyping in heavily pretreated patients (the Berlin Cohort) (Congress presentation). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20., 2000 Toronto, Ontario*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation, Untersuchung zum therapeutischen Nutzen der genotypischen Resistenztestung für HAART bei vorbehandelten Patienten ohne adäquate Vergleichsbedingung
43. **Arasteh K, Simon V, Sternfeld T.** Primary and secondary mutations in the RT and protease gene in HIV-1 infected patients predict failing to specific antiretroviral combination

- therapy (Congress presentation). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000, Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation, Untersuchung zum therapeutischen Nutzen der genotypischen Resistenztestung für HAART bei vorbehandelten Patienten ohne adäquate Vergleichsbedingung
44. **Arasteh K, Baumgarten A, Masuhr A, Simon V, Zwingers T, Moll A, Lauenroth-Mai E, Moecklinghoff C, Kurowski M, Age M.** A randomized, controlled clinical trial (racing-trial) comparing two treatment strategies (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation zum Therapievergleich Saquinavir, Zidovudin und Zalcitabin versus Nelfinavir, Zidovudin und Lamivudin und zur möglichen Bedeutung von resistenzassoziierten Mutationen im Reverse Transcriptase-Gen sowie der Saquinavir-Plasmakonzentrationen für ein Therapieansprechen
45. **Arduino RC, Nannini EC, Delcid R, Atkinson T, Han X, O'Brien WA.** Genotypic resistance in antiretroviral-Naive HIV patients in Houston (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation zur Prävalenz der HIV-Primärresistenz in Houston, USA
46. **Arendt V, Lambert C, Karita E, Vanhove D, Holtzer C, Plessier JM, Servais J, Hemmer R, Schneider F, Staub T, Schmit JC.** Frequency of mutations in the reverse transcriptase (RT) of non-B isolates in HIV-1-infected pregnant women in Kigali, Rwanda (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation zur Häufigkeit von Reverse-Transkriptase-Mutationen bei HIV-infizierten Schwangeren in Kigali, Ruanda
47. **Arens M.** Clinically relevant sequence-based genotyping of HBV, HCV, CMV, and HIV. *Journal of Clinical Virology* 2001; 22 (1): 11-29.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur genotypischen Resistenztestung bei viralen Infektionen;  
Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
48. **Arevalo JM.** Nuevas recomendaciones y perspectivas para el control de la tuberculosis. [New recommendations and perspectives for the control of tuberculosis]. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2001; 24 (2): 197-207.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Übersicht über HIV-assoziierte Tuberkulose
49. **Bachelor L, Jeffrey S, Hanna G, D'Aquila R, Wallace L, Logue K, Cordova B, Hertogs K, Larder B, Buckery R, Baker D, Gallagher K, Scarnati H, Tritch R, Rizzo C.** Genotypic correlates of phenotypic resistance to efavirenz in virus isolates from patients failing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *J Virol* 2001; 75 (11): 4999-5008.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation, vgl. Chaillou et al. (2002)
50. **Back DJ, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R, Kurowski M, Lubner A, Merry C, Perno C-F.** Therapeutic drug monitoring in HIV infection: Current status and future directions. *AIDS, Supplement* 2002; 16 (1): S5-S37.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Drug Monitoring bei antiretroviraler Therapie
51. **Baker D, Bachelor L.** NNRTI Resistance Mutations when Stopping Efavirenz Combination Therapy (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy September 17-20, 2000 Toronto, Ontario*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation zur Häufigkeit von Resistenzmutationen nach Kombinationstherapie mit Efavirenz

52. **Balotta C, Violin M, Monno L, Bagnarelli P, Riva C, Facchi G, Berlusconi A, Lippi M, Rusconi S, Clementi M, Galli M, Angarano G, Moroni M.** Prevalence of multiple dideoxynucleoside analogue resistance (MddNR) in a multicenter cohort of HIV-1 - Infected Italian patients with virologic failure. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2000; 24 (3): 232-240.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Prävalenz multipler Dideoxynukleosid-analoger Resistenzmutationen bei italienischen HIV-1-Patienten
53. **Balzarini J, De Clercq E.** Rapid alternation of drug therapy is highly efficient in suppressing the emergence of mutant drug-resistant HIV strains in cell culture. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2001; 17 (17): 1625-1634.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Suppression medikamentenresistenter HIV-Stämme in Zellkulturen durch Medikamentenwechsel
54. **Bangsberg DR, Charlebois ED, Grant RM, Holodniy M, Deeks SG, Perry S, Conroy KN, Clark R, Guzman D, Zolopa A, Moss A.** High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. *AIDS* 2003; 17 (13): 1925-1932.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
55. **Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, Moss A.** Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001; 15 (9): 1181-1183.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
56. **Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, Charlebois ED, Ciccarone D, Chesney M, Moss A.** Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26 (5): 435-442.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
57. **Barreiro P, Briones C, Soriano V, Dona C.** Can early failure with Nevirapine be rescued with Efavirenz? (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur genotypischen Resistenztestung nach Nevirapin-Therapie
58. **Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F.** Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15 (11): 1369-1377.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation über die Wirksamkeit von HAART-Dreierkombinationen bei unvorbehandelten HIV-1-Patienten
59. **Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, Mannheimer SB, Thompson MA, Abrams DI, Brizz BJ, Ioannidis JP, Merigan TC.** A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000; 14 (9): F83-F93.  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
60. **Baxter JD, Merigan TC, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Hoetelmans RM, Piscitelli SC, Verbiest WH, Mayers DL, CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS.** Both baseline HIV-1 drug resistance and antiretroviral drug levels are associated with short-term virologic responses to salvage therapy. *AIDS* 2002; 16 (8): 1131-1138.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von Plasmakonzentrationen für das Therapieansprechen

61. **Beale KK, Robinson Jr WE.** Combinations of reverse transcriptase, protease, and integrase inhibitors can be synergistic in vitro against drug-sensitive and RT inhibitor-resistant molecular clones of HIV-1. *Antiviral Research* 2000; 46 (3): 223-232.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur in-vitro-Testung von medikamenten-sensitiven und -resistenten HIV-1-Klonen
62. **Beddows S, Galpin S, Johargy A .** HIV-1 genetic subtypes and antiretroviral therapy resistance testing (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, 22-26 October.2000*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur möglichen Bedeutung der HIV-Subtypisierung für die Resistenztestung
63. **Beddows S, Galpin S, Kazmi SH, Ashraf A, Johargy A, Frater AJ, White N, Braganza R, Clarke J, McClure M, Weber JN.** Performance of two commercially available sequence-based HIV-1 genotyping systems for the detection of drug resistance against HIV type 1 group M subtypes. *J Med Virol* 2003; 70 (3): 337-342.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
64. **Belec L, Legoff J, Si-Mohamed A, Andreoletti L, Mbopi-Keou F-X, Kolberg J, Matta M, Detmer J, Piketty C, Kazatchkine MD.** Sustained high proportion of zidovudine-resistant HIV variants despite prolonged substitution of zidovudine by other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of Medical Virology* 2002; 68 (1): 1-6.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Persistenz Zidovudin-resistenter HIV-Varianten unter Folgebehandlung mit anderen NRTIs
65. **Benson CA, Deeks SG, Brun SC, Gulick RM, Eron JJ, Kessler HA, Murphy RL, Hicks C, King M, Wheeler D, Feinberg J, Stryker R, Sax PE, Riddler S, Thompson M, Real K, Hsu A, Kempf D, Japour AJ, Sun E.** Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 185 (5): 599-607.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Wirkungen und unerwünschten Wirkungen einer HAART-Kombination aus Lopinavir/Ritonavir, Nevirapin und zwei NRTIs
66. **Berg T.** Vortrag über Resistenzbestimmung bei HIV-1. *Wilsede: HIV-Summer-School. 2000*  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum möglichen therapeutischen Nutzen der Resistenzbestimmung bei HIV-1-Infektionen
67. **Bernard L, Vuagnat A, Peytavin G, Hallouin MC, Bouhour D, Nguyen TH, Vilde JL, Bricaire F, Raguin G, De Truchis P, Ghez D, Duong M, Perronne C.** Relationship between levels of indinavir in hair and virologic response to highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002; 137 (8): 656-659.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Zusammenhang zwischen Indinavir-Konzentrationen im Haar und virologischem Therapieansprechen
68. **Bernasconi E.** Les directives actuelles pour le traitement antiviral en suisse. [Current Swiss guidelines for the treatment of HIV infection]. *Medecine et Hygiene* 1998; 56 (2215): 1392-1397.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, nicht aktuell; trotzdem Auswertung, da keine neuere Fassung
69. **Bertelli D, Casari S, Barni C, Quiros-Roldan E, Gagliotti C, Cadeo GP.** Genotypic patterns of protease gene mutations and its correlation with plasma viremia in HIV-1 infected subjects failing a protease inhibitor containing regimen (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Protease-Mutation und deren Korrelation mit der Viruslast bei HIV-1-Infizierten

70. **Bhana N, Ormrod D, Perry CM, Figgitt DP.** Zidovudine: a review of its use in the management of vertically-acquired pediatric HIV infection. *Paediatr Drugs* 2002; 4 (8): 515-553.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Wirksamkeit von Zidovudin bei perinatal HIV-infizierten Kindern
71. **BHIVA Guidelines Co-ordinating Committee.** British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1997; 349 (9058): 1086-1092.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; keine Auswertung, da nicht mehr aktuell
72. **BHIVA Writing Committee, BHIVA Executive Committee.** British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2001; 2 (4): 276-313.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
73. **Birch C, Middleton T, Hales G, Cooper D, Law M, Crowe S, Hoy J, Emery S.** Limited evolution of HIV antiretroviral drug resistance-associated mutations during the performance of drug resistance testing. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 32 (1): 57-61.  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
74. **Birk M, Svedhem V, Soennerborg A.** Kinetics of HIV-1 RNA and resistance-associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2001; 15 (11): 1359-1368.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HIV-Replikationsdynamik und HIV-Resistenz-assoziierten Mutationen nach Therapiepause
75. **Blaise P, Clevenbergh P, Vaira D, Moutschen M, Dellamonica P.** HIV resistance to antiretroviral drugs: Mechanisms, genotypic and phenotypic resistance testing in clinical practice. *Acta Clinica Belgica* 2002; 57 (4): 191-201.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit als Hintergrundinformation zur genotypischen und phänotypischen Resistenztestung sowie deren klinischer Anwendung
76. **Blanco JL, Valdecillos G, Arroyo JR.** A prospective randomized study on the usefulness of genotypic resistance tests versus real phenotypic resistance tests in heavily pretreated patients with virological failure (VIHRES study) (Abstract TuPeB4624). *XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002, Barcelona, Spain*  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
77. **Bocket L, Ajana F, Senneville E, Yazdanpanah Y, Mouton Y, Wattré P.** Multidrug resistance (MDR) and clinical outcome (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zum Therapie-Ansprechen bei Multi-Drug-Resistenz
78. **Borleffs JC, Danner SA, Lange JM, van Everdingen JJ, Commissie Richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren.** [CBO guidelines 'Antiretroviral therapy in the Netherlands']. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145 (33): 1585-9.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
79. **Bossi P, Tubiana R, Calvez V, Peytavin G, Katlama C, Bricaire F.** Gestion des échappements thérapeutiques des patients infectés par le VIH. [Management of therapeutic failure in HIV-infected patients]. *Presse Med* 2001; 30 (16): 806-812.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit als Hintergrundinformation bzw. Anwendungsempfehlungen zu genotypischen (oder phänotypischen) Resistenztests und zu Plasmakonzentrationsbestimmungen antiretroviraler Medikamente

80. **Bossi P, Martinez V, Strady C, Bricaire F.** Actualites sur les traitements antiretroviraux. [Antiretroviral treatments in 2000]. *Revue de Medecine Interne* 2001; 22 (1): 42-52.  
**Kommentar:** Leitlinie; Übersichtsarbeit zur orientierenden Hintergrundinformation über antiretrovirale Therapieoptionen
81. **Bossi P, Peytavin G, Delaugerre C.** GenoPhar\_ an open prospective study of plasmatic drug measurements (PDM) associated with genotypic resistance testing (GRT) in patients failing antiretroviral therapy (Abstract WeOrB1264). *XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002, Barcelona, Spain*  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
82. **Bozzette SA, Berry SH, Duan N, Frankel MR, Leibowitz AA, Lefkowitz D, Emmons CA, Senterfitt JW, Berk ML, Morton SC, Shapiro MF.** The care of HIV-infected adults in the United States. HIV Cost and Services Utilization Study Consortium. *N Engl.J Med* 1998; 339 (26): 1897-1904.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Inanspruchnahme und Kosten der Behandlung HIV-Infizierter
83. **Braun B, Helm M, Ehret R, Schmidt B, Stürner KH, Walter H, Hoehn C, Korn K, Knechten H.** Predictive value of different drug resistance interpretation systems in therapy management of HIV-infected patients in daily routine (Abstract). *Antivir Ther* 2002; 7 (Suppl): S77-S78.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
84. **Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, Bahia F, Pedroso C, Alcantara AP, Sasaki MD, Matos J, Renjifo B, Essex M, Whitmore JB, Agosti JM, Badaro R.** A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 182 (5): 1531-1535.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum therapeutischen Nutzen einer additiven G-CSF-Therapie
85. **Brites C, Bahia F, Gilbert M, Pedroso C, Badaro R.** Evaluation of viral resistance to reverse transcriptase inhibitors (RTI) in HIV-1-infected patients before and after 6 months of single or double antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2001; 5 (4): 177-182.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
86. **Brockmeyer NH, Salzberger B, Doerr HW, Marcus U, Brodt HR.** Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98 (4): A 175-A 181.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit als orientierende Hintergrundinformation zu antiretroviralen Therapieoptionen
87. **Brockmeyer NH.** Expertengremium der wissenschaftlichen Gesellschaften - Therapie der HIV- Infektion. [German-Austrian Guidelines for the antiretroviral therapy of the HIV infection]. *Kliniker* 1999; 28 (11): 310-318.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; keine Auswertung, da nicht mehr aktuell; aktualisierte Fassung s. Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft
88. **Brown AJ, Gunthard HF, Wong JK, D'Aquila RT, Johnson VA, Kuritzkes DR, Richman DD.** Sequence clusters in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase are associated with subsequent virological response to antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases* 1999; 180 (4): 1043-1049.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Sequenz-Clustern der HIV-1-reversen Transkriptase und deren Assoziation mit virologischen Zielparametern bzw. Therapieresistenz
89. **Brun-Vezinet F, Boucher C, Loveday C, Descamps D, Fauveau V, Izopet J, Jeffries D, Kaye S, Krzyanowski C, Nunn A, Schuurman R, Seigneurin JM, Tamalet C, Tedder R,**

- Weber J, Weverling GJ.** HIV-1 viral load, phenotype, and resistance in a subset of drug-naive participants from the Delta trial. The National Virology Groups. Delta Virology Working Group and Coordinating Committee. *Lancet* 1997; 350 (9083): 983-990.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Nachweis des therapeutischen Nutzens einer Zidovudin-Kombinationstherapie (Zidovudin plus Didanosin oder Zalcitabin) im Vergleich zu einer Zidovudin-Monotherapie
90. **Burke A, Thorne N, Loveday C.** Low prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in drug naive patients with established HIV infection in the UK (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Prävalenz der HIV-Primärresistenz in Großbritannien
91. **Cabie A, Abel S, Dos SG, Sobesky G, Cesaire R.** Drug genotypic resistance in a Caribbean cohort of HIV-infected patients with antiretroviral treatment and virologic failure (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation zur Häufigkeit der genotypischen HIV-Resistenz nach HAART bei karibischen HIV-Patienten
92. **Calvez V, Costagliola D, Descamps D, Matheron S, Simon A, Valantin MA, Katlama C, Brun-Vezinet F.** Resistance and viral response to stavudine/lamivudine combination in zidovudine experienced patients in the ALTIS-1 ANRS trial (Abstract). *Antivir Ther* 2000; 5 (Suppl 3): 83  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Kombinationstherapie aus Stavudin und Lamivudin bei Zidovudinvorbehandlung mit Hinweisen auf eine Kreuzresistenz Zidovudin/Stavudin
93. **Calvez V, Costagliola D, Descamps D, Yvon A, Collin G, Cecile A, Delaugerre C, Damond F, Marcelin AG, Matheron S, Simon A, Valantin MA, Katlama C, Brun-Vezinet F.** Impact of stavudine phenotype and thymidine analogues mutations on viral response to stavudine plus lamivudine in ALTIS 2 ANRS trial. *Antivir Ther* 2002; 7 (3): 211-218.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
94. **Campbell I, Novelli V, Pozniak A, Davies P, Skinner C, Moore-Gillon J, Darbtschire J, Drobniowski F, Ormerod P.** Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53 (7): 536-548.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; Übersicht über HIV-assoziierte Tuberkulose; keine Auswertung
95. **Campodonico ME, Fay FF, Benetti S, Hernandez P, Lloyd RM, Dolinger D, Houg JT, Fay O.** Analysis of HIV-1 resistance in newborns from Rosario, Argentina (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation zur Häufigkeit der HIV-Resistenz bei HIV-infizierten Neugeborenen in Argentinien
96. **Carlyn C, Baltch A, Smith R, Clair M, George M, Lutz J, Fudin J.** HIV Genotyping for Optimizing Antiretroviral Therapy (Abstract). *38th Meeting of the Infectious Diseases Society of America, September 7-10., 2000 New Orleans, Louisiana*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zum Einsatz der genotypischen Resistenztestung für die Optimierung einer HAART
97. **Carpenter C, Feinberg M, Aubry W, Averitt D, Coffin J, Cooper D, Follansbee S, Hamburg P, Harrington M, Hidalgo J, Jaffe H, Landers D, Mansur H, Pizzo P, Richman D, Saag M, Schooley R, Stone V, Thompson M, Trono D, Vella S, Walker B, Yeni P.** Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128 (12 Part 2): 1057-1078.  
**Kommentar:** (teilweise nicht mehr aktuelle) Behandlungsempfehlungen bzw. -leitlinien eines Experten-Panels als Hintergrundinformation zur antiretroviralen Therapie

98. **Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA.** Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283 (3): 381-390.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; siehe auch aktualisierte Fassung: Yeni et al. (2002)
99. **Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA.** Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1998; 280 (1): 78-86.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; keine Auswertung, da nicht mehr aktuell
100. **Casado JL, Moreno A, Sabido R, Marti-Belda P, Antela A, Dronda F, Perez-Elias MJ, Moreno S.** Individualizing salvage regimens: The inhibitory quotient ( $C_{sub(trough)}/IC_{sub(50)}$ ) as predictor of virological response. *AIDS* 2003; 17 (2): 262-264.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von Plasmakonzentrationen für ein Therapieansprechen
101. **Chaillou S, Durant J, Clevenbergh P, Rahelinirina V, Garraffo R, Dellamonica P.** Does Ritonavir "Baby Dose" Induce Specific Mutations In Salvage Combination Therapy? A VIRADAPT Sub-Study (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20., 2000 Toronto, Ontario*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation zur Häufigkeit der Induktion von Mutationen der HIV-Protease unter Behandlung mit Ritonavir bzw. Saquinavir/Ritonavir
102. **Chaillou S, Durant J, Garraffo R, Georgenthum E, Roptin C, Dunais B, Mondain V, Roger PM, Dellamonica P.** Intracellular concentration of protease inhibitors in HIV-1-infected patients: correlation with MDR-1 gene expression and low dose of ritonavir. *HIV Clin Trials* 2002; 3 (6): 493-501.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum (inversen) Zusammenhang zwischen intrazellulärer Konzentration von Protease-Inhibitoren und MDR-1-Überexpression
103. **Chaix-Couturier C, Holtzer C, Phillips KA, Durand-Zaleski I, Stansell J.** HIV-1 drug resistance genotyping. A review of clinical and economic issues. *PharmacoEconomics* 2000; 18 (5): 425-433.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum möglichen therapeutischen Nutzen und Kostenwirksamkeitsparameter einer genotypischen Resistenztestung
104. **Chaix C, Grenier-Sennelier C, Clevenbergh P, Durant J, Schapiro JM, Dellamonica P, Durand-Zaleski I.** Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 2000; 24 (3): 227-231.  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
105. **Chaix C, Grenier-Sennelier C, Durant J.** Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study (Abstract). *39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 25-30., 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zu Kostenaspekten der genotypischen Resistenztestung; siehe Chaix et al. (2000)
106. **Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, Sikipa G, Rabkin J.** Adherence: a necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS* 1999; 13 (Suppl A): S271-S278.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Compliance
107. **Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, Wu AW.** Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical

- trials: The AACTG Adherence Instruments. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS* 2000; 12 (3): 255-266.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
108. **Chesney MA.** Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (Suppl 2): S171-S176.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
109. **Churchill DR, Pym AS, Galpin S, Foxall R, Stainsby C, Clarke JR, Kaye S, Bloor S, Larder BA, Wills B, Sun E, Babiker AG, Back DJ, Weber JN.** The rabbit study: Ritonavir and saquinavir in combination in saquinavir- experienced and previously untreated patients. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1999; 15 (13): 1181-1189.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
110. **Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, Di Giambenedetto S, Cauda R, 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): 369-379.  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
111. **Clevenberg P, Mondain V, Durant J, Boulme R, Rahelinirina V, Perbost I, Chaillou S, Schapiro J, Dellamonica P.** One-Year Evolution of Resistance Associated Mutations in the Viradapt Study (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20., 2000 Toronto, Ontario*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zu Einjahres-Katamnese-Daten nach genotypischer Resistenztestung; siehe Clevenbergh et al. (*Antivir Ther* 2000)
112. **Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, del Giudice P, Mondain V, Montagne N, Schapiro JM, Boucher CA, Dellamonica P.** Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antiviral Therapy* 2000; 5 (1): 65-70.  
**Kommentar:** s. ausführliche Auswertung
113. **Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, Dellamonica P.** PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS* 2002; 16 (17): 2311-2315.  
**Kommentar:** s. ausführliche Auswertung
114. **Clevenbergh P, Kirstetter M, Liotier JY, Dupon M, Philibert P, Jacomet C, Cua E, Montagne N, Schmit JC, Dellamonica P.** Long-term virological outcome in patients infected with multi-nucleoside analogue-resistant HIV-1. *Antivir Ther* 2002; 7 (4): 305-308.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
115. **Clevenbergh P, Bozonnet MC, Kirstetter M, Durant J, Cua E, del Giudice P, Montagne N, Simonet P.** Variable virological outcomes according to the center providing antiretroviral therapy within the PharmAdapt clinical trial. *HIV Clin Trials* 2003; 4 (2): 84-91.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu möglichen Zentrumseffekten
116. **Clevenbergh P, Cua E, Dam E, Durant J, Schmit JC, Boulme R, Cottalorda J, Beyou A, Schapiro JM, Clavel F, Dellamonica P.** Prevalence of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance-associated mutations and polymorphisms in NNRTI-naive HIV- infected patients. *HIV Clinical Trials* 2002; 3 (1): 36-44.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
117. **Clotet B, Ruiz L, Martinez-Picado J, Negrodo E, Hill A, Popescu M.** Prevalence of HIV protease mutations on failure of nelfinavir-containing HAART: A retrospective analysis of

- four clinical studies and two observational cohorts. *HIV Clinical Trials* 2002; 3 (4): 316-323.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
118. **Cohen C, Kessler H, Hunt S.** Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy (Tx): analysis of a randomized trial (VIRA3001) (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zum therapeutischen Nutzen der phänotypischen Resistenztestung (VIRA3001-Studie); siehe Cohen et al. (2002)
119. **Cohen C, Kessler H, Hunt S.** Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: final analysis of a randomized trial (VIRA3001). *Antiviral Therapy* 2000; 5 (Suppl 3): 67  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zum therapeutischen Nutzen der phänotypischen Resistenztestung (VIRA3001-Studie); siehe Cohen et al. (2002)
120. **Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, Nadler J, Verbiest W, Hertogs K, Ames M, Rinehart AR, Graham NM, VIRA3001 Study Team.** A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16 (4): 579-588.  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
121. **Cohen J.** Therapies. Confronting the limits of success. *Science* 2002; 296 (5577): 2320-2324.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
122. **Cohen NJ, Oram R, Eisen C, Englund JA.** Response to changes in antiretroviral therapy after genotyping in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (7): 647-653.  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
123. **Cohen OJ, Fauci AS.** Transmission of drug-resistant strains of HIV-1: Unfortunate, but inevitable. *Lancet* 1999; 354 (9180): 697-698.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Transmission medikamentenresistenter HIV-1 Stämme
124. **Conway B, Wainberg MA, Hall D, Harris M, Reiss P, Cooper D, Vella S, Curry R, Robinson P, Lange JM, Montaner JS.** Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. *AIDS* 2001; 15 (10): 1269-1274.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
125. **Coombs RW, Welles SL, Hooper C, Reichelderfer PS, D'Aquila RT, Japour AJ, Johnson VA, Kuritzkes DR, Richman DD, Kwok S, Todd J, Jackson JB, DeGruttola V, Crumpacker CS, Kahn J.** Association of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 116B/117 Study Team. ACTG Virology Committee Resistance and HIV-1 RNA Working Groups. *J Infect Dis* 1996; 174 (4): 704-712.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Viruslast für die Krankheitsprogression
126. **Corzillius M.** Kosten-Effektivitätsanalyse genotypischer Resistenztests in der Therapie der HIV-Infektion (Abstract). *Eur J Med Res* 2001; 6 (Suppl I): 27  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur Kosteneffektivität genotypischer Resistenztests, s. Corzillius et al. (2003)
127. **Corzillius M, Mühlberger N, Scroczinski G, Peeters J, Siebert U, Jäger H, Wasem J.** Wertigkeit des Einsatzes der genotypischen und phänotypischen HIV-Resistenzbestimmung im Rahmen der Behandlung von HIV-infizierten Patienten. *Köln:*

[DAHTA@DIMDI](#). 2003

**Kommentar:** HTA/Leitlinie

128. **Coughlan S, Clarke S, Conroy A, Mulcahy F, Hall WW, Bergin C.** Clinical utility of HIV-1 genotypic drug resistance testing in a heterogeneous, non-trial population (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation zur Effektivität und Übertragbarkeit der genotypischen Resistenztestung in der klinischen Versorgung
129. **Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, Britto P, Rouzioux C, Gelber RD, Dorenbaum A, Delfraissy JF, Bazin B, Mofenson L, Sullivan JL.** Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186 (2): 181-188.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Häufigkeit von Resistenzmutationen bei Gebärenden nach intrapartaler Nevirapin-Gabe
130. **Cunningham S, Ank B, Lewis D, Lu W, Wantman M, Dileanis JA, Jackson JB, Palumbo P, Krogstad P, Eshleman SH.** Performance of the applied biosystems ViroSeq human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotyping system for sequence-based analysis of HIV-1 in pediatric plasma samples. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39 (4): 1254-1257.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
131. **D'Amato RM, D'Aquila RT, Wein LM.** Management of antiretroviral therapy for HIV infection: modelling when to change therapy. *Antivir Ther* 1998; 3 (3): 147-158.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu einer Modellanalyse des Behandlungsverlaufs unter antiretroviraler Therapie und möglichen Kriterien für einen Medikamentenwechsel
132. **D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, Japour AJ, Kuritzkes DR, DeGruttola V, Reichelderfer PS, Coombs RW, Crumpacker CS, Kahn JO.** Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. AIDS Clinical Trials Group Protocol 116B/117 Team and the Virology Committee Resistance Working Group. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122 (6): 401-408.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Zusammenhang zwischen HIV-Resistenz, hier auf Zidovudin-Medikation, und Krankheitsprogression
133. **D'Aquila RT.** HIV-1 chemotherapy and drug resistance. *Clinical and Diagnostic Virology* 1995; 3 (4): 299-316.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Entwicklung einer Medikamentenresistenz unter antiretroviraler Therapie
134. **d'Arminio Monforte A., Testa L, Adorni F, Chiesa E, Bini T, Moscatelli GC, Abeli C, Rusconi S, Sollima S, Balotta C, Musicco M, Galli M, Moroni M.** Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 1998; 12 (13): 1631-1637.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu möglichen Bedingungsfaktoren (wie z.B. Compliance) eines Therapieversagens
135. **D'Ettorre G, Forcina G, Andreotti M, Sarmati L, Palmisano L, Galluzzo CM, Nicastri E, Mastroianni CM, Vullo V, Vella S, Andreoni M.** Discordant response to antiretroviral therapy: HIV isolation, genotypic mutations, T-cell proliferation and cytokine production. *AIDS* 2002; 16 (14): 1877-1885.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum "diskordanten" Therapieansprechen

136. **Danila RN.** Recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to human immunodeficiency virus: A public health agency perspective. *American Journal of Medicine* 1997; 102 (5 B): 98-101.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; keine Auswertung, da nicht mehr aktuell
137. **Day S, Hough L, Huong J, Mathis R, Dolinger D, Lloyd R.** Reproducibility of Results Generated by a Kit-Based HIV-1 Genotypic Drug Resistance Assay Demonstrated when Compared to Laboratory-Developed "Home-Brew" Genotypic and Phenotypic Assays Offered Through Reference Laboratories (Abstract). *United States Conference on AIDS, October 1-4., 2000 Atlanta, Georgia*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Reproduzierbarkeit von Resultaten genotypischer Resistenztests
138. **De Clercq ED (Eds).** Antiretroviral Therapy. *Washington: ASM Press. 2001*  
**Kommentar :** allgemeine Literatur zur Diagnostik und Therapie
139. **De Cock KM.** Guidelines for managing HIV infection. *British Medical Journal* 1997; 315 (7099): 1-2.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; keine Auswertung, da veraltet
140. **De Jose MI, Ramos JT, Alvarez S, Jimenez J-L, Munoz-Fernandez MA.** Vertical transmission of HIV-1 variants resistant to reverse transcriptase and protease inhibitors. *Archives of Internal Medicine* 2001; 161 (22): 2738-2739.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Mutter/Kind-Übertragung von resistenten HIV-1-Varianten
141. **De Luca A, Antinore A, Cingolani A.** A prospective, randomized study on the usefulness of genotypic resistance testing and the assessment of patient-reported adherence in unselected patients failing potent HIV therapy (ARGENTA): final 6-month results (Abstract). *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4-8., 2001 Chicago, Illinois*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zum therapeutischen Nutzen der genotypischen Resistenztestung, s. Cingolani et al. (2002)
142. **De Luca A, Cingolani A, Rizzo MG, Murri R, Di Giambenedetto S, Baldini F, Ammassari A, Antinori A.** Prediction of treatment outcomes by different interpretation systems (IS) for baseline genotypic resistance in a cohort of patients on salvage HIV therapy. *Antivir Ther* 2001; 6: S33  
**Kommentar:** Kongressabstract zu Interpretationssystemen genotypischer Resistenztests, s. De Luca et al. (2003)
143. **De Luca A, Cingolani A, Murrai R, Ammassari A, Rizzo MG, Baldini F, Ciancio B, Di Giambenedetto S, Marconi P, Tamburrini E, Cauda R, Antinori A.** Usefulness of antiretroviral resistance genotyping and of patient-reported adherence assessment in unselected HIV viremic patients on HAART: a prospective, randomized study (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zum therapeutischen Nutzen der genotypischen Resistenztestung, s. Cingolani et al. (2002)
144. **De Luca A, Cingolani A, Di Giambenedetto S, Trotta MP, Baldini F, Rizzo MG, Bertoli A, Liuzzi G, Narciso P, Murri R, Ammassari A, Perno CF, Antinori A.** Variable prediction of antiretroviral treatment outcome by different systems for interpreting genotypic human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *J Infect Dis* 2003; 187 (12): 1934-1943.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
145. **De Martino M, Galli L, Moriondo M, Zazzi M, Azzari C, Peruzzi M, Vierucci A.** Dissociation of responses to highly active antiretroviral therapy: Notwithstanding virologic

- failure and virus drug resistance, both CD4(sup(+)) and CD8(sup(+)) T lymphocytes recover in HIV-1 perinatally infected children (3). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; 26 (2): 196-197.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Diskrepanz zwischen CD4-Status und Viruslast bei perinatal infizierten Kindern mit Therapieresistenz
146. **De Mendoza C, Gallego O, Valer L, Gonzalez-Lahoz J.** Update on genotype-guided antiretroviral therapy. *AIDS Reviews* 2001; 3 (4): 208-215.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur durch genotypische Resistenztests gesteuerten HAART
147. **De Milito A, Titanji K, Zazzi M.** Surrogate markers as a guide to evaluate response to antiretroviral therapy. *Current Medicinal Chemistry* 2003; 10 (5): 349-365.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von Surrogatmarkern zur Therapiekontrolle unter HAART
148. **De Ronde A, Van Dooren M, Van der HL, Bouwhuis D, De Rooij E, Van Gemen B, De Boer R, Goudsmit J.** Establishment of new transmissible and drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 wild types due to transmission of nucleoside analogue-resistant virus. *Journal of Virology* 75 (2): 595-602.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur erneuten Ausbildung medikamentensensitiver HIV-1-Subtypen nach Übertragung von NRTI-resistenten HIV-1-Varianten
149. **De Smet K, Vandercruyssen N, Verhelst R.** An INNO-LiPA HIV test to identify mutations at codon 151 of the HIV reverse transcriptase. *Antivir Ther* 2001; 6: S57  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zum Inno-LiPA HIV-Test
150. **De Smet K, Vandercruyssen N, Verhelst R.** INNO-LiPA HIV non-nucleosides: an easy assay to identify mutations at codon 103, 106 and 181 of the HIV reverse transcriptase. *Antivir Ther* 2001; 6: S56  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zum Inno-LiPA HIV-Assay
151. **De Wit M, Peeters M, McKenna P, Hertogs K.** Worldwide evaluation of genotypic resistance analysis using clinical HIV-1 isolates with complex drug resistance profiles (Abstract). *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4-8., 2001 Chicago, Illinois*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Qualitätssicherungsmaßnahmen bzw. zur Übereinstimmung von Testergebnissen bei der genotypischen Resistenztestung
152. **Deeks SG, Zolopa AR.** Choosing and using resistance assays. (<http://www.medscape.com/HIV/AnnualUpdate/2000/mha.update05.06.deeks/mha05.deeks-01.html>). 2000, Fassung vom 13.05.2003  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit über Auswahl und Anwendung von HIV-Resistenztests
153. **Deeks SG, Hellmann NS, Grant RM, Parkin NT, Petropoulos CJ, Becker M, Symonds W, Chesney M, Volberding PA.** Novel four-drug salvage treatment regimens after failure of a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-containing regimen: antiviral activity and correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with virologic outcome. *Journal of Infectious Diseases* 1999; 179 (6): 1375-1381.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
154. **Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, Hellmann NS, Petropoulos CJ, McCune JM, Hellerstein MK, Grant RM.** Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. [see comments.]. *New England Journal of Medicine* 2001;

- 344 (7): 472-480.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
155. **Deeks SG.** International perspectives on antiretroviral resistance. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26 (Suppl 1): S25-S33.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation über NNRTI-Resistenzen
156. **Deeks SG.** Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; 26 (Suppl 1): S25-S33.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit als Hintergrundinformation über NNRTI-Resistenzen
157. **Deeks SG.** Durable HIV treatment benefit despite low-level viremia: Reassessing definitions of success or failure. *Journal of the American Medical Association* 2001; 286 (2): 224-226.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Surrogat-Parameter Viruslast
158. **DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R, Holder D, Phillips A, Ait-Khaled M, Baxter J, Clevenbergh P, Hammer S, Harrigan R, Katzenstein D, Lanier R, Miller M, Para M, Yerly S, Zolopa A, Murray J, Patick A, Miller V, Castillo S, Pedneault L, Mellors J.** The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: Re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antiviral Therapy* 2000; 5 (1): 41-48.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit / Meta-Analyse zur Bedeutung einer HIV-Resistenz für den weiteren Therapieverlauf bzw. das Therapieansprechen unter einer HAART
159. **Delgado J, Heath KV, Yip B, Marion S, Alfonso V, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, Hogg RS.** Highly active antiretroviral therapy: physician experience and enhanced adherence to prescription refill. *Antiviral Ther* 8 (5): 471-8.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
160. **Demeter L, Haubrich R.** International perspectives on antiretroviral resistance. Phenotypic and genotypic resistance assays: methodology, reliability, and interpretations. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 26 (Suppl 1): S3-S9.  
**Kommentar:** Auswahlrelevante Endpunkte nicht berücksichtigt
161. **Demeter L, Haubrich R.** Phenotypic and genotypic resistance assays: Methodology, reliability, and interpretations. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; 26 (Suppl 1): S3-S9.  
**Kommentar:** Patienten-relevante Endpunkte nicht berücksichtigt, narrativer Review
162. **Department of Health and Human Services.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *Washington, DC: CDC.* 2002 (<http://www.hivatis.org/guidelines/adult/pdf/A&ajani.pdf>), Fassung vom 27.03.2003  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
163. **Descamps D, Flandre P, Joly V, Meiffredy V, Peytavin G, Izopet J, Tamalet C, Zeng AF, Harel M, Lastere S, Aboulker JP, Yeni P, Brun-Vezinet F.** Effect of zidovudine resistance mutations on virologic response to treatment with zidovudine or stavudine, each in combination with lamivudine and indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 (5): 464-471.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von Mutationen für eine Zidovudin-Resistenz für das Therapieansprechen unter Zidovudin oder Stavudin
164. **Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G, Delaugerre C, Robert-Delmas S, Bazin B, Aboulker JP, Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F.** Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *Trilege* (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA

- 072) Study Team). *JAMA* 2000; 283 (2): 205-211.  
**Kommentar:** Fall-Kontroll-Studie als Hintergrundinformation zur Bedeutung von resistenten HIV-Mutanten für eine Therapieresistenz im Vergleich zu Compliance-Problemen und Zusammensetzung der Kombinationstherapie
165. **Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft.** Postexpositionelle Prophylaxe der HIV-Infektion. *AWMF online* (<http://www.awmf-online.de>). 2002, Fassung vom 27.03.2003  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
166. **Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft.** Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. *AWMF online* (<http://www.awmf-online.de>). 2002, Fassung vom 27.03.2003  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
167. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG).** Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft. *AWMF online* (<http://www.awmf-online.de>). 2002, Fassung vom 27.03.2003  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
168. **Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft.** Deutsch-Österreichische Richtlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Stand Juni 1999. *AWMF online.* 1999  
**Kommentar:** keine Auswertung, da nicht mehr aktuell, s. Stand 2002
169. **Deval J, Selmi B, Boretto J, Egloff MP, Guerreiro C, Sarfati S, Canard B.** The molecular mechanism of multidrug resistance by the Q151M human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and its suppression using alpha-boranophosphate nucleotide analogues. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277 (44): 42097-42101.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Multi-Drug-Resistenz durch Punktmutationen der reversen Transkriptase
170. **Dileanis J, Kunstman K, Wolinsky S.** Multi-center testing of the Applied Biosystems Viroseq™ HIV-1 Genotyping Kit Version 2. Abstract 3008. *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract; Hintergrundinformation zum Viroseq-Resistenz-Test
171. **Dore GJ, McDonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ.** Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17 (10): 1539-1545.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum ADC (in Modellanalysen nie berücksichtigt!)
172. **Dunne AL, Mitchell FM, Coberly SK, Hellmann NS, Hoy J, Mijch A, Petropoulos CJ, Mills J, Crowe SM.** Comparison of genotyping and phenotyping methods for determining susceptibility of HIV-1 to antiretroviral drugs. *AIDS* 2001; 15 (12): 1471-1475.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
173. **Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P.** Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-1 infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000; 14 (10): 1333-1339.  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
174. **Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, Boucher CA, Schapiro JM, Dellamonica P.** Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353 (9171): 2195-2199.  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung

175. **Duwe S, Brunn M, Altmann D, Hamouda O, Schmidt B, Walter H, Pauli G, Kucherer C.** Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German Seroconverter Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26 (3): 266-273.  
**Kommentar:** allgemeine Literatur zur Diagnostik und Therapie
176. **Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK.** Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2002; 137 (5 Pt 2): 381-433.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
177. **Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK.** Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51 (RR-7): 1-55.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
178. **Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, Frenkel LM, McSherry GD, Britto P, Herman SA, Sperling RS.** Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *Journal of Infectious Diseases* 1998; 177 (3): 557-564.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Mutter/Kind-Übertragung bzw. -Prophylaxe
179. **Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T, Maurice C, Adje C, Monga BB, Roels TH, Greenberg AE, Wiktor SZ.** Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS* 2002; 16 (4): 625-630.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Mutter/Kind-Übertragung bzw. -Prophylaxe
180. **Elbeik T, Hoo BS, Campodonico ME.** Detection of newly emerging primary genotypic mutations at less than 50 copies/ml with maintained presence at breakthrough in longitudinal plasma samples from patients on triple combination therapy. *Antivir Ther* 2001; 6: S49  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur Entwicklung von resistenten Mutanten bei niedriger Viruslast, s. Elbeik et al., *J Hum Virol* 2001; 4 (6): 317-278
181. **Elbeik T, Hoo BS, Campodonico ME, Dileanis J, Fay FF, Bortolozzi RL, Benetti MS, Fay OH, Marlowe N, Petrauskene O, Chernoff D, Smith L, Ng VL.** In vivo emergence of drug-resistant mutations at less than 50 HIV-1 RNA copies/mL that are maintained at viral rebound in longitudinal plasma samples from human immunodeficiency virus type-1-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *J Hum Virol* 2001; 4 (6): 317-328.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Möglichkeit der Entwicklung einer genotypischen HIV-Resistenz bei einer Viruslast unter 50 Kopien/ml
182. **Emery S, Birch C, Crowe S.** CREST - A randomised comparison of two resistance test platforms: genotype and genotype plus VirtualPhenotype™: interim results. (Abstract). *Antivir Ther* 2002; 7: S116  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
183. **Emery S, Hales G, Birch C.** CREST - A randomised comparison of genotype and genotype plus Virtual Phenotype (VircoGen II) (Abstract). *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 10-12, 2003*  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
184. **Erali M, Page S, Reimer LG, Hillyard DR.** Human immunodeficiency virus type 1 drug resistance testing: a comparison of three sequence-based methods. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (6): 2157-2165.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests

185. **Ercoli L, Sarmati L, Nicastrì E, Giannini G, Galluzzo C, Vella S, Andreoni M.** HIV phenotype switching during antiretroviral therapy: Emergence of saquinavir-resistant strains with less cytopathogenicity. *AIDS* 1997; 11 (10): 1211-1217.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Veränderung von HIV-Resistenzen und der HIV-Zytopathogenität unter HAART
186. **Escaut L, Cheminot N, Dussaix E, Vittecoq D.** Genotypic Resistance to Nevirapine in HIV-1 Patients Receiving HAART (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20., 2000 Toronto, Ontario*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur Nevirapin-Resistenz unter HAART
187. **Eshleman SH, Mracna M., Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, Musoke P, Fleming T, Glenn Fowler M, Mofenson LM, Mmiro F, Jackson JB.** Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001; 15 (15): 1951-1957.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
188. **Eshleman SH, Krogstad P.** Analysis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in children receiving nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir (Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377). *Journal of Infectious Diseases* 2001; 183 (12): 1732-1738.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Therapieresistenz bei Kindern
189. **Eshleman SH, Jackson JB.** Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. *AIDS Reviews* 2002; 4 (2): 59-63.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Entwicklung resistenter HIV-Varianten nach Nevirapin-Einzeldosis
190. **Falloon J, Ait-Khaled M, Thomas DA, Brosgart CL, Eron Jr JJ, Feinberg J, Flanigan TP, Hammer SM, Kraus PW, Murphy R, Torres R, Masur H, Manion DJ, Rogers M, Wolfram J, Amphlett GE, Rakik A, Tisdale M.** HIV-1 genotype and phenotype correlate with virological response to abacavir, amprenavir and efavirenz in treatment-experienced patients. *AIDS* 2002; 16 (3): 387-396.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
191. **Farina C, Carnevale G, Mazzoni A, Carosi G, Agrappi C, Alberici F, Antinozzi R, Cadeo G, Caggese L, Cargnei MA, Carretto E, Casari S, Castelnuovo F, Ceruti T, Cremonesi L, Ferrari L, Filice G, Finazzi MG, Fiori GP, Gavazzeni G, Gismondo MR, Goglio A, Grigis A, Gulminetti R, Lazzarin A, Lombardi G, Magliano E, Magnani L, Malacrida V, Marone P, Maserati R, Michelone G, Milazzo F, Minoli L, Morandini B, Moroni M, Orani AM, Ossi MC, Pantano E, Pinsi G, Pirola F, Rescaldani R, Scalzini A, Suter F, Tambini R, Toniolo A, Troina E, Vailati F, Viale P, Vigevani GM.** Prophylactic and therapeutic guidelines for yeast mucosal infections in HIV- infected individuals. *Alpe Adria Microbiology Journal* 1997; 6 (1-2): 59-73.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; keine Auswertung, da nicht mehr aktuell
192. **Fauci AS, Bartlett JG, Goosby EP, Smith MD, Kaiser HJ, Chang SW, Anderson J, Armstead R, Baker AC, Barr D, Bozzette S, Cox S, Delaney M, Gordin F, Greaves W, Harrington M, Henning JJ, Hirsch MS, Jacobs J, Marlink R, Maxwell C, Mellors JW, Nash DB, Perryman S, Schooley RT, Sherer R, Spector SA, Torres G, Volberding P, Brady BA, Daniels EM, Feigal D, Feinberg M, Gayle HD, Graydon TR, Kaplan J, Macher A, Martin RF, Masur H, Mofenson L, Murray J, O'Neill J, Perez LC, Riseberg R, Shekar S, Stanley SK, Whitescarver J.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128 (12 Part 2): 1079-1100.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; keine Auswertung, da nicht mehr aktuell
193. **FDA HIV Resistance Collaborative Group.** The predictive quality of genotype and phenotype data on virologic failure in HIV-1 infected subjects who had failed a protease

- inhibitor regimen (CNA2007). FDA  
(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/backgrd/3541b1f.pdf>). 2000, Fassung vom 27.03.2003  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
194. **FDA Task Force on Antimicrobial Resistance.** Key Recommendations and Report. FDA  
(<http://www.fda.gov/oc/antimicrobial/taskforce2000.html>). 2000, Fassung vom 27.03.2003  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; keine Auswertung, betrifft laut Titel bakterielle Resistenzen, nicht jedoch HIV-Resistenzen
195. **Fidler S, Oxenius A, Brady M, Clarke J, Cropley I, Babiker A, Zhang H, Price D, Phillips R, Weber J.** Virological and immunological effects of short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16 (15): 2049-2054.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Frage der Entwicklung einer Therapieresistenz nach kurzzeitiger antiretroviraler Medikation
196. **Fiscus SA, Adimora AA, Schoenbach VJ, McKinney R, Lim W, Rupar D, Kenny J, Woods C, Wilfert C, Johnson VA.** Trends in human immunodeficiency virus (HIV) counseling, testing, and antiretroviral treatment of HIV-infected women and perinatal transmission in North Carolina. *J Infect Dis* 1999; 180 (1): 99-105.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Behandlung HIV-infizierter Schwangerer und zur Mutter/Kind-Übertragung in North Carolina, USA
197. **Fittschen B.** Compliance im Rahmen der medikamentösen Behandlung von HIV- und AIDS-Patienten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2001; 8 (1): 20-31.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
198. **Fletcher CV.** Pharmacologic considerations for therapeutic success with antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 1999; 33 (9): 989-995.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu klinisch-pharmakologischen Einflussparametern für ein Therapieansprechen
199. **Fontaine E, Riva C, Peeters M, Schmit JC, Delaporte E, Van Laethem K, Van Vaerenbergh K, Snoeck J, Van Wijngaerden E, De Clercq E, Van Ranst M, Vandamme AM.** Evaluation of two commercial kits for the detection of genotypic drug resistance on a panel of HIV type 1 subtypes A - J (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Evaluation von Kits zur genotypischen Resistenztestung, s. Fontaine et al. (2001)
200. **Fontaine E, Lambert C, Robert I, Servais J, Plessier JM, Staub T, Arendt V, Schneider F, Hemme R, Schmit JC.** Prevalence of HIV-1 Drug Resistance Mutations Detected by a Commercial DNA-Sequencing System (Abstract). *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2., 2000*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Prävalenz von resistenten HIV-1-Varianten
201. **Fontaine E, Riva C, Peeters M, Schmit JC, Delaporte E, Van Laethem K, Van Vaerenbergh K, Snoeck J, Van Wijngaerden E, De Clercq E, Van Ranst M, Vandamme AM.** Evaluation of two commercial kits for the detection of genotypic drug resistance on a panel of HIV type 1 subtypes A through J. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28 (3): 254-258.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Vergleich ViroSeq/TruGene
202. **Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, Craven D, Zhang H, Kimmel AD, Goldie SJ.** Strategies for HIV care: clinical impact and cost-effectiveness (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban,*

*South Africa*

**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation der klinisch-therapeutischen Auswirkungen und der Kosten-Effektivität von HIV-Behandlungsmaßnahmen; s. Weinstein et al. (2001)

203. **Freedberg KA, Goldie SJ, Zhang H, Seage GR, Paltiel AD, Cohen CJ, Kimmel AD, Craven D, Sullivan LM, Weinstein MC.** Simulation Modeling of HIV Disease: Impact of Virologic Outcomes on Clinical and Cost-Effectiveness (Abstract). *21st Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, October 3-6., 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu einer Modellanalyse des Zusammenhangs zwischen virologischen Surrogatparametern und klinischer Wirksamkeit bzw. Kosten-Effektivität; s. Weinstein et al. (2001)
204. **Frenkel LM, Wagner II LE, Atwood SM, Cummins TJ, Dewhurst S.** Specific, sensitive, and rapid assay for human immunodeficiency virus type 1 pol mutations associated with resistance to zidovudine and didanosine. *Journal of Clinical Microbiology* 1995; 33 (2): 342-347.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Entwicklung eines genotypischen Resistenztests
205. **Fridland A, Connelly MC, Robbins BL.** Cellular factors for resistance against antiretroviral agents. *Antiviral Therapy* 2000; 5 (3): 181-185.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit als Hintergrundinformation zur intrazellulären Pharmakologie von Nukleosid-Analoga im Lymphgewebe und zur möglichen Bedeutung des Nukleosid-Transporters für eine Resistenzentwicklung
206. **Gandhi M, Greenblatt RM.** Hair it is: The long and short of monitoring antiretroviral treatment. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137 (8): 696-697.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Drug Monitoring bei antiretroviraler Therapie
207. **Garcia-Guerrero J, Herrero A, Vera E, Almenara JM, Araujo R, Sauri V, Castellano JC, Fernandez-Clemente L, Bedia M, Llorente MI, Moran F.** Mutations of resistance of HIV-1 in previously untreated patients of penitentiary centers of the autonomous community of Valencia, Spain. REPRICOVA study. *Medicina Clinica* 2002; 118 (7): 247-250.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HIV-Primärresistenz bei Gefängnisinsassen in Valencia, Spanien
208. **Garcia-Lerma JG, Nidtha S, Blumoff K, Weinstock H, Heneine W.** Increased ability for selection of zidovudine resistance in a distinct class of wild-type HIV-1 from drug-naive persons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001; 98 (24): 13907-13912.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HIV-Primärresistenz durch revertierte HIV-Subtypen nach Übertragung therapieresistenter HIV-Varianten
209. **Garcia F.** The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15 (9): F29-F40.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Therapiepausen
210. **Garey C, Holtzer C, Sayada C, Hough L, Lloyd R.** TruGene™ HIV-1 Genotyping Assay Validation with Roche Amplicor HIV-1 RNA Extraction Methods (Abstract). *39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 25-30., 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zum TruGene-Resistenztest
211. **Gazzard B, Pozniak A, Peeters M.** Long-term impact of drug resistance testing on HIV viral load and CD4 response. Abstract 599. *1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires, Argentina, 8-11 July. 2001*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Langzeitauswirkungen der Resistenztestung auf Viruslast und CD4-Status

212. **Gazzard B, Moyle G.** 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. BHIVA Guidelines Writing Committee. *Lancet* 1998; 352 (9124): 314-316.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; keine Auswertung, da veraltet; s. BHIVA (2001)
213. **Geretti A, Smith M, Donati M, Easterbrook P, Zuckerman M.** Prevalence of non-B subtypes and antiretroviral resistance mutations in treatment-naïve patients recently infected with HIV-1 in South London (Abstract). *4th International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, June 12-16., 2000*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur Prävalenz von resistenten non-B-HIV-1-Varianten in London
214. **Geretti A, Smith M, Donati M, Zuckerman M, Easterbrook P.** Prevalence and patterns of resistance to failing combination therapy with nevirapine in patients infected with non-B HIV-1 subtypes (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur Prävalenz von resistenten non-B-HIV-1-Varianten nach Nevirapin-Medikation
215. **Geretti AM, Easterbrook P.** Antiretroviral resistance in clinical practice. *Int J STD AIDS* 2001; 12 (3): 145-153.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Durchführung von Resistenztests in der allgemeinen klinischen Versorgung
216. **Gezondheidsraad. Health Council of the Netherlands.** Resistentievorming bij het gebruik van HIV-remmende geneesmiddelen. *Rijswijk: GR.* 1998  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
217. **Gilbert PB, Hanna GJ, De Gruttola V, Martinez-Picado J, Kuritzkes DR, Johnson VA, Richman DD, D'Aquila RT.** Comparative analysis of HIV type 1 genotypic resistance across antiretroviral treatment regimens. *AIDS Research & Human Retroviruses* 2000; 16 (14): 1325-1336.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
218. **Gilbert PB, DeGruttola V, Hammer SM, Kuritzkes DR.** Virologic and regimen termination surrogate end points in AIDS clinical trials. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285 (6): 777-784.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu virologischen Surrogat-Parametern in klinischen Studien zur Therapieevaluation
219. **Gisslen M, Sonnerborg A.** Svenska rekommendationer for antiretroviral behandling av HIV. God foljsamhet avgorande for ett bra resultat. [Swedish guidelines for antiretroviral treatment of HIV. Good compliance is crucial for a good result]. *Lakartidningen* 2002; 99 (43): 4263-4266.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
220. **Gözl J, Rockstroh J (Eds).** Compliance in der HIV-Therapie. *Bremen: Uni-Med Verlag.* 2001  
**Kommentar:** allgemeine Literatur zur Diagnostik und Therapie
221. **Gomez-Cano M, Rubio A, Ruiz L, Perez-Olmeda M, Leal M, Clotet B, Soriano V.** Efficiency of drug resistance genotypic tests in specimens with low HIV viral load. *Antiviral Therapy* 1999; 4 (2): 123-124.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
222. **Gonzalez de Requena D, Nunez M, Gallego O, Jimenez-Nacher I, Lahoz J, Soriano V.** Does an increase in nevirapine plasma levels cause complete virologic suppression in patients experiencing early virologic failure? *HIV Clinical Trials* 2002; 3 (6): 463-474.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von Plasmakonzentrationen (insbesondere von Nevirapin) für das Therapieansprechen

223. **Goodenow MM, Bloom G, Rose SL, Pomeroy SM, O'Brien PO, Perez EE, Sleasman JW, Dunn BM.** Naturally occurring amino acid polymorphisms in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Gag p7(NC) and the C-cleavage site impact Gag-Pol processing by HIV-1 protease. *Virology* 2002; 292 (1): 137-149.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von HIV-1-gag-pol-Polymorphismen für die HIV-Replikationsdynamik (s. Abstract von Rose et al., 2001)

224. **Gordillo V, delAmo J, Soriano V, GonzalezLahoz J.** Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13 (13): 1763-1769.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie

225. **Graham N, Peeters M, Verbiest N, Harrigan R, Larder B.** The Virtual Phenotype is an independent predictor of clinical response. Abstract 524. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Illinois, USA, 4-8 February, 2001*

**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zum Zusammenhang zwischen der Interpretation eines genotypischen Resistenztests mittels "Virtual Phenotype" bzw. der prädiktiven Valenz des "Virtual Phenotype" hinsichtlich eines Therapieansprechens anhand von Daten aus der VIRA3001-Studie

226. **Grant RM, Lloyd RM, Johnson VA, Mellors J, Sullivan JL, Swanstrom R, Holodniy M, Reid C, Morgan G, Winslow DL.** Reproducibility and accuracy of a novel Kit-based genotyping assay for HIV-1 drug resistance (Poster). *9th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections*, url: <http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13577.htm>

**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests

227. **Grant R, Hecht F, Thounaojam M, Javier J, Warmerdam M, Petropoulos C, Hellmann N, Kahn J.** Transmission of drug resistant HIV-1 in San Francisco, 1996-1999 (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*

**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur Übertragungshäufigkeit resistenter HIV-1-Varianten in San Francisco, USA

228. **Grant RM, Kuritzkes DR, Johnson VA, Mellors JW, Sullivan JL, Swanstrom R, D'Aquila RT, Van Gorder M, Holodniy M, Lloyd JR, Jr., Reid C, Morgan GF, Winslow DL.** Accuracy of the TRUGENE HIV-1 genotyping kit. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (4): 1586-1593.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests

229. **Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V, Francioli P, Furrer H, Battegay M, Vernazza P, Bernasconi E, Guenthard HF, Hirschel B, Phillips AN, Telenti A.** Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16 (14): 1967-1969.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Viruslastschwankungen unter HAART

230. **Groeschel B, Spielhofen A, Stuermer M, Cinatl J, Jr., Doerr HW.** Diagnostik der Resistenz bei der AIDS-Therapie - Abklärung viraler und zellulärer Faktoren -. [Diagnosis of resistance in the treatment of AIDS: clarification of viral and cellular factors]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126 (44): 1249-1254.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Diagnostik der Resistenztestung

231. **Gunawan S, Lee SY, Sandhu M, Griswold M, Kahn D.** HIV-1 Protease Inhibitor Drug Levels in Treatment Failure Patients (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20., 2000 Toronto, Ontario*

- Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Bedeutung von Protease-Inhibitor-Plasmakonzentrationen bei Therapieresistenz
232. **Haider S, Markowitz N, Sitkins J, Mayers DL.** Genotype-driven modification of Antiretroviral (ARV) Therapy in Highly Experienced Patients (pts): Delayed Antiviral Response (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur durch genotypische Resistenztests gesteuerten antiretroviralen Behandlung
233. **Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ, Jr., Feinberg JE, Balfour HH, Jr., Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA.** A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337 (11): 725-733.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Therapieevaluation einer Dreier-Kombination einschl. eines Protease-Inhibitors
234. **Hanna GJ, Johnson VA, Kuritzkes DR, Richman DD, Brown AJ, Savara AV, Hazelwood JD, D'Aquila RT.** Patterns of resistance mutations selected by treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection with zidovudine, didanosine, and nevirapine. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 181 (3): 904-911.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
235. **Hanna GJ, D'Aquila RT.** Clinical use of genotypic and phenotypic drug resistance testing to monitor antiretroviral chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (5): 774-782.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit als Hintergrundinformation zu Methoden, therapeutischem Nutzen und Anwendungsempfehlungen von genotypischen und phänotypischen Resistenztests
236. **Hardy WD, Hitt RS.** Designing salvage antiretroviral regimens. Some basic guidelines and use of resistance testing. *Postgraduate Medicine* 2000; 107 (4): 149-160.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu möglichen Behandlungsoptionen bei mehrfach vorbehandelten therapieresistenten HIV-Patienten
237. **Harrigan PR, Verbiest W, Larder B, Hertogs K, Tilley J, Raboud J, Montaner J.** Impact of moderate decreases in baseline NNRTI susceptibility on response to antiretroviral therapy (Abstract). *4th International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, 2000 Sitges*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Einschätzung der (offenbar geringen) Bedeutung einer NNRTI-Suszeptibilitätsminderung in phänotypischen Resistenztests im Behandlungsverlauf auf das Therapieansprechen
238. **Harrigan PR, Miller MD, McKenna P, Brumme ZL, Larder BA.** Phenotypic susceptibilities to tenofovir in a large panel of clinically derived human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (4): 1067-1072.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation (zu Harrigan et al. 2000)
239. **Harrington M, Carpenter CCJ.** Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000; 355 (9221): 2147-2152.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu HAART-Strategien
240. **Harris JL, Lu F, Bae A.** Incorrect determination of HIV-1 genotypic drug resistance by hybridization based sequencing methods (Congress presentation). *3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, June 23-26, 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur Zuverlässigkeit von genotypischen Resistenztests mit Oligonukleotid-Hybridisierung oder Sequenzierung mit Dideoxy-Primern (GeneChip HIV PRT 440 vs. TruGene)

241. **Haubrich R.** The effects of different phenotypic cut-points using ViroLogics assay: towards clinically relevant phenotypic cut-off values for NRTIs. Satellite Symposium I (Abstract). *3rd European Symposium on the Clinical Implications of HIV Drug Resistance, February 23-25., 2001 Frankfurt a.M., Germany*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu unterschiedlichen Schwellenwerten bei der phänotypischen Resistenztestung
242. **Haubrich R, Demeter L.** International perspectives on antiretroviral resistance. Clinical utility of resistance testing: retrospective and prospective data supporting use and current recommendations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26 (Suppl 1): S51-S59.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
243. **Haubrich R, Keiser P, Kemper C.** CCTG 575: a randomized, prospective study of phenotype testing versus standard of care for patients failing antiretroviral therapy (Abstract). *5th International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, June 4-8, 2001*  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
244. **Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, Keiser PH, Witt MD, Forthal DN, Leedom J, Leibowitz M, Whitcomb JM, Richman D, McCutchan JA.** The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. *AIDS* 2002; 16 (15): F33-F40.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur NNRTI-Hypersuszeptibilität
245. **Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, Johnson D, Dube MP, Hwang JY, McCutchan JA.** The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS* 1999; 13 (9): 1099-1107.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
246. **Havli DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC, Hirsch MS, Ignacio C, Condra J, Gunthard HF, Richman DD, Wong JK.** Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA* 2001; 286 (2): 171-179.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
247. **Havli DV, Hellmann NS, Petropoulos CJ, Whitcomb JM, Collier AC, Hirsch MS, Tebas P, Sommadossi J-P, Richman DD.** Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *Journal of the American Medical Association* 2000; 283 (2): 229-234.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
248. **Hellmann N, Johnson P, Petropoulos C.** Validation of the performance characteristics of a novel, rapid phenotypic drug susceptibility assay - PhenoSense HIV (Abstract). *39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 26-29., 1999 San Francisco, California*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Testvalidierung des phänotypischen Resistenztests PhenoSense
249. **Heltzer NE.** New STD guidelines, gene therapy, CD4 cells selective targets of HIV. *AIDS Reader* 12 (6): 232-233+237.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; keine Auswertung, da themenspezifisch nicht hinreichend relevant
250. **Heredia A, Margolis D, Oldach D, Hazen R, Le N, Redfield R.** Abacavir in combination with the inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) -inhibitor mycophenolic acid is active against multidrug-resistant HIV-1. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1-12-1999; 22 (4): 406-407.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Wirkung einer Zusatzgabe von Mycophenol-Säure bei mehrfach resistenten HIV-1-Varianten

251. **Hertogs K, De Bethune M-P, Miller V, Ivens T, Schel P, Van Cauwenberge A, Van den EC, Van G, V, Azijn H, Van Houtte M, Peeters F, Staszewski S, Conant M, Bloor S, Kemp S, Larder B, Pauwels R.** A rapid method for simultaneous detection of phenotypic resistance to inhibitors of protease and reverse transcriptase in recombinant human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with antiretroviral drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 42 (2): 269-276.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie, Methodenbeschreibung ("Antivirogramm")
252. **Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, Demeter LM, Hammer SM, Johnson VA, Loveday C, Mellors JW, Jacobsen DM, Richman DD.** Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (1): 113-128.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
253. **Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT, Hammer SM, Johnson VA, Kuritzkes DR, Loveday C, Mellors JW, Clotet B, Conway B, Demeter LM, Vella S, Jacobsen DM, Richman DD.** Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283 (18): 2417-2426.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie; s. aktuellere Literaturreferenz Hirsch et al., 2003
254. **Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Demeter LM, Hammer SM, Jacobsen DM, Kuritzkes DR, Loveday C, Mellors JW, Vella S, Richman DD.** Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection: implications for clinical management. International AIDS Society--USA Panel. *JAMA* 1998; 279 (24): 1984-1991.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu (teilweise veralteten) Anwendungsempfehlungen eines Experten-Panels zur HIV-Resistenztestung
255. **Hirsch MS.** HIV drug resistance - A chink in the armor. *New England Journal of Medicine* 2002; 347 (6): 438-439.  
**Kommentar:** Experteneinschätzung als Hintergrundinformation zur klinischen Bedeutung der HIV-Resistenz
256. **HIV-Arbeitskreis Südwest (Eds).** Antiretrovirale Therapie, Resistenzentwicklung / Wirkverlust. In: **HIV-Arbeitskreis Südwest (Eds).** HIV und AIDS - ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene. Berlin: *Springer*. 2003.  
<http://www.hivinfo.de/handbuch/inhaltd.htm>. <http://www.hivinfo.de/handbuch/antiret.htm>.  
<http://www.hivinfo.de/handbuch/antiretakt.htm>. <http://www.hivinfo.de/handbuch/mutrt.htm>. 2003  
**Kommentar:** Allgemeine Literatur zur Diagnostik und Therapie
257. **HIV Trialists' Collaborative Group.** Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. *Lancet* 1999; 353 2014-2025.  
**Kommentar:** Meta-Analysen als Hintergrundinformation der klinischen Wirksamkeit von NNRTIs
258. **Hoetelmans R.** Pharmacological exposure and the development of drug resistance in HIV. *Antiviral Therapy* 2001; 6 (Suppl 2): 37-47.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung einer medikamentösen Therapie für die Entwicklung von resistenten HIV-Varianten

259. **Holguin A, Alvarez A, Soriano V.** High prevalence of HIV-1 subtype G and natural polymorphisms at the protease gene among HIV-infected immigrants in Madrid. *AIDS* 2002; 16 (8): 1163-1170.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Prävalenz von HIV-1-G und Protease-Gen-Polymorphismen bei westafrikanischen Einwanderern in Madrid, Spanien
260. **Holtzer C, Hamel E, Guzman C, Lapins D.** Costs of care for HIV-1 infected patients change with changes in viral load (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Behandlungskosten in Abhängigkeit von der Viruslast
261. **Holtzer C, Garey C, Hough L, Lloyd R.** TruGene™ HIV-1 Genotyping Assay Validation with High Pure and QIAamp RNA Extraction Methods (Abstract). *7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, October 23-27., 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zum (genotypischen) TruGene-Resistenztest
262. **Hoover M, Wentworth D, Neaton J.** A blinded comparison of two sequencing assays for resistance mutations in HIV-1 protease and reverse transcriptase genes in the GART Study (CPCRA 046) (Abstract). *Antivir Ther* 2000; 5 (Suppl 3): 60  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur CPCRA 046-Studie; s. Literaturreferenz Baxter et al., 2000
263. **Houston Veteran Affairs Medical Center.** Determinants of adherence to antiretroviral therapy and impact on outcomes. *Houston: VA Medical Center. 2002*  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation zur Therapieadhärenz
264. **Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, Vlahov D, Rich JD, Schuman P, Stone VE, Smith DK, Schoenbaum EE.** A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2002; 16 (16): 2175-2182.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
265. **Huang D, Brambilla D, Ouma A, Granger S, Coppinger N, Bremer J.** Variability in quality assessment data from replicate genotyping of clinical samples (Abstract). *Poster aus Internet* 2003  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
266. **Ickovics JR, Meisler AW.** Adherence in AIDS clinical trials: a framework for clinical research and clinical care. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (4): 385-391.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
267. **Ickovics JR, Meade CS.** Adherence to antiretroviral therapy among patients with HIV: A critical link between behavioral and biomedical sciences. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002; 31 (Suppl 3): S98-S102.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
268. **Izopet J, Massip P, Souyris C, Sandres K, Puissant B, Obadia M, Pasquier C, Bonnet E, Marchou B, Puel J.** Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect following a new salvage regimen. *AIDS* 2000; 14 (15): 2247-2255.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
269. **Jackson RC.** A pharmacokinetic-pharmacodynamic model of chemotherapy of human immunodeficiency virus infection that relates development of drug resistance to treatment intensity. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1997; 25 (6): 713-730.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zu pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Bedingungsfaktoren der Entwicklung einer Therapieresistenz

270. **Jagodzinski L, Cooley J, Stang H, Dolinger D, Lloyd R.** Difference in performance between the TruGene™ HIV-1 Genotyping Kit and the Viroseq™ HIV-Genotyping system. *17th Annual Clinical Virology Symposium, 2001 Clearwater, Florida*

**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests

271. **Jagodzinski LL, Cooley JD, Weber M, Michael NL.** Performance characteristics of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotyping systems in sequence-based analysis of subtypes other than HIV-1 subtype B. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (3): 998-1003.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests

272. **Japour AJ, Mayers DL, Johnson VA, Kuritzkes DR, Beckett LA, Arduino J, Lane J, Black RJ, Reichelderfer PS, D'Aquila RT, Crumpacker CS, Abrams L, McCutchan F, Burke D, Gardner L, Roberts C, Chung R, Hicks C, Shellie E.** Standardized peripheral blood mononuclear cell culture assay for determination of drug susceptibilities of clinical human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993; 37 (5): 1095-1101.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Verwendung von Kulturen peripherer mononukleärer Blutzellen bei der (phänotypischen) Resistenztestung

273. **Johnson VA, Bassett RL, Koel JL, Rhodes RA, Young RK, Barrett H, Kuritzkes D.** Selection of zidovudine resistance mutations by zidovudine or stavudine-based regimens and relationship to subsequent virological response in ACTG 370 (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*

**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Entwicklung resistenter HIV-Varianten unter Zidovudin oder Stavudin

274. **Joly V, Moroni M, Concia E, Lazzarin A, Hirschel B, Jost J, Chiodo F, Bentwich Z, Love WC, Hawkins DA, Wilkins EG, Gatell AJ, Vetter N, Greenwald C, Freimuth WW, de Cian W.** Delavirdine in combination with zidovudine in treatment of human immunodeficiency virus type 1-infected patients: evaluation of efficacy and emergence of viral resistance in a randomized, comparative phase III trial. The M/3331/0013B Study Group. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2000; 44 (11): 3155-3157.

**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie

275. **Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Brun-Vezinet F, Gastaut JA, Goujard C, Remy G, Descamps D, Ruffault A, Certain A, Aboulker JP, Yeni P.** Efficacy of zidovudine compared to stavudine, both in combination with lamivudine and indinavir, in human immunodeficiency virus-infected nucleoside-experienced patients with no prior exposure to lamivudine, stavudine, or protease inhibitors (novavir trial). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (6): 1906-1913.

**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie

276. **Joly V, Yeni P.** New trends in antiretroviral therapy for HIV infection. *European Journal of Internal Medicine* 2000; 11 (6): 301-308.

**Kommentar:** Hintergrundinformation über Behandlungstrends bei der antiretroviralen Therapie

277. **Jones S, Klotman ME.** Access to Genotypic Resistance Testing Alters Physician Selection of Antiretroviral Therapy (Abstract). *38th Meeting of the Infectious Diseases Society of America, September 7-10., 2000 New Orleans, Louisiana*

**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Veränderung von Medikamenten-Verordnungsgewohnheiten durch die Möglichkeit einer Resistenztestung

278. **Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C.** Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002; 324 (7340): 757.  
**Kommentar:** systematischer Review und Meta-Analyse als Hintergrundinformation zur Wirksamkeit von Mehrfach-Medikamenten-Kombinationen
279. **Kakuda TN, Williams LA, Hsu AF.** The 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2001; 2 (8): 1339-1345.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Drug Monitoring bei antiretroviraler Therapie
280. **Karim SA, Karim QA, Adhikari M, Cassol S, Chersich M, Cooper P, Coovadia A, Coovadia H, Cotton M, Coutsooudis A, Hide W, Hussey G, Maartens G, Madhi S, Martin D, Pettifor JM, Rollins N, Sherman G, Thula S, Urban M, Velaphi S, Williamson C.** Vertical HIV transmission in South Africa: Translating research into policy and practice. *Lancet* 2002; 359 (9311): 992-993.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Mutter/Kind-Übertragung und zum Transfer diesbezüglicher Forschungsergebnisse in die Versorgungspraxis
281. **Karmochkine M, Mohamed AS, Piketty C, Ginsburg C, Raguin G, Fauveau V, Gutmann L, Kazatchkine MD, Belec L.** The cumulative occurrence of resistance mutations in the HIV-1 protease gene is associated with failure of salvage therapy with ritonavir and saquinavir in protease inhibitor-experienced patients. *Antiviral Research* 2000; 47 (3): 179-188.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Therapieversagen auf Proteaseinhibitoren bei Resistenz-Mutationen im Protease-Gen
282. **Kartsonis NA, DAquila RT.** Clinical monitoring of HIV-1 infection in the era of antiretroviral resistance testing. *Infectious Disease Clinics of North America* 2000; 14 (4): 879  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Resistenztestung für das klinische Monitoring der antiretroviralen Therapie
283. **Katlama C.** Structured antiretroviral treatment interruption in heavily-experienced HIV-infected patients. *AIDS Reviews* 2000; 2 (1): 9-14.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Therapiepausen
284. **Katzenstein TL, Nielsen C, Bruun L, Mathiesen LR, Pedersen C, Gerstoff J.** Quantification of HIV-1 RNA during antiretroviral therapy: association with viral phenotype and development of resistance. *Antiviral Therapy* 1996; 1 (4): 246-254.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur unterschiedlichen Entwicklung von klinischen Surrogat- und Prognoseparametern in Abhängigkeit von bezüglich der Induktion einer Synzytienbildung verschiedener HIV-Phänotypen
285. **Katzenstein DA, Bosch RJ, Hellmann N, Wang N, Bacheler L, Albrecht MA.** Phenotypic susceptibility and virological outcome in nucleoside-experienced patients receiving three or four antiretroviral drugs. *AIDS* 2003; 17 (6): 821-830.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
286. **Keiser P, Nassar N, Kvanli MB, Turner D, Smith JW, Skiest D.** Long-term impact of highly active antiretroviral therapy on HIV-related health care costs. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; 27 (1): 14-19.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Behandlungskosten unter HAART
287. **Kellam P, Larder BA.** Recombinant virus assay: a rapid, phenotypic assay for assessment of drug susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38 (1): 23-30.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur phänotypischen Resistenztestung und deren Methodik

288. **Kemp SD, Shi C, Bloor S, Harrigan PR, Mellors JW, Larder BA.** A novel polymorphism at codon 333 of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase can facilitate dual resistance to zidovudine and L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine. *J Virol* 1998; 72 (6): 5093-5098.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HIV-Mehrfachresistenz
289. **Kijak GH, Pampuro SE, Avila MM, Zala C, Cahn P, Wainberg MA, Salomon H.** Resistance profiles to antiretroviral drugs in HIV-1 drug-naive patients in Argentina. *Antivir Ther* 2001; 6 (1): 71-77.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HIV-Primärresistenz in Argentinien
290. **Kilby JM, Eron JJ.** Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N Engl J Med* 2003; 348 (22): 2228-2238.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
291. **Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA, Detels R, Kingsley L, Jacobson LP.** Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26 (1): 82-92.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
292. **Knobel H, Codina C, Miro JM, Carmona A, Garcia B, Antela A, Gomez-Domingo MR, Arrizabalaga J, Iruin A, Laguna F, Jimenez I, Rubio R, Lluch A, Viciano P.** [The recommendations of GESIDA/SEFH/PNS for improving adherence to antiretroviral treatment. AIDS Study Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy and the National Plan on AIDS of the Minister of Health and Consumers]  
Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la SEIMC, por la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y por el Plan Nacional sobre el SIDA (PNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18 (1): 27-39.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation zur Therapieadhärenz
293. **Korn K, Walter H.** Ergebnisse des Ringversuchs 2000 zur HIV-1 Resistenztestung. Erlangen, Nürnberg: *Universität Erlangen-Nürnberg, Nationales Referenzzentrum für Retroviren. 2000*  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Qualitätssicherungsaspekten der HIV-Resistenztestung, s. Literaturreferenz Walter et al., 2001
294. **Korn K, Reil H, Walter H, Schmidt B.** Quality control trial for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance testing using clinical samples reveals problems with detecting minority species and interpretation of test results. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (8): 3559-65.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
295. **Kuritzkes DR, Quinn JB, Benoit SL, Shugarts DL, Griffin A, Bakhtiari M, Poticha D, Eron JJ, Fallon MA, Rubin M.** Drug resistance and virologic response in NUCA 3001, a randomized trial of lamivudine (3TC) versus zidovudine (ZDV) versus ZDV plus 3TC in previously untreated patients. *AIDS* 1996; 10 (9): 975-981.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
296. **Kuritzkes DR, Boyle BA, Gallant JE, Squires KE, Zolopa A.** Current management challenges in HIV: antiretroviral resistance. *AIDS Read* 2003; 13 (3): 133-142.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
297. **Kuritzkes DR, Grant RM, Feorino P, Griswold M, Baxter J, Hoover M, Young R, Morgan G, Day S, Winslow DL.** Performance characteristics of the TRUGENE HIV-1 genotyping kit and OpenGene™ DNA sequencing system (Abstract). *Poster aus Internet* 2003; 597-T

- Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
298. **Kuritzkes D.** Navigating resistance pathways. *AIDS Reader* 2002; 12 (9): 395-407.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur klinischen Wertigkeit der Resistenztestung
299. **Kuritzkes DR.** Clinical significance of drug resistance in HIV-1 infection. *AIDS, Supplement* 1996; 10 (5): S27-S31.  
**Kommentar:** (teilweise veraltete) Experteneinschätzung als Hintergrundinformation zur klinischen Wertigkeit der HIV-Resistenztestung
300. **Kuritzkes DR.** HIV resistance to current therapies. *Antiviral Therapy* 1997; 2 (Suppl 3): 61-67.  
**Kommentar:** (teilweise veraltete) Hintergrundinformation zur klinischen Wertigkeit der HIV-Resistenztestung
301. **Lafeuillade A, Khiri H, Chadapaud S, Hittinger G, Halfon P.** Persistence of HIV-1 resistance in lymph node mononuclear cell RNA despite effective HAART. *AIDS* 2001; 15 (15): 1965-1969.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
302. **Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, Walmsley S, Cohen C, Kuritzkes DR, Eron JJ, Jr., Chung J, DeMasi R, Donatucci L, Drobnos C, Delehanty J, Salgo M, TORO 1 Study Group.** Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348 (22): 2175-2185.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
303. **Lambert C, Fontaine E, Servais J, Robert I, Arendt V, Staub T, Hemmer R, Schmit JC, Schneider F.** Drug resistance-related mutations in the pol gene of non-subtype B HIV-1 patient strains (Abstract). *4th International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, June 12-16., 2000*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Resistenz-assoziierten HIV-pol-Mutationen
304. **Lange J., Mellors J.W.(Eds).** 4th International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies. An official report produced by International Medical Press in association with the Organizing Committee and endorsed by authors of the work presented 12-16 June 2000, Sitges, Spain. *London: International Medical Press. 2000, 1-12.*  
**Kommentar:** Workshop-Bericht als Hintergrundinformation über Mechanismen und Testverfahren der HIV-Resistenz, Behandlungsoptionen bei HIV-Resistenz und Studien zur Evaluation einer HIV-Resistenztest-gesteuerten Therapie
305. **Langmann P, Weissbrich B, Desch S, Vath T, Schirmer D, Zilly M, Klinker H.** Efavirenz plasma levels for the prediction of treatment failure in heavily pretreated HIV-1 infected patients. *Eur J Med Res* 2002; 7 (7): 309-314.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur möglichen Bedeutung von Efavirenz-Plasmakonzentrationen für ein Therapieansprechen
306. **Lanier ER, Hellman N, Scott J .** Determination of a clinically relevant phenotypic resistance 'cutoff' for abacavir using the PhenoSense™ assay (Abstract). *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4-8., 2001 Chicago*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zum Stellenwert für Abacavir im PhenoSense-Resistenztest
307. **Larder BA, Harrigan PR.** Establishment of biologically relevant cut-offs for HIV drug resistance testing (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow UK*

- Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur Hintergrundinformation über Schwellenwerte für phänotypische Resistenztestungen
308. **Larder BA, Harrigan RH.** Biologically relevant cut-off values for phenotypic HIV-1 drug susceptibility testing based on the variation in drug susceptibility in untreated individuals. *Antivir Ther* 2001; 6: S32  
**Kommentar:** Hintergrundinformation über Schwellenwerte für phänotypische Resistenztestungen
309. **Larder BA, Kohli A, Bloor S, Kemp SD, Harrigan PR, Schooley RT, Lange JM, Pennington KN, St Clair MH.** Human immunodeficiency virus type 1 drug susceptibility during zidovudine (AZT) monotherapy compared with AZT plus 2',3'-dideoxyinosine or AZT plus 2',3'-dideoxycytidine combination therapy. The protocol 34,225-02 Collaborative Group. *Journal of Virology* 1996; 70 (9): 5922-5929.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HIV-Resistenz unter Zidovudin und Zidovudin-Kombinationen mit Didanosin oder Zalcitabin
310. **Larder BA, Darby G, Richman DD.** HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989; 243 (4899): 1731-1734.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Entwicklung einer HIV-Resistenz unter antiretroviraler Medikation, hier Zidovudin
311. **Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR.** Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269 (5224): 696-699.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HIV-Resistenztestung unter Zidovudin bzw. Zidovudin in Kombination mit Lamivudin
312. **Laurence J.** Clinical AIDS updates: Disease trends, new drug-resistance concerns. *AIDS Patient Care and STDs* 2001; 15 (10): 499-502.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Entwicklung von HIV-Resistenzen und deren Mechanismen sowie zur Entwicklung neuer Medikamente
313. **Laurence J.** Adhering to antiretroviral therapies. *AIDS Patient Care STDs* 2001; 15 (3): 107-108.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
314. **Laurence J.** Cost-effectiveness of HIV therapies in different economic worlds. *AIDS Reader* 2001; 11 (5): 236-237.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Kosteneffektivität von antiretroviralen Therapien und der HIV-Resistenztestung im Hinblick auf länderspezifische ökonomische Bedingungen
315. **Laurence J.** Further thoughts on drug resistance in HIV infection. *AIDS Reader* 2001; 11 (9): 430-431.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Therapieresistenz
316. **Laurence J.** Viral resistance testing: New data from the XIII International AIDS Conference. *AIDS Reader* 2000; 10 (10): 567-568.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Wirksamkeit und Kosten-Effektivität der HIV-Resistenztestung unter Verwendung von Ergebnissen der Viradapt- bzw. VIRA 3001-Studien
317. **Laurence J.** The cost effectiveness of antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl. J Med* 2001; 345 (1): 68-69.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Kosteneffektivität von antiretroviralen Therapien
318. **Lauria FN, Vanacore P, Casciello M.** Role of guidelines in clinical practice for the management of HIV-related diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;

946: 310-323.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von Leitlinien in der klinischen Versorgung von HIV-Patienten

319. **Lawrence J, Lloyd R, Hough L, Feorino P, Thompson M.** Comparison of HIV Genotypic Resistance Testing in Plasma and PBMCs During Low Level Viremia (Abstract). *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2., 2000*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur genotypischen Resistenztestung mit Material aus Plasma oder mononukleären Zellen im peripheren Blut
320. **Lawrence J, Schapiro J, Winters M, Montoya J, Zolopa A, Pesano R, Efron B, Winslow D, Merigan TC.** Clinical resistance patterns and responses to two sequential protease inhibitor regimens in saquinavir and reverse transcriptase inhibitor- experienced persons. *Journal of Infectious Diseases* 1999; 179 (6): 1356-1364.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu resistenten HIV-Varianten unter HAART
321. **Lawrence J, Lloyd R, McCarthy WF, Hough L, Feorino P, Thompson MA.** Genotypic Resistance Testing in Patients with Low-Level HI-1 Virmia (<400 copies/ml) Using a New Automated DNA Sequencing System (Abstract). *Meeting of the Infectious Diseases Society of America, November 18-21., 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur genotypischen Resistenztestung mit Sequenzierung
322. **Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, Katlama C, Stellbrink HJ, Delfraissy JF, Lange J, Huson L, DeMasi R, Wat C, Delehanty J, Drobnes C, Salgo M.** Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348 (22): 2186-2195.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Wirksamkeit von Enfuvirtide
323. **Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, Vernazza P, Sudre P, Flepp M, Furrer H, Francioli P, Weber R.** Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: A prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353 (9156): 863-868.  
**Kommentar:** Kohorten-Studie als Hintergrundinformation zum Zusammenhang zwischen Viruslast und Krankheitsprogression
324. **Lee SY, Griswold M, Shaker-Irwin L, Scarsella A, Rogolsky E, Stryker R.** Reproducibility, precision, and turn-around-times of results generated by laboratory-developed "home-brew" genotypic HIV-1 drug resistance assays vary dramatically when compared to results generated by a kit-based genotyping assay (Congress Presentation). *17th Annual Clinical Virology Symposium, 2001 Clearwater, Florida*  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
325. **Lee SY, Espin F, Turner J, Griswold M, Kahn D.** Genotyping of HIV-1 Drug-Resistance: Comparison Between In-house Procedure and Visible Genetics TruGene™ HIV-1 Assay (Abstract). *39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 25-30., 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Testgüteparametern von unterschiedlichen genotypischen Resistenztests
326. **Leech S, Mullen J, O'Shea S, Chrystie IL, Du MG, Ball C, Sharland M, Cottam F, Zuckerman M, Rice P, Easterbrook P.** Antiretroviral resistance is common in HIV-1 infected children failing Treatment (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Bedeutung der HIV-Resistenz für ein Therapieversagen bei Kindern

327. **Leigh Brown AJ, Frost SD, Mathews WC, Dawson K, Hellmann NS, Daar ES, Richman DD, Little SJ.** Transmission fitness of drug-resistant human immunodeficiency virus and the prevalence of resistance in the antiretroviral-treated population. *J Infect Dis* 2003; 187 (4): 683-686.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Übertragung resistenter HIV-Stämme
328. **Levin L.** Antiretroviral therapy in children. *Southern African Journal of HIV Medicine* 2002; (9): 23-33.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation zur Behandlung von Kindern
329. **Lloyd R, Schuurman R, Stang H, de Groot T, Hough L, Burns D, Mathis R, Feorino P.** Accuracy and Reproducibility of Ultra-low Genotyping (Abstract). *3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, June 23-26., 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von hochsensitiven genotypischen Tests; s. auch Literaturreferenz Schuurman et al., 2002
330. **Lloyd R, Dolinger D, McClernon D, Stang H, Hough L, Burns D, Mathis R, Huong J, Wagar N, Feorino P.** Polymorphic Fingerprint as a Positive Control in HIV-1 Resistance Genotyping from Low Level Sequential Patients Isolates in a Therapy Naive Study (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20., 2000 Toronto, Ontario*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Bedeutung des "Polymorphic Fingerprint" bei der Bewertung von genotypischen Resistenztestungen
331. **Lori F, Foli A, Lisziewicz J.** Structured treatment interruptions as a potential alternative therapeutic regimen for HIV-infected patients: a review of recent clinical data and future prospects. *J Antimicrob. Chemother.* 2002; 50 (2): 155-160.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Therapiepausen
332. **Loveday C.** Fifth international workshop in HIV resistance and treatment: Report from Scottsdale, Arizona. *HIV & Aids Current trends* 2001; 7 (3): 8-10.  
**Kommentar:** keine Kommentierung möglich, da Dokument nicht vorlag
333. **Loveday C.** Drug resistant genotypes in patients with virological failure in a UK cohort (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur genotypischen Resistenztestung zur Abklärung bei virologischen Therapieverfahren
334. **Loveday C.** Nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; 26 (Suppl 1): S10-S24.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Therapieresistenz auf NRTIs
335. **Loveday C, Dunn D, McCormack S, Babiker A.** The use of HIV resistance assays--random or randomised? *Sex Transm. Infect* 1999; 75 (3): 140-141.  
**Kommentar:** (kritische) Expertenmeinung als Hintergrundinformation zur klinischen Bewertung der HIV-Resistenztestung
336. **Loveday C, Dunn DT, Green H.** A 1-year randomized controlled trial of genotypic versus genotypic plus phenotypic resistance testing to guide antiretroviral therapy (the ERA trial) (Abstract). *Antivir Ther* 2003; 8 S165  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
337. **Loveday C, Dunn DT, Green H.** A randomized controlled trial of phenotypic resistance testing in addition to genotypic resistance testing: the ERA trial (Abstract). *2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 13-16, 2003*  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung

338. **Maguire M.** Absence of zidovudine resistance in antiretroviral-naive patients following zidovudine/lamivudine/protease inhibitor combination therapy: virological evaluation of the AVANTI 2 and AVANTI 3 studies. *AIDS* 2000; 14 (9): 1195-1201.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Häufigkeit einer Zidovudin-Resistenz nach Kombinationstherapie
339. **Mansky LM.** HIV mutagenesis and the evolution of antiretroviral drug resistance. *Drug Resistance Updates* 2002; 5 (6): 219-223.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Mutagenese für die Entwicklung einer HIV-Resistenz
340. **Marchadier E, Domingo C, Escaut L, Vittecoq D, Liotier JY, Beyou A, Dussaix E.** New insertion in the HIV-1 protease gene associated with indinavir resistance (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur Assoziation zwischen Insertionen im Protease-Gen und einer Therapieresistenz auf Indinavir
341. **Marlowe N, Hoo B, Dileannis J.** Performance of Applied Biosystems ViroSeq Genotyping System version 2 for antiretroviral drug resistance testing using the HIV-1 subtype panel (group M) (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Testgüte-Parametern der ViroSeq-2-Resistenztestung
342. **Martinez-Picado J, DePasquale MP, Ruiz L.** Clonal sequencing for detection of resistance mutations and their linkage. *Antivir Ther* 1999; 4 (Suppl 1): 50  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Sequenzierungsmethoden zur Entdeckung von Resistenzmutationen
343. **Masquelier B, Race E, Tamalet C, Descamps D, Izopet J, Buffet-Janvresse C, Ruffault A, Mohammed AS, Cottalorda J, Schmuck A, Calvez V, Dam E, Fleury H, Brun-Vezinet F.** Genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): Multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45 (6): 1836-1842.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
344. **Masquelier B, Breilh D, Neau D, Lawson-Ayayi S, Lavignolle V, Ragnaud J-M, Dupon M, Morlat P, Dabis F, Fleury H, Beylot J, Le Bras M, Pellegrin JL, Salamon R, Chene G, Bernard N, Lacoste D, Malvy D, Moreau J-F, Mercie P, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Thiebaut R, Blaizeau MJ, Decoin M, Formaggio AM, Delveaux S, Labarere S, Uwamaliya B, Vimard E, Merchadou L, Palmer G, Touchard D, Dutoit D, Pereira F, Boulant B, Couzigou P, Bonarek M, Bonnet F, Coadou B, Gelie P, Jaubert D, Nouts C, Pellegrin I, Dutronc H, Cipriano G, Lafarie S, Lacut JY, Viallard JF, Faure I, Rispal P, Cipriano C, Leng B, Djossou F, Pivetaud JP, Taupin JL, De La TC, Galperine T, Ochoa A, Chambon D.** Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46 (9): 2926-2932.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
345. **Masuhr A, Mueller M, Simon V, Zwingers T, Kurowski M, Jessen H, Lauenroth-Mai E, Moll A, Schranz D, Moecklinghoff C, Arasteh K.** Predictors of treatment failure during highly active antiretroviral therapy (racing trial). *Eur J Med Res* 2002; 7 (8): 341-346.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
346. **Mazzotta F, Lo Caputo S, Torti C, Tinelli C, Pierotti P, Castelli F, Lazzarin A, Angarano G, Maserati R, Gianotti N, Ladisa N, Quiros-Roldan E, Rinehart AR, Carosi G, Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPheRex) Group of the Italian Management**

- Standardizzato di Terapia Antiretrovirale (MASTER) Cohort.** Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPheRex) trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32 (3): 268-80.  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
347. **McClernon D, Pierce A, Thompson M, Kirkland L, Erbelding E, Davis S, St Clair M, Snidow J.** Low Prevalence of Key Resistance Mutations in Geographically Diverse, Therapy Naive, HIV-1 Infected Subjects in North America (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20., 2000 Toronto, Ontario*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Prävalenz von HIV-Primärresistenzen
348. **McClernon D, Cronin M, Melsert R, St Clair M.** NucliSens extractor linked with TruGene™ system allows standardization of HIV genotyping from multiple sample types (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20., 2000 Toronto, Ontario*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Methodik genotypischer Resistenztests
349. **McCoig C, Castrejon MM, Castano E, De Suman O, Baez C, Redondo W, McClernon D, Danehower S, Lanier ER, Richardson C, Keller A, Hetherington S, Saez-Llorens X, Ramilo O.** Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *Journal of Pediatrics* 2002; 141 (1): 36-44.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
350. **McMichael AJ, Phillips RE.** Escape of human immunodeficiency virus from immune control. *Annu Rev Immunol* 1997; 15 271-296.  
**Kommentar:** ältere Übersichtsarbeit als Hintergrundinformation zur Immunantwort gegen HIV
351. **MDK Hessen.** Grundsatzstellungnahme HIV-Resistenz (Dr. M. Schepping). *MDK Hessen, Mai 2001*
352. **Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR, Jr.** Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126 (12): 946-954.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Viruslast und des CD4-Status als Prognoseparameter für den weiteren HIV-Krankheitsverlauf
353. **Melnick D, Rosenthal J, Cameron M.** Impact of phenotypic antiretroviral drug resistance testing on the response to salvage antiretroviral therapy (ART) in heavily experienced patients (Abstract). *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2, 2000*  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
354. **Melnick D, Shivers M, Rosenthal J.** Evaluation of the clinical and pharmacoeconomic impact of phenotypic HIV sensitivity testing on the care of subjects infected with HIV (Poster No. 112). *2nd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, June 24-27, 1998*  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
355. **Menendez-Arias L.** Targeting HIV: Antiretroviral therapy and development of drug resistance. *Trends in Pharmacological Sciences* 2002; 23 (8): 381-388.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie, relevante Endpunkte nicht berücksichtigt, narrativer Review

356. **Merel P, Pellegrin I, Garrigue I, Caumont A, Schrive M-H, Birac V, Bonot P, Fleury H.** Comparison of capillary electrophoresis sequencing with the new CEQ 2000 DNA analysis system to conventional gel based systems for HIV drug resistance analysis. *Journal of Virological Methods* 2001; 98 (1): 9-16.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Methodik der HIV-Resistenztestung
357. **Meynard J, Vray M, Morand-Joubert L.** Impact of treatment guided by phenotypic or genotypic resistance tests on the response to antiretroviral therapy: Final analysis of the NARVAL TRIAL (Congress presentation). *1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 8-11., 2001 Buenos Aires, Argentina*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur phänotypischen oder genotypischen Resistenztestung zur Steuerung einer antiretroviralen Therapie; s. Meynard et al., 2002
358. **Meynard J-L, Vray M, Morand-Joubert L, Race E, Descamps D, Peytavin G, Matheron S, Lamotte C, Guiramand S, Costagliola D, Brun-Vezinet F, Clavel F, Girard P-M.** Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: A randomized trial. *AIDS* 2002; 16 (5): 727-736.  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
359. **Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L.** Impact of treatment guided by phenotypic or genotypic resistance tests on the response to antiretroviral therapy (ART): a randomised trial (NARVAL, ANRS 088). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy September 17-20, 2000 Toronto, Ontario* Oral presentation 698  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract zur phänotypischen oder genotypischen Resistenztestung zur Steuerung einer antiretroviralen Therapie; s. Meynard et al., 2002
360. **Middleton T.** Baseline antiretroviral drug susceptibility influences treatment response in patients receiving saquinavir-enhancing therapy. *HIV Clinical Trials* 2001; 2 (6): 445-452.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
361. **Mikulich VJ, Schriger DL.** Abridged version of the updated us public health service guidelines for the management of occupational exposures to hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Annals of Emergency Medicine* 2002; 39 (3): 321-328.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation zur Postexposition prophylaxe
362. **Miller MD, Anton KE, Mulato AS, Lamy PD, Cherrington JM.** Human immunodeficiency virus type 1 expressing the lamivudine-associated M184V mutation in reverse transcriptase shows increased susceptibility to adefovir and decreased replication capability in vitro. *J Infect Dis* 1999; 179 (1): 92-100.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Wertigkeit von Reverse-Transkriptase-Mutationen bezüglich möglicher verminderter oder erhöhter Suszeptibilität auf NRTIs oder NNRTIs
363. **Miller MD, Margot NA, Lamy PD, Fuller MD, Anton KE, Mulato AS, Cherrington JM.** Adefovir and tenofovir susceptibilities of HIV-1 after 24 to 48 weeks of adefovir dipivoxil therapy: genotypic and phenotypic analyses of study GS-96-408. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 2001; 27 (5): 450-458.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
364. **Miller V.** Comparison of HIV-1 drug susceptibility (phenotype) results reported by three major laboratories (Abstract). *5th International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, 2001 Scottsdale* Abstract 169  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse phänotypischer Resistenztests
365. **Miller V, Vandamme AM, Loveday C, Staszewski S, Lundgren J, Youle M, Ait-Khaled M, Boucher C, Brun-Vezinet F, Dedes N, Giaquinto C, Hertogs K, Houyez F, Perrin L, Pillay D, Schmit JC, Schuurman R, Lange J, Banhegyi D, Biondi G, Broekhuizen A,**

- Bush-Donovan C, Camacho R, Carlier H, Clavel F, Clotet B, Clumeck N, Colebunders R, De Clerq K, De Jaegher JJ, De Schrijver G, De Smet K, Hall W, Harrigan R, Hatzakis A, Hellman N, Hoetelmans RM, Holtzer C, Katlama C, Larder D, Loriaux E, McCreedy B, Mulcahy F, Opravil M, Phillips A, Ruiz N, Shulse E, Sonnerborg A, Soriano F, Steel H, Vella S, Williams A, Euro Guidelines Group for HIV Resistance.** Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. *AIDS* 2001; 15 (3): 309-320.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
366. **Miller V (Eds).** Drug resistance testing technologies. *London: International Medical Press. 2001*  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
367. **Miller MD, Margot NA, Robinson M, Schooley R, Mills R, McGowan I.** HIV-1 RT Mutations in Patients After 24 Weeks of Tenofovir Disoproxil Fumarate (formerly PMPA) Prodrug) Therapy Added to Stable Background ART (Abstract). *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2, 2000*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Entwicklung von Reverse-Transkriptase-Mutationen unter Tenofovir-Therapie
368. **Miller V.** Interpretation of resistance assay results. *Antivir Ther* 2001; 6 (Suppl 2): 1-9.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bewertung und zum klinischen Einsatz von HIV-Resistenztests
369. **Miller V, Cozzi-Lepri A, Hertogs K, Gute P, Larder B, Bloor S, Klauke S, Rabenau H, Phillips A, Staszewski S.** HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patients from the Frankfurt HIV cohort. *Antiviral Therapy* 2000; 5 (1): 49-55.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Zusammenhang zwischen dem Ergebnis phänotypischer Resistenztestung und Therapieerfolg unter Mega-HAART (retrospektive Analyse)
370. **Miller V, Larder BA.** Mutational patterns in the HIV genome and cross-resistance following nucleoside and nucleotide analogue drug exposure. *Antiviral Therapy* 2001; 6 (Suppl 3): 25-44.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Mutationsmustern und Auftreten von Kreuzresistenzen nach Therapie mit NRTIs und NNRTIs
371. **Miller V.** Resistance to protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; 26 (Suppl 1): S34-S50.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit als Hintergrundinformation zur HIV-Resistenz auf Protease-Inhibitoren
372. **Miller V.** HIV-Resistenztestung in der Praxis - Theoretische Aspekte und klinische Relevanz. [Theoretical aspects and clinical relevance of HIV resistance testing]. *Klinikerarzt* 1999; 28 (11): 320-324.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum klinischen Einsatz der HIV-Resistenztestung
373. **Miro JM, Pumarola T, Garcia F, Arnedo M, Vidal C, Lozano L, Cruceta A, Tortajada C, Martinez E, Plana M, Mallolas J, Gallart T, Gatell JM.** Prevalence of transmission of HIV-1 drug resistant mutations in patients with primary HIV-1 infection in Barcelona (Spain) (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Prävalenz resistenter HIV-1 Varianten bei Patienten in Barcelona, Spanien
374. **Miro JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L, Antonio IJ, Laguna F, Moreno S, Parras F, Rubio R, Santamaria JM, Viciano P.** Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretrovirico en pacientes

- adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000 (II). [Recommendations of GESIDA (Grupo de Estudio de SIDA)/National Plan on AIDS with respect to the anti-retroviral treatment in adult patients infected with the human immunodeficiency virus in the year 2000 (II)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18 (8): 396-412.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, keine Auswertung, da aktualisierte Fassung in Rubio et al. (2002)
375. **Miro JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L, Iribarren JA, Laguna F, Moreno S, Parras F, Rubio R, Santamaria JM, Viciano P.** Recomendaciones de gesida/plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretrovirico en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000 (I). [Spanish aids study group (gesida) and secretariat of the spanish national plan on aids (spns) recommendations for antiretroviral therapy in hiv- infected adults: Year 2000 update (I)]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2000; 18 (7): 329-351.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, keine Auswertung, da aktualisierte Fassung in Rubio et al. (2002)
376. **Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD, EuroSIDA study group.** Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362 (9377): 22-9.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Krankheitsverlauf / zur Progression der HIV-Erkrankung
377. **Mofenson LM.** U.S. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR Recomm. Rep* 2002; 51 (RR-18): 1-38.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation zur Mutter-Kind-Übertragung
378. **Montaner JS, Mo T.** Human immunodeficiency virus-infected persons with mutations conferring resistance to zidovudine show reduced virologic responses to hydroxyurea and stavudine-lamivudine. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 181 (2): 729-732.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
379. **Montaner JSG, Harrigan PR, Jahnke N, Raboud J, Castillo E, Hogg RS, Yip B, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV.** Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001; 15 (1): 61-69.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
380. **Morgan G.** Supporting information for reimbursement request for HIV-1 genotype resistance testing in Germany (Manuskript). *Pfaffenhofen: Visible Genetics. 2001*  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Begründung einer Kostenerstattung genotypischer Resistenztests in Deutschland
381. **Morris L, Pillay C, Gray G, McIntyre J.** HIV-1 drug resistance and mother-to-child transmission. *South African Medical Journal* 2001; 91 (12): 614-616.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Mutter/Kind-Übertragung
382. **Mullen J, Leech S, Oshea S, Chrystie IL, Du MG, Ball C, Sharland M, Cottam F, Zuckerman M, Rice P, Easterbrook P.** Antiretroviral Resistance in HIV-1 Infected Children Failing Treatment (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20., 2000 Toronto, Ontario*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation einer HIV-Resistenz als Grund für ein Therapieversagen bei Kindern
383. **Mundy TM, Arpadi SM.** Genotyping leads to improved ARVT Choices in a group of heavily pre-treated pediatric patients (Abstract). *13th International AIDS Conference, July*

9-14, 2000 Durban, South Africa

**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur möglichen Wertigkeit für eine bessere Auswahl antiretroviraler Medikamente bei der Behandlung mehrfach vorbehandelter HIV-infizierter Kinder

384. **Murri R, Ammassari A, Gallicano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D, Wu AW, Antinori A.** Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir.Immune Defic.Syndr.* 2000; 24 (2): 123-128.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
385. **National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Henry J.Kaiser Family Foundation.** Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. *DHHS* (<http://aidsinfo.nih.gov>). 2002, Fassung vom 28.04.2003  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
386. **Newell M-L, Rogers M.** Pregnancy and HIV infection: A European consensus on management. *AIDS, Supplement* 2002; 16 (2): S1-18.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation zur Behandlung Schwangerer
387. **Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, van Leeuwen R, Lange J, Danner S, Keulen W, de Groot T, Boucher CA.** Lamivudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants (184V) require multiple amino acid changes to become co-resistant to zidovudine in vivo. *J Infect Dis* 1997; 176 (2): 398-405.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von Mehrfachmutationen zur Entwicklung von Kreuz-Resistenzen
388. **Nkoghe D, Moutschen M, Demonty J.** [Guidelines for the management of patients with HIV infection. I. Adolescents and adults. Liege Working Group on HIV Infection] Recommendations pour la prise en charge du patient infecte par le VIH. I. L'adolescent et l'adulte. Groupe de Travail de Liege sur l'Infection par le VIH. *Rev Med Liege* 2000; 55 (5): 417-423.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
389. **Nolan M, Fowler MG, Mofenson LM.** Antiretroviral prophylaxis of perinatal HIV-1 transmission and the potential impact of antiretroviral resistance. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002; 30 (2): 216-229.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Mutter/Kind-Übertragung
390. **O'Brien TR, McDermott DH, Ioannidis JPA, Carrington M, Murphy PM, Havlir DV, Richman DD.** Effect of chemokine receptor gene polymorphisms on the response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14 (7): 821-826.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von Polymorphismen von Chemokin-Rezeptorgenen für das Therapieansprechen unter antiretroviraler Medikation
391. **O'Brien WA, Telleria L, Borucki J, Han X, Atkinson T, Pollard R, Lloyd R.** HIV-1 genotypic resistance in the Texas department of corrections (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Anwendung von genotypischen Resistenztests in Gefängnissen in Texas, USA
392. **Oliveira M, Leite O, Varandas J, Uip D, Esparta Group.** Open, multicenter, randomized study to evaluate efficacy and security of nelfinavir 750 mg tid versus 1250 mg bid, associated with 3TC and D4T, in HIV infected patients: concomitant evaluation of HIV genotyping and compliance to treatment. ESPARTA 001 - 'Paulista' Study for Antiretroviral Therapeutic Regimen Evaluation (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur möglichen

Bedeutung einer genotypischen Resistenztestung für das Therapieansprechen auf Nelfinavir, Lamivudin und Stavudin

393. **Paddam L, Sabin C, Lepri AC, Phillips A, Polis MA, Sidorov IA, Dimitrov DS.** Early assessment of anti-HIV drug efficacy (4). *Lancet* 2002; 359 (9318): 1696-1697.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum möglichen Einsatz von HIV-Resistenztests und Zeitpunkt der Testung
394. **Paech V, Lorenzen T, Stoehr A, Plettenberg A.** Radata - implementation of resistance analysis and expert advice for optimized HAART switches in general practice of HIV-infected individuals via a compiling internet presence. *Eur J Med Res* 2002; 7 (7): 323-329.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie, relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
395. **Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338 (13): 853-860.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Entwicklung von Morbiditäts- und Mortalitätsziffern unter fortgeschrittener HIV-Infektion
396. **Parkin N, Chappey C, Maroldo L, Bates M, Hellmann NS, Petropoulos CJ.** Phenotypic and genotypic HIV-1 drug resistance assays provide complementary information. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 (2): 128-136.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Kombination der Anwendung von geno- und phänotypischen Resistenztests
397. **Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N.** Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133 (1): 21-30.  
**Kommentar:** allgemeine Literatur zur Diagnostik und Therapie
398. **Pazzani MJ, See D, Schroeder E, Tilles J.** Application of an expert system in the management of HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1997; 15 (5): 356-362.  
**Kommentar:** (teilweise veraltete) Hintergrundinformation zu einem Experteninformationssystem über HIV-Resistenzmutationen
399. **Pellegrin I, Breilh D, Montestruc F, Caumont A, Garrigue I, Morlat P, Le Camus C, Saux M-C, Fleury HJA, Pellegrin J-L.** Virologic response to nelfinavir-based regimens: Pharmacokinetics and drug resistance mutations (VIRAPHAR study). *AIDS* 2002; 16 (10): 1331-1340.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von pharmakokinetischen Aspekten und von Resistenzmutationen für das Therapieansprechen auf Nelfinavir
400. **Pellegrin I, Breilh D, Birac V, Denevrolles M, Mercie P, Trylesinski A, Neau D, Saux M-C, Fleury HJA, Pellegrin J-L.** Pharmacokinetics and resistance mutations affect virologic response to ritonavir/saquinavir-containing regimens. *Therapeutic Drug Monitoring* 2001; 23 (4): 332-340.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
401. **Perez-Elias MJ, Garcia-Arata K, Moreno S.** Baseline testing information given by a real phenotype (real Ph) or a virtual phenotype (virtual Ph) test in a randomised study (Realvirfen study): influence in final outcome (Abstract). *Antivir Ther* 2002; 7 S89  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
402. **Perez-Elias MJ, Garcia-Arata K, Munoz V, Realvirfen Study Group.** A randomized, prospective study of phenotype (P) versus virtual phenotype (VirtualP) testing for patients failing antiretroviral therapy (ART) (Abstract). *9th Conference on Retroviruses and*

*Opportunistic Infections, February 24-28, Seattle, 2002*

**Kommentar:** s. Kurzbewertung

403. **Perez-Molina JA, Perez R, Miralles PN, Miralles P, Cosin J, Padilla B, Berenguer J, Bouza E.** Nelfinavir plus nevirapine plus two NRTIs as salvage therapy for HIV- infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *HIV Clinical Trials* 2001; 2 (1): 1-5.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
404. **Perrin L, Telenti A.** HIV treatment failure: testing for HIV resistance in clinical practice. *Science* 1998; 280 (5371): 1871-1873.  
**Kommentar:** ältere Hintergrundinformation zur möglichen Bedeutung einer HIV-Resistenztestung bei Therapieversagen
405. **Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, Lie YS, Wrin T, Huang W, Tian H, Smith D, Winslow GA, Capon DJ, Whitcomb JM.** A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44 (4): 920-928.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
406. **Phillips AN, Youle M, Johnson M, Loveday C.** Use of a stochastic model to develop understanding of the impact of different patterns of antiretroviral drug use on resistance development. *AIDS* 2001; 15 (17): 2211-2220.  
**Kommentar:** Modellanalyse als Hintergrundinformation zur HIV-Resistenzentwicklung unter antiretroviraler Therapie
407. **Picard V.** Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. *Journal of Infectious Diseases* 2001; 184 (6): 781-784.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
408. **Pierson T, McArthur J, Siliciano RF.** Reservoirs for HIV-1: Mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annual Review of Immunology* 2000; 18: 665-708.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Persistenz der HI-Viren in bestimmten Kompartimenten unter HAART
409. **Piketty C, Race E, Castiel P, Belec L, Peytavin G, Si-Mohamed A, Gonzalez-Canali G, Weiss L, Clavel F, Kazatchkine MD.** Efficacy of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz in patients who failed on a conventional triple-drug regimen: Phenotypic resistance to protease inhibitors predicts outcome of therapy. *AIDS* 1999; 13 (11): F71-F77.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
410. **Piketty C, Weiss L, Thomas F, Mohamed AS, Belec L, Kazatchkine MD.** Long-term clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor- containing regimen. *Journal of Infectious Diseases* 2001; 183 (9): 1328-1335.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu langfristigen Therapieergebnissen bei diskordanten immunologischen und virologischen Zielparametern unter Behandlung mit Protease-Inhibitoren
411. **Pilcher CD, Perkins MD, Fiscus SA, Johnston DM, Dietze R, Duque UH, Zago AM, Assad-Antunes F, Eron JJ.** Genotypic resistance and the treatment of HIV-1 infection in Espirito Santo, Brazil. *Journal of Infectious Diseases* 1999; 179 (5): 1259-1263.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Nachweis einer genotypischen HIV-Resistenz und deren Auswirkung auf das Therapieansprechen (in Brasilien)
412. **Pillay D.** The emergence and epidemiology of resistance in the nucleoside-experienced HIV-infected population. *Antiviral Therapy* 2001; 6 (Suppl 3): 15-24.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Auftreten und epidemiologische Kennzahlen von HIV-Resistenzen bei Nukleosid-vorbehandelten Patienten

413. **Pillay D.** Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtypes on virologic response and emergence of drug resistance among children in the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) 5 trial. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186 (5): 617-625.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Auftreten einer HIV-Resistenz und Auswirkungen auf virologische Zielparameter bei HIV-infizierten Kindern
414. **Pinkerton SD, Holtgrave DR.** Economic impact of delaying or preventing AIDS in persons with HIV. *Am J Manag Care* 1999; 5 (3): 289-298.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur ökonomischen Bedeutung eines Hinausschiebens des AIDS-Stadiums bei HIV-Infizierten
415. **Plettenberg A.** Wertigkeit der Resistenztestungen im klinischen Alltag - Ökonomische Bilanz der Resistenzanalysen. In: **Jäger H (Eds):** AIDS und HIV-Infektionen: Diagnostik, Klinik, Behandlung; Handbuch und Atlas für Klinik und Praxis. Landsberg [u.a.]: ecomed, Losebl.-Ausg. Ergänzungslieferung 2000.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur ökonomischen Bedeutung von HIV-Resistenztests in der klinischen Versorgungspraxis in Deutschland
416. **Plettenberg A, Albrecht D, Lorenzen T, Paech V, Petersen H, Fenner T, Meyer T, Arndt R, Hertogs K, Pauwels R, Weitzel T, Stoehr A.** Resistance analyses in HIV infected patients with a history of multiple antiretroviral treatment regimens. *Sex Transm Infect* 2001; 77 (6): 449-452.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur möglichen Bedeutung von HIV-Resistenztests bei Mehrfach-Vorbehandlung mit antiretroviralen Medikamenten
417. **Poles MA, Elliott J, Vingerhoets J, Michiels L, Scholliers A, Bloor S, Larder B, Hertogs K, Anton PA.** Despite high concordance, distinct mutational and phenotypic drug resistance profiles in human immunodeficiency virus type 1 RNA are observed in gastrointestinal mucosal biopsy specimens and peripheral blood mononuclear cells compared with plasma. *J Infect Dis* 2001; 183 (1): 143-148.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
418. **Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, Jankelevich S, Metcalf J, Mueller BU, Dimitrov MA, Pizzo P, Yarchoan R, Dimitrov DS.** Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet* 2001; 358 (9295): 1760-1765.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur möglichen prädiktiven Valenz einer Viruslastbestimmung eine Woche nach Therapiebeginn für den mittel- und langfristigen Therapieerfolg
419. **Polsky B, Kotler D, Steinhart C.** HIV-associated wasting in the HAART era: guidelines for assessment, diagnosis, and treatment. *AIDS Patient Care STDS* 2001; 15 (8): 411-423.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, themenspezifisch nicht hinreichend relevant
420. **Pozniak A, Gazzard B, Babiker A, Churchill D, Collins S, Deutsch J, Fisher M, Johnson M, Khoo S, Loveday C, Main J, Matthews G, Moyle G, Nelson M, Peters B, Phillips A, Pillay D, Poppa A, Taylor C, Williams I, Youle M.** British HIV association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2001; 2 (4): 276-313.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, identisch mit BHIVA 2001
421. **Precious HM, Gunthard HF, Wong JK, D'Aquila RT, Johnson VA, Kuritzkes DR, Richman DD, Leigh Brown AJ.** Multiple sites in HIV-1 reverse transcriptase associated with virological response to combination therapy. *AIDS* 2000; 14 (1): 31-36.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie

422. **Price RW, Paxinos EE, Grant RM, Drews B, Nilsson A, Hoh R, Hellmann NS, Petropoulos CJ, Deeks SG.** Cerebrospinal fluid response to structured treatment interruption after virological failure. *AIDS* 2001; 15 (10): 1251-1259.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie, Fallzahlen < 5 Beobachtungsfälle
423. **Principi N.** Zidovudine therapy and HIV type 1 mutations in children with symptomatic HIV type 1 infection: effect of switching to didanosine or zidovudine plus didanosine therapy. Italian Multicenter Study Group on HIV Mutations in Children. *AIDS Research & Human Retroviruses* 1998; 14 (18): 1653-1659.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
424. **Public Health Service Task Force.** Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. *Bethesda: NIH* (<http://aidsinfo.nih.gov>). 2002, Fassung vom 25.06.2003  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation zur Mutter-Kind-Übertragung
425. **Puchhammer-Stoeckl E, Steininger C, Geringer E, Heinz FX.** Comparison of virtual phenotype and HIV-SEQ program (Stanford) interpretation for predicting drug resistance of HIV strains. *HIV Medicine* 2002; 3 (3): 200-206.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
426. **Qari SH, Respess R, Weinstock H, Beltrami EM, Hertogs K, Larder BA, Petropoulos CJ, Hellmann N, Heneine W.** Comparative analysis of two commercial phenotypic assays for drug susceptibility testing of human immunodeficiency virus type 1. *J Clin Microbiol.* 2002; 40 (1): 31-35.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
427. **Race E, Gilbert SM, Sheldon JG, Rose JS, Moffatt AR, Sitbon G, Dissanayeke SR, Cammack N, Duncan IB.** Correlation of response to treatment and HIV genotypic changes during phase III trials with saquinavir and reverse transcriptase inhibitor combination therapy. *AIDS* 1998; 12 (12): 1465-1474.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
428. **Rachlis AR, Zarowny DP.** Guidelines for antiretroviral therapy for HIV infection. Canadian HIV Trials Network Antiretroviral Working Group. *CMAJ* 1998; 158 (4): 496-505.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie (Auswertung trotz Publikationsdatum, da offenbar keine neuere Fassung)
429. **Raffi F.** Aides Federation Mationale; November 1999 survey. *2nd International HIV/AIDS Colloquium, May 18-19., 2000 Guadalajara, Mexico*  
**Kommentar:** keine Kommentierung möglich, da Dokument nicht vorlag; Inhalt wahrscheinlich nicht mehr aktuell
430. **Regazzi MB, Villani P, Maserati R, Cocchi L, Giacchino R, Burroni D, Rettani M.** Pharmacokinetic variability and strategy for therapeutic drug monitoring of saquinavir (SQV) in HIV-1 infected individuals. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47 (4): 379-382.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Drug Monitoring bei antiretroviraler Therapie
431. **Resch W, Smith T, Nelson J.** A new heteroduplex tracking assay reveals the dynamics of resistance evolution in patients treated with ritonavir. *Antivir Ther* 1999; 4 (Suppl 1): 51-52.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Resistenzentwicklung unter Ritonavir
432. **Rhee SY, Gonzales MJ, Kantor R, Betts BJ, Ravela J, Shafer RW.** Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Res* 2003; 31 (1): 298-303.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

433. **Rice HL, Zolopa AR.** HIV drug resistance testing: an update for the clinician. *AIDS Clin Care* 2001; 13 (10): 89-100.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur klinischen Bewertung und zum Einsatz der HIV-Resistenztestung
434. **Richman DD.** Resistance, drug failure, and disease progression. *AIDS Research & Human Retroviruses* 1994; 10 (8): 901-905.  
**Kommentar:** (ältere) Übersichtsarbeit als Hintergrundinformation zu Therapieversagen, HIV-Resistenz und Krankheitsprogression
435. **Robert Koch Institut.** AIDS-Erkrankungen und HIV-Infektionen in Deutschland. Bericht des AIDS-Zentrums im Robert Koch-Institut über aktuelle epidemiologische Daten in Deutschland (Stand vom 30.06.2001). *Berlin: RKI Epidemiologisches Bulletin. 2001*  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Epidemiologie von HIV-Infektionen und AIDS in Deutschland; aktualisiert: Robert Koch-Institut (2002). HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten und Trends. url: [http://www.rki.de/INFEKT/AIDS\\_STD/EPIDEMIO/EPI.HTM](http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/EPIDEMIO/EPI.HTM), Fassung vom 28.11.2001
436. **Roberts DE, Ribeiro RM.** Comparison of different treatment regimens for the emergence of new resistance under therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001; 27 (4): 331-335.  
**Kommentar:** Modellanalyse als Hintergrundinformation zur Entwicklung von resistenten HIV-Varianten unter unterschiedlichen Therapiemaßnahmen, deren Detektion durch genotypische Resistenztestung und zum möglichen therapeutischen Nutzen einer testgesteuerten antiretroviralen Therapie
437. **Romanelli F, Pomeroy C.** Human immunodeficiency virus drug resistance testing: State of the art in genotypic and phenotypic testing of antiretrovirals. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (2): 151-157.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
438. **Rose S, Pomeroy S, Bloom G.** Polymorphisms in HIV-1 gag-pol influence both proteolytic processing and replication dynamics (Abstract). *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4-8., 2001 Chicago, Illinois*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Bedeutung von HIV-1-gag-pol-Polymorphismen für die HIV-Replikationsdynamik
439. **Rosenbach KA, Allison R, Nadler JP.** Daily dosing of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34 (5): 686-692.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie, relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
440. **Rosina M, Micheli V, Besana S, Toia C, Gismondo MR, Cargnel A.** Genotyping in HIV drug resistance mutations: Epidemiology in 145 patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000; 16 (4): 435-440.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
441. **Ross L, Liao Q, Gao H, Pham S, Tolson J, Hertogs K, Larder B, Saag MS.** Impact of HIV type 1 drug resistance mutations and phenotypic resistance profile on virologic response to salvage therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2001; 17 (15): 1379-1385.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
442. **Routly J, Brenner B, Salomon H, Rouleau D, Cote P, Lefebvre E, LeBlanc R, Sekaly RP, Wainberg MA.** Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants in 30 individuals infected by injecting drug use (IDU) (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Übertragung resistenter HIV-1-Varianten durch i.v.-Drogenabus

443. **Routy JP, Brenner B, Salomon H, Quan Y, Campos AF, Rouleau D, Lefebvre E, Cote P, LeBlanc R, Tsoukas C, Conway B, Sekaly RP, Wainberg MA.** Transmission of Dual and Triple-Class Drug-Resistant Viral Variants in Primary/Early HIV-1 Infection (PHI) in Montreal (Abstract). *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2., 2000 San Francisco, California*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Übertragung von mehrfach resistenten HIV-1-Varianten in Montreal, Kanada
444. **Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A, Iribarren JA, Gonzalez J, Guerra L, Moreno S, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Laguna F, Martinez E, Parras F, Santamaria JM, Tuset M, Viciano P.** Recomendaciones de GESIDA/plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. [Spanish GESIDA/national AIDS plan recommendations for antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the year 2002]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2002; 20 (6): 244-303.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
445. **Ruebsamen-Waigmann H, Huguenel E, Shah A, Paessens A, Ruoff HJ, von Briesen H, Immelmann A, Wainberg MA.** Resistance mutations selected in vivo under therapy with anti-HIV drug HBY 097 differ from resistance pattern selected in vitro. *Antiviral Research* 1999; 42 (1): 15-24.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Detektion unterschiedlicher Resistenzmutationen in vivo versus in vitro
446. **Rusconi S, La Seta CS, Sheridan F, Parker D.** A genotypic analysis of patients receiving Zidovudine with either Lamivudine, Didanosine or Zalcitabine dual therapy using the LiPA point mutation assay to detect genotypic variation at codons 41, 69, 70, 74, 184 and 215. *Journal of Clinical Virology* 2000; 19 (3): 135-142.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
447. **Saag MS.** HIV resistance testing in clinical practice: A QALY-fied success. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134 (6): 475-477.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Kosten-Effektivität und zum Kosten-Nutzwert von HIV-Resistenztestungen
448. **Salzberger B, Fätkenheuer (Eds).** Aktuelle HIV-Therapie. *Bremen: Uni-Med Verlag. 2001*  
**Kommentar:** allgemeine Literatur zur Diagnostik und Therapie
449. **Sande MA, Carpenter CC, Cobbs CG, Holmes KK, Sanford JP.** Antiretroviral therapy for adult HIV-infected patients. Recommendations from a state-of-the-art conference. National Institute of Allergy and Infectious Diseases State-of-the-Art Panel on Anti-Retroviral Therapy for Adult HIV-Infected Patients. *JAMA* 1993; 270 (21): 2583-2589.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, keine Auswertung, da nicht mehr aktuell
450. **Sarclotti M, Zangerle R.** Richtlinien fuer die Durchfuehrung einer antiretroviralen Therapie. [Guidelines for implementing antiretroviral therapy]. *Wien Med Wochenschr* 1998; 148 (23-24): 530-538.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, keine Auswertung, da nicht mehr aktuell
451. **Sarmati L, Nicastrì E, Parisi SG, D'Ettorre G, Narciso P, Mancino G, Gallo I, Abbadessa V, Dalle NER, Traina C, Vullo V, Andreoni M.** Failure of stavudine-lamivudine combination therapy in antiretroviral-naive patients with AZT-like HIV-1 resistance mutations. *Journal of Medical Virology* 2001; 65 (4): 631-636.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
452. **Scalera A, Bayoumi AM, Oh P, Risebrough N, Shear N, Tseng ALI.** Clinical and economic implications of non-adherence to HAART in HIV infection. *Disease Management and Health Outcomes* 2002; 10 (2): 85-91.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie

453. **Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS.** Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 (3): 257-275.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation für medikamentenbedingte Therapieabbrüche
454. **Schapiro JM.** Understanding protease inhibitor potency: The intersection of exposure, efficacy, and resistance. *AIDS Reader* 2001; 11 (6): 311-315.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HIV-Resistenz und Plasmakonzentration-Wirksamkeits-Beziehungen bei Protease-Inhibitoren
455. **Schinazi RF, Larder BA, Mellors JW.** Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *Antiviral News* 1996; 4 (6): 95-107.  
**Kommentar:** (ältere) Hintergrundinformation zu Resistenz-assoziierten HIV-Genmutationen
456. **Schmidt B, Walter H, Zeitler N, Korn K.** Genotypic drug resistance interpretation systems--the cutting edge of antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2002; 4 (3): 148-156.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie, narrativer Review
457. **Schmit JC, Kaye S, De Mendosa C.** External performances of the INNO-LiPA HIV protease assay for the identification of HIV resistance-associated key mutations to protease inhibitors. *Antivir Ther* 2001; 6: S55  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Testcharakteristika des INNO-LiPA HIV Protease-Assay
458. **Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, Chen SS, Miller MD, Isaacson E, Cheng AK.** Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16 (9): 1257-1263.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
459. **Schouton JT.** HIV drug resistance and the other causes of treatment failure. *STEP Perspectives* 1997; 9: 5-8.  
**Kommentar:** ältere Hintergrundinformation über HIV-Resistenz und andere Ursachen eines Therapieversagens
460. **Schuurman D, Brambilla D, de Groot T, Boucher C.** Second worldwide evaluation of HIV-1 drug resistance genotyping quality using the ENVA 2 panel. *Antivir Ther* 1999; 4 (Suppl 1): 41  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation für die Bewertung der Qualität genotypischer Resistenztests durch ein internationales Panel; s. Schuurman et al. (2002)
461. **Schuurman R, Brambilla D, de Groot T, Huang D, Land S, Bremer J, Benders I, Boucher CA, ENVA Working Group.** Underestimation of HIV type 1 drug resistance mutations: results from the ENVA-2 genotyping proficiency program. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18 (4): 243-248.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
462. **Servais J, Plesseria JM, Lambert C, Fontaine E, Robert I, Arendt V, Staub T, Schneide F, Hemme R, Schmit JC.** Genotypic correlates of resistance to HIV-1 protease inhibitors on longitudinal data: the role of secondary mutations. *Antivir Ther* 2001; 6 (4):

239-248.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

463. **Servais J, Hainaut M, Schmitz V, Maes P, Franssen E, Vaira D, Brichard B, Arendt V, Schneider F, Hemmer R, Schmit JC.** Resistance testing in children changing human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (3): 214-220.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
464. **Sevin AD, DeGruttola V, Nijhuis M, Schapiro JM, Foulkes AS, Para MF, Boucher CA.** Methods for investigation of the relationship between drug-susceptibility phenotype and human immunodeficiency virus type 1 genotype with applications to AIDS clinical trials group 333. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 182 (1): 59-67.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
465. **Shafer RW.** Assays for Antiretroviral Resistance. *HIV InSite* (<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp?page=kb-02-02-03>), Fassung vom 08.04.2003  
**Kommentar:** allgemeine Literatur zur Diagnostik und Therapie
466. **Shafer RW.** Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15 (2): 247-277.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
467. **Sherer R.** Limitations and uncertainties of resistance testing: a review of "negative" trials. IAPAC sessions 2001, July 18-19, 2. *IAPAC Mon* 2001; 7 (8): 237-241.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie, relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
468. **Shulman NS, Machekano RA, Shafer RW, Winters MA, Zolopa AR, Liou SH, Hughes M, Katzenstein DA, AIDS Clinical Trials Group 302 Study Team.** Genotypic correlates of a virologic response to stavudine after zidovudine monotherapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 2001; 27 (4): 377-380.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
469. **Shulman N, Zolopa A, Havlir D, Hsu A, Renz C, Boller S, Jiang P, Rode R, Gallant J, Race E, Kempf DJ, Sun E.** Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (12): 3907-3916.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
470. **Shulman NS, Hughes MD, Winters MA, Shafer RW, Zolopa AR, Hellmann NS, Bates M, Whitcomb JM, Katzenstein DA.** Subtle decreases in stavudine phenotypic susceptibility predict poor virologic response to stavudine monotherapy in zidovudine-experienced patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002; 31 (2): 121-127.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur phänotypischen Resistenztestung und möglichen Schwellenwerten für das Therapieansprechen auf Stavudin
471. **Simpson KN.** Budget Impacts of the Integration of Genotypic Antiretroviral Resistance Testing (GART) into HIV Treatment Guidelines (Abstract). *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2., 2000 San Francisco, California*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Kostenaspekten der genotypischen Resistenztestung
472. **Sollitto S, Mehlman M, Youngner S, Lederman MM.** Should physicians withhold highly active antiretroviral therapies from HIV- AIDS patients who are thought to be poorly adherent to treatment? *AIDS* 2001; 15 (2): 153-159.

- Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
473. **Soriano V.** Prevalence of drug resistance mutations in Spain among both naive and pretreated patients. *Antiviral Therapy* 1999; 4 (Suppl 3): 57-63.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Prävalenz von resistenten HIV-1-Varianten bei vorbehandelten und bei unvorbehandelten HIV-Patienten (in Spanien)
474. **St Clair MH, Hartigan PM, Andrews JC, Vavro CL, Simberkoff MS, Hamilton JD.** Zidovudine resistance, syncytium-inducing phenotype, and HIV disease progression in a case-control study. The VA Cooperative Study Group. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1993; 6 (8): 891-897.  
**Kommentar:** Fallkontrollstudie als Hintergrundinformation über mögliche progressionsfördernde Faktoren der HIV-Erkrankung
475. **Stansell J, Barret J, De Guzman C, Holtzer C, Lapins D.** Incremental Costs of HIV Suppression in the Setting of HIV Therapeutic Failure (Abstract). *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2., 2000 San Francisco, California*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Kostenaspekten einer HIV-Suppression bei vorherigem Therapieversagen
476. **Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM.** Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341 (25): 1865-1873.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Wirksamkeitsevaluation von Efavirenz
477. **Steinbrook R.** HIV infection--a new drug and new costs. *N Engl J Med* 2003; 348 (22): 2171-2172.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
478. **Stuyver L, Wyseur A, Rombout A, Louwagie J, Scarcez T, Verhofstede C, Rimland D, Schinazi RF, Rossau R.** Line probe assay for rapid detection of drug-selected mutations in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 (2): 284-291.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu methodischen Aspekten der Detektion von Mutationen im Reverse-Transkriptase-Gen
479. **Stürmer M, Doerr HW, Staszewski S, Preiser W.** Comparison of nine resistance interpretation systems for HIV-1 genotyping. *Antivir Ther* 2003; 8 (3): 239-244.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
480. **Stürmer M, Morgenstern B, Staszewski S, Doerr HW.** Evaluation of the LiPA HIV-1 RT assay version 1: comparison of sequence and hybridization based genotyping systems. *J Clin Virol* 2002; 25 (Suppl 3): S65-S72.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
481. **Sugiura W.** [Clinical utility of drug resistance testing]. *Nippon Rinsho* 2002; 60 (4): 703-710.  
**Kommentar:** japanische Übersichtsarbeit zur klinischen Wertigkeit der genotypischen und phänotypischen Resistenz-Testung
482. **Sullivan AK, Cheingsong R, Kovacs JA, Miller S, Turner J, Buskin S, Respass R, Henedine W.** Prevalence of drug resistance mutations among therapy-naive persons newly infected with HIV and pregnant women in Seattle and Los Angeles (Abstract). *13th*

*International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*

**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Prävalenz der HIV-Resistenz bei unvorbehandelten, neu mit HIV infizierten Personen und schwangeren Frauen in Seattle und Los Angeles, USA

483. **Svedhem V, Lindkvist A, Lidman K, Soennerborg A.** Persistence of earlier HIV-1 drug resistance mutations at new treatment failure. *Journal of Medical Virology* 2002; 68 (4): 473-478.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
484. **Tashima KT, Carpenter CC.** Fusion inhibition--a major but costly step forward in the treatment of HIV-1. *N Engl J Med* 2003; 348 (22): 2249-2250.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
485. **Taylor S, Cane P, Hue S, Xu L, Wrin T, Lie Y, Hellman N, Petropoulos C, Workman J, Ratcliffe D, Choudhury B, Pillay D.** Identification of a Transmission Chain of HIV Type 1 Containing Drug Resistance-Associated Mutations. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19 (5): 353-61.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
486. **Tchetgen E, Kaplan EH, Friedland GH.** Public health consequences of screening patients for adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2001; 26 (2): 118-129.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
487. **Tebas P, Henry K, Nease R, Murphy R, Phair J, Powderly WG.** Timing of antiretroviral therapy. Use of Markov modeling and decision analysis to evaluate the long-term implications of therapy. *AIDS* 2002; 15 (5): 591-599.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
488. **Telleria L, O'Brien WA, Borucki J, Ran X, Latkinson T, Pollard RB, Lloyd R.** Resistance to Antiretrovirals (ARV's) in the Texas Department of Corrections (TDC) (Abstract). *38th Meeting of the Infectious Diseases Society of America, September 7-10., 2000 New Orleans, Louisiana*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Problematik der HIV-Resistenz in texanischen Gefängnissen
489. **Tenorio A, Smith K, Sha B, Kuritzkes D, Landay A, Kessler H.** The Immunologic and Virologic Course of HIV-Infected Patients with a Plateau Response to Antiretroviral Therapy (ART) (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20., 2000 Toronto, Ontario*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Entwicklung der CD4-Zellzahlen bei Patienten mit unterschiedlicher Viruslast im Krankheitsverlauf
490. **Tesiorowski A, Harris M, Wood R.** A comparative trial of virtual phenotypes (Virco) vs. virtual phenotypes plus phenotype resistance testing in salvage therapy (Abstract). *1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 8-11, 2001*  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
491. **The Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, National Pediatric and Family HIV Resource Center (NPHRC), The Health Resources and Services Administration (HRSA), National Institutes of Health (NIH).** Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. *Bethesda: NIH (<http://aidsinfo.nih.gov>)*. 2001, Fassung vom 27.03.2003  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation zur Behandlung von Kindern

492. **Torre D, Tambini R.** Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: a meta-analysis study. *HIV Clin Trials* 2002; 3 (1): 1-8.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
493. **Torti C, Quiros-Roldan E, Keulen W, Scudeller L, Lo CS, Boucher C, Castelli F, Mazzotta F, Pierotti P, Been-Tiktak AM, Buccoliero G, De Gennaro M, Carosi G, Tinelli C.** Comparison between rules-based human immunodeficiency virus type 1 genotype interpretations and real or virtual phenotype: concordance analysis and correlation with clinical outcome in heavily treated patients. *J Infect Dis* 2003; 188 (2): 194-201.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
494. **Traynor K.** CDC guidelines address treatment of HIV, STD infections. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2002; 59 (13): -1224+1228.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, keine Auswertung, da offenbar Hinweis auf Veröffentlichung von Leitlinien
495. **Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Arno A, Balague M, Bonjoch A, Jou A, Negrodo E, Paredes R, Ruiz L, Romeu J, Sirera G, Tural C, Burger D, Clotet B.** Prospective randomized two-Arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25 (3): 221-228.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
496. **Tural C, Ruiz L, Holtzer C.** Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice - the "HAVANA" trial (Congress presentation). *3rd European Symposium on the Clinical Implications of HIV Drug Resistance, February, 23-25., 2001 Frankfurt a.M., Germany*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zum therapeutischen Nutzen einer genotypischen HIV-Resistenztestung in Verbindung mit einer Expertenberatung; s. Tural et al. (2002)
497. **Tural C, Ruiz I, Holtzer C.** The potential role of resistance decision support software with or without expert advice in a trial of HIV genotyping versus standard of care - the HAVANA Trial (Abstract). *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy September 17-20, 2000 Toronto, Ontario, Canada*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zum therapeutischen Nutzen einer genotypischen HIV-Resistenztestung einschließlich Software zur Entscheidungsunterstützung in Verbindung mit einer Expertenberatung; s. Tural et al. (2002)
498. **Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Viciana P, Gonzales J, Ferrer E, Martinez-Picado J, Ruiz I, Dalmau D, Domingo P, Been A, Boucher CA, Schapiro JM, Romeu J, Sirera G, Clotet B, Havana Study Group.** Utility of HIV genotyping and clinical expert advice - The Havana trial (Poster). *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4-8., 2001 Chicago*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zum therapeutischen Nutzen einer genotypischen HIV-Resistenztestung in Verbindung mit einer Expertenberatung; s. Tural et al. (2002)
499. **Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciana P, Gonzalez J, Domingo P, Boucher C, Rey-Joly C, Clotet B, Romeu J, Sirera G, Negrodo E, Martinez-Picado J, Ferrer E, Bonjoch A, Jou A, Miranda J, Martinez JC, Ballesteros A, Guardiola JM, Sambeat A, Cadafalch J, Fuste M, Ruiz I, Azuaje C, Ribera E, Ocana I, Pahissa A, Viciana P, Gonzalez J, Pena JM, Arribas JR, Dalmau D, Martinez LJ, Guelar A, Knobel H, Vilario J, Vidal F, Richart C, Peraire J, Vilades C, Iribarren JA, Llibre JM, Masabeu A, Cervantes M, Sala M, Segura F.** Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice:

- The Havana trial. *AIDS* 2002; 16 (2): 209-218.  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
500. **Turner BJ.** Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185 (Suppl 2): S143-S151.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
501. **UK Collaborative Group on Monitoring the Transmission of HIV Drug Resistance.** Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom. *BMJ* 2001; 322 (7294): 1087-1088.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Prävalenz der Primärresistenz
502. **Ushiro-Lumb I, Norman J, Skinner C, Murphy M, Breuer J, Aitken C.** Does HIV-1 subtype influence genotypic changes associated with anti-retroviral failure? (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur möglichen Bedeutung von HIV-1-Subtypen bei der Entwicklung von Resistenz-Mutationen
503. **Ushiro-Lumb I, Norman J, Skinner C, Murphy M, Breuer J, Aitken C.** Performance of a HIV-1 genotyping assay with non-B subtypes: the East London experience (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Anwendbarkeit genotypischer Resistenztests, insbesondere des TruGene-Assays, in London, Großbritannien
504. **Vahey M, Nau ME, Barrick S, Cooley JD, Sawyer R, Sleeker AA, Vickerman P, Bloor S, Larder B, Michael NL, Wegner SA.** Performance of the Affymetrix GeneChip HIV PRT 440 platform for antiretroviral drug resistance genotyping of human immunodeficiency virus type 1 clades and viral isolates with length polymorphisms. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (8): 2533-2537.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
505. **Valer L, De Mendoza C, Gonzalez dR, Labarga P, Henarejos A, Barreiro P, Guerrero F, Vergara A, Soriano V.** Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. *AIDS* 2002; 16 (14): 1964-1966.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
506. **Van De Velde H, Gorteman K, De Smet K.** The ability of the INNO-LiPA HIV resistance assay to detect a minority population of mutated virus. *Antivir Ther* 2001; 6: S57  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Testcharakteristika des INNO-LiPA HIV Resistenztests
507. **Van der Auwera G, Hertogs K, Larder B.** Subtype analysis of 1832 European HIV-1 protease and reverse transcriptase pol gene sequences collected from clinical studies. *Antivir Ther* 2000; 5 (Suppl 3): 132-133.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Sub-Typisierung von HIV-1-Protease und -reverse Transkriptase-pol-Gensequenzen
508. **van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, Meenhorst PL, Lange JM, Beijnen JH, Hoetelmans RM.** Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antivir Ther* 2001; 6 (4): 201-229.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit als Hintergrundinformation zum möglichen therapeutischen Wert einer Kombination von Protease-Inhibitoren

509. **Van Heeswijk RPG.** Critical issues in therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs. *Therapeutic Drug Monitoring* 2002; 24 (3): 323-331.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Drug Monitoring bei antiretroviraler Therapie
510. **Van Laethem K, De Luca A, Antinori A, Cingolani A, Perna CF, Vandamme AM.** A genotypic drug resistance interpretation algorithm that significantly predicts therapy response in HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2002; 7 (2): 123-129.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
511. **Van Vaerenbergh K, Debaisieux L, De Cabooter N, Declercq C, Desmet K, Franssen K, Maes B, Marissens D, Miller K, Muyldermans G, Sprecher S, Stuyver L, Vaira D, Verhofstede C, Zissis G, Van Ranst M, De Clercq E, Desmyter J, Vandamme AM.** Prevalence of genotypic resistance among antiretroviral drug-naïve HIV-1-infected patients in Belgium. *Antivir Ther* 2001; 6 (1): 63-70.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Prävalenz der HIV-Primärresistenz in Belgien
512. **Vandamme AM, Houyez F, Banhegyi D, Clotet B, De Schrijver G, De Smet KA, Hall WW, Harrigan R, Hellmann N, Hertogs K, Holtzer C, Larder B, Pillay D, Race E, Schmit JC, Schuurman R, Schulse E, Sonnerborg A, Miller V.** Laboratory guidelines for the practical use of HIV drug resistance tests in patient follow-up. *Antivir Ther* 2001; 6 (1): 21-39.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie
513. **Vareldzis BP, Grosset J, De K, I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A.** Drug-resistant tuberculosis: Laboratory issues. World Health Organization recommendations. *Tubercle and Lung Disease* 1994; 75 (1): 1-7.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, nicht mehr aktuelle Übersicht über HIV-assoziierte Tuberkulose
514. **Vazquez-Rosales G, Lerma JGG, Yamamoto S, Switzer WM, Havlir D, Folks TM, Richman DD, Heneine W.** Rapid screening of phenotypic resistance to nevirapine by direct analysis of HIV type 1 reverse transcriptase activity in plasma. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1999; 15 (13): 1191-1200.  
**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie
515. **Vella S.** Antiretroviral drug resistance and HIV/AIDS in the developing world. *J HIV Ther* 2002; 7 (3): 53-55.  
**Kommentar:** Expertenmeinung als Hintergrundinformation zur HIV-Resistenz und deren Bedeutung in Entwicklungsländern
516. **Venturi G, Romano L, Carli T, Corsi P, Pippi L, Valensin PE, Zazzi M.** Divergent distribution of HIV-1 drug-resistant variants on and off antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002; 7 (4): 245-250.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
517. **Verbiest W, Peeters M, Hertogs K.** VirtualPhenotype is concordant with actual phenotype: a retrospective analysis of data from VIRA3001. *Antivir Ther* 2000; 5 (Suppl 3): 62  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Bedeutung des "VirtualPhenotype"; s. auch Cohen et al. (2002)
518. **Vergne L, Malonga-Mouellet G, Mistoul I, Mavoungou R, Mansaray H, Peeters M, Delaporte E.** Resistance to antiretroviral treatment in Gabon: need for implementation of guidelines on antiretroviral therapy use and HIV-1 drug resistance monitoring in developing countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29 (2): 165-168.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur HIV-Resistenz und zu Anwendungsempfehlungen der Resistenztestung in Entwicklungsländern wie Gabun, Epidemiologie

519. **Villahermosa ML, Contreras G, Perez-Alvarez L, Bru F, Medrano L, Delgado E, Colomo C, Thomson M, Najera R.** Evaluation of mixtures of wild-type HIV-1 and HIV-1 with resistance point mutations against reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 1998; 3 (4): 221-227.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung von Resistenz-Mutationen in HIV-1-Subspezies
520. **Vingerhoets J, Bloor S, Michiels L, Scholliers A, Dehertogh P, Van Den Eynde C, De Vroey V, Van Cauwenberge A, de Koning I, Alcorn T, Larder B, Hertogs K.** The accuracy and reproducibility of high-throughput genotypic and phenotypic HIV-1 resistance testing under EN45001 and CLIA Accreditation Labels. *7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Diego, California, 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika von genotypischen und phänotypischen HIV-Resistenztests
521. **Vingerhoets J, Bloor S, Michiels L, Scholliers A, Dehertogh P, Van Den Eynde C, De Vroey V, Van Cauwenberge A, de Koning I, Alcorn T, Larder B, Hertogs K.** The accuracy and reproducibility of high-throughput genotypic and phenotypic HIV-1 resistance testing under EN45001 and CLIA accreditation labels. *Antivir Ther* 1999; 4 (Suppl 1): 53  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika von genotypischen und phänotypischen HIV-Resistenztests, [möglicherweise identisch mit Vingerhoets (2000), aber unterschiedliche Jahreszahl]
522. **Vrettou A, Burke A, Loveday C .** Prevalence of drug resistant genotypes in patients with virological failure in the UK (Abstract). *5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26., 2000 Glasgow, UK*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Prävalenz einer HIV-Resistenz bei Therapieversagen in GB
523. **Wainberg MA, Friedland G.** Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279 (24): 1977-1983.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Public-Health-Aspekten der HIV-Resistenztestung
524. **Walsh JC, Pozniak AL, Nelson MR, Mandalia S, Gazzard BG.** Virologic rebound on HAART in the context of low treatment adherence is associated with a low prevalence of antiretroviral drug resistance. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002; 30 (3): 278-287.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
525. **Walter H, Schmidt B, Korn K.** A quality control trial for HIV-1 drug resistance testing using clinical samples (Poster). *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4-8., 2001 Chicago, Illinois*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Qualitätssicherungsaspekten der genotypischen HIV-Resistenztestung
526. **Walter H, Schmidt B, Korn K, Vandamme A-M, Harrer T, Uberla K.** Rapid, phenotypic HIV-1 drug sensitivity assay for protease and reverse transcriptase inhibitors. *Journal of Clinical Virology* 1999; 13 (1-2): 71-80.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Methodik der phänotypischen HIV-Resistenztestung
527. **Wegner SA, De Vroey V, Van Den Eynde C.** The Antivirogram recombinant virus assay is able to measure phenotypic resistance in low viral load samples of non-subtype B isolates. *Antivir Ther* 2000; 5 (Suppl 3): 61  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zu Testcharakteristika des Antivirogram-Assays zur phänotypischen Resistenztestung

528. **Wegner SA, Larder B, Hertogs K.** Use of a drug resistance sequence database to determine the prevalence of non-subtype B HIV-1 infections in US and European clinical cohorts. *Antivir Ther* 2000; 5 (Suppl 3): 136  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Bedeutung einer Datenbasis mit Gensequenzen von resistenten non-B-HIV-1-Varianten
529. **Wegner SA, Brodine SK, Mascola JR, Tasker SA, Shaffer RA, Starkey MJ, Barile A, Martin GJ, Aronson N, Emmons WW, Stephan K, Bloor S, Vingerhoets J, Hertogs K, Larder B.** Prevalence of genotypic and phenotypic resistance to anti-retroviral drugs in a cohort of therapy-naïve HIV-1 infected US military personnel. *AIDS* 2000; 14 (8): 1009-1015.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Prävalenz der HIV-Primärresistenz
530. **Wegner SA, Wallace M, Aronson N.** Long-term clinical efficacy of resistance testing: results of the CERT trial (Abstract). *XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002, Barcelona, Spain*  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
531. **Wegner SA, Wallace M, Tasker S, et al.** Long-term clinical efficacy of resistance testing: results of the CERT trial (Abstract). XI International HIV Drug Resistance Workshop: Basic Principles and Clinical Implications. *Antivir Ther* 2002; 7: 129  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
532. **Weilandt C, Schüler G, Rockstroh J.** Adhärenz bei der HIV-Therapie aus Sicht der Ärzte und der Patienten. [Adherence to HIV therapy: the point of view of doctors and patients]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2003; 46 (10): 868-74.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
533. **Weinstein MC, Goldie SJ, Cohen C, Losina E, Zhang H, Kimmel AD, Freedberg KA.** Resistance Testing to Guide the Choice of Second-Line Antiretroviral Therapy in HIV: Clinical Impact and Cost-Effectiveness (Abstract). *21st Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, 1999*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur klinischen Wirksamkeit und Kosten-Effektivität einer genotypischen Resistenztestung; s. Weinstein et al. (2001)
534. **Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, Cohen CJ, Baxter JD, Zhang H, Kimmel AD, Freedberg KA.** Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: Clinical impact and cost-effectiveness. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134 (6): 440-450.  
**Kommentar:** s. ausführliche Einzelauswertung
535. **Welles SL, Pitt J, Colgrove R, McIntosh K, Chung PH, Colson A, Lockman S, Fowler MG, Hanson C, Landesman S, Moya J, Rich KC, Zorrilla C, Japour AJ.** HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the Women and Infants Transmission Study. *AIDS* 2000; 14 (3): 263-271.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Mutter/Kind-Übertragung bei HIV-infizierten Schwangeren mit Zidovudin-resistenten HIV-1-Varianten bzw. zum möglichen Zusammenhang zwischen Vorliegen einer HIV-Resistenz und der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Mutter/Kind-Übertragung
536. **Wensing A, Keulen W, Buimer M, Brambilla D, Schuurman R, Boucher C.** Analysis of the worldwide evaluation on HIV-1 genotyping interpretation: ENVA-3 (Abstract). *5th International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, 2001 Scottsdale*  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests

537. **Wensing A; Keulen W; Buimer M; Brambilla D; Schuurman R; Boucher C.** The ENVA-3 world wide evaluation study shows extensive differences in interpretation on HIV-1 genotype analysis (Abstract). *41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2001*, Abstract 1323.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
538. **Wilson JW, Bean P, Robins T, Graziano F, Persing DH.** Comparative evaluation of three human immunodeficiency virus genotyping systems: the HIV-GenotypR method, the HIV PRT GeneChip assay, and the HIV-1 RT line probe assay. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (8): 3022-3028.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests
539. **Wilson JW.** Update on antiretroviral drug resistance testing: combining laboratory technology with patient care. *AIDS Read* 2003; 13 (1): 25-38.  
**Kommentar:** Kurzübersicht als Hintergrundinformation zum klinischen Stellenwert der HIV-Resistenztestung und zu Anwendungsempfehlungen
540. **Wilson JW, Bean P, Holodniy M.** A physician's primer to antiretroviral drug resistance testing. *AIDS Reader* 2000; 10 (8): 469-478.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit zum klinischen Stellenwert der HIV-Resistenztestung
541. **Wodarz D, Nowak MA.** HIV therapy: Managing resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97 (15): 8193-8195.  
**Kommentar:** Kurzübersicht als Hintergrundinformation zu Mechanismen, Veränderungen von immunologischen Parametern und dem möglichen Nutzen einer Impfung als zusätzlicher "Behandlungsmaßnahme" bei HIV-Resistenz
542. **Wolf E, Graebnitz F, Gersbacher E, Buchberger A, Eckerlein B, Wildegger A, Tiller FW, Jaegel-Guedes E, Jaeger H.** Genotypic antiretroviral resistance and clinical outcome: data from a community-based outpatient HIV practice (Abstract). *13th International AIDS Conference, July 9-14, 2000 Durban, South Africa*  
**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zum möglichen therapeutischen Nutzen einer genotypischen Resistenztestung in der Versorgungspraxis in Deutschland
543. **Wolf E, Mauss S, Jäger H (Eds).** Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung. Grundlagen und praktische Anwendung der Kombinationstherapie. *Stuttgart: Thieme. 1999*  
**Kommentar:** allgemeine Literatur zur Diagnostik und Therapie
544. **Wood E, Montaner JS, Yip B, Tyndall MW, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, Hogg RS.** Adherence and plasma HIV RNA responses to highly active antiretroviral therapy among HIV-1 infected injection drug users. *CMAJ* 2003; 169 (7): 656-661.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung der Compliance bei antiretroviraler Therapie
545. **Workman C, Hales G, McKenna P.** CREST - A randomised comparison of 2 resistance test platforms: genotype and virtual phenotype (Abstract). *9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 24-28, 2002*  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
546. **Workowski KA, Levine WC.** Selected topics from the centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *HIV Clinical Trials* 2002; 3 (5): 421-433.  
**Kommentar:** HTA/Leitlinie, keine Auswertung, da nur Einzelaspekte betreffend
547. **World Health Organization.** Monitoring the Emergence of Antiretroviral Resistance. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with Istituto di Sanità and the

International AIDS Society Rome, Italy 10-11 October 2000. *Geneva: WHO*. 2000

**Kommentar:** HTA/Leitlinie, Hintergrundinformation zur Epidemiologie

548. **Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA.** Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288 (2): 222-235.

**Kommentar:** HTA/Leitlinie

549. **Youree BE, D'Aquila RT.** Antiretroviral resistance testing for clinical management. *AIDS Reviews* 2002; 4 (1): 3-12.

**Kommentar:** Übersichtsarbeit zur klinischen Bedeutung der HIV-Resistenztestung und deren Stellenwert in der Versorgungspraxis

550. **Zeitler N, Schmidt B, Korn K, Keulen W, Boucher CA, Beerenwinkel N, Selbig J, Vandamme AM, Winslow DL, Shafer R, Schapiro JM, Boulme R, Schmit JC, Walter H.** Determination of the optimal cut-offs for predicting the phenotype of nine different HIV drug-resistance algorithms (Abstract). *Antivir Ther* 2002; 7 (Suppl): S96

**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests

551. **Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, He Y, Vesanen M, Lewin S, Talal A, Racz P, Perelson AS, Korber BT, Markowitz M, Ho DD.** Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine* 1999; 340 (21): 1605-1613.

**Kommentar:** keine HIV-resistenztestgesteuerte Pharmakotherapie

552. **Zoellner B, Feucht HH, Weitner L, Adam A, Schroeter M, Schaefer P, Laufs R.** Application of HIV-1 genotypic-resistance testing prevents the evolution of further resistance mutations in heavily pretreated patients. *Journal of Clinical Virology* 2001; 21 (1): 37-45.

**Kommentar:** s. Kurzbewertung

553. **Zolopa A.** Resistance and the response to antiretroviral therapy (Abstract). *2nd Frankfurt Symposium on the Clinical Implications of HIV Drug Resistance, 2000*

**Kommentar:** Kongress- oder Posterabstract als Hintergrundinformation zur Bedeutung der HIV-Resistenz auf das Therapieansprechen unter antiretroviraler Therapie

554. **Zolopa AR, Lazzeroni LC, Rinehart A, Kuritzkes D, GUESS Investigators.** Accuracy, precision and consistency of expert HIV-1 genotype interpretation: an international comparison (The GUESS study) (Abstract). *Antivir Ther* 2002; 7 (Suppl): S97-S98.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Testgütecharakteristika bei genotypischen Resistenztests

555. **Zolopa AR, Shafer RW, Warford A, Montoya JG, Hsu P, Katzenstein D, Merigan TC, Efron B.** HIV-1 genotypic resistance patterns predict response to saquinavir-ritonavir therapy in patients in whom previous protease inhibitor therapy had failed. *Ann Intern Med* 1999; 131 (11): 813-821.

**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Bedeutung einer HIV-Resistenz für das Therapieansprechen unter Saquinavir in Kombination mit Ritonavir

### 13.3 Übersicht über verschickte Literatur (einschließl. Versendedatum)

#### a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen

	<b>Übersichtsarbeiten/Primärstudien</b>
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Miller V:</b> HIV-Resistenztestung in der Praxis. Theoretische Aspekte und klinische Relevanz. <i>Klinikarzt</i> 1999; 11:320-324
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Gröschel B, Spielhofen A, Stürmer M, Cinatl J, Doerr HW:</b> Diagnostik der Resistenz bei der AIDS-Therapie. Abklärung viraler und zellulärer Faktoren. <i>Dtsch Med Wochenschr</i> 2001; 126:1249-1254
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Torre D, Tambini R:</b> Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: a meta-analysis study. <i>HIV Clin Trials</i> 2002; 3:1-8
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Wilson JW:</b> Update on antiretroviral drug resistance testing: combining laboratory technology with patient care. <i>AIDS Read</i> 2003; 13:25-38
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Shafer RW:</b> Assays for Antiretroviral Resistance. <i>HIV InSite</i> ; 2002 (< <a href="http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp?page=kb-02-02-03">http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp?page=kb-02-02-03</a> >)
	<b>HIV-Resistenzprüfung: phänotypische Tests</b>
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, Nadler J, Verbiest W, Hertogs K, Ames M, Rinehart AR, Graham NM; VIRA3001 Study Team.</b> A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. <i>AIDS</i> 8-3-2002; 16 (4): 579-588
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Melnick D, Rosenthal J, and Cameron M.</b> Impact of phenotypic antiretroviral drug resistance testing on the response to salvage antiretroviral therapy (ART) in heavily experienced patients (Abstract). <i>7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2, 2000</i>
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Meynard, J.-L., Vray, M., Morand-Joubert, L., Race, E., Descamps, D., Peytavin, G., Matheron, S., Lamotte, C., Guiramand, S., Costagliola, D., Brun-Vezinet, F., Clavel, F., and Girard, P.-M.</b> Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: A randomized trial. <i>AIDS</i> 29-3-2002; 16 (5): 727-736
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Mazotta F, Lo Caputo S, Torti C, Tinelli C, Pienotti P, Castelli F, Lazzarin A, Angarano G, Macerati R, Gianotti N, Ladina N, Quiros-Roldan E, Rinehart AR, Carosi G., Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPheRex) Group of the Italian Management Standardizzato di Terapia Antiretrovirale (MASTER) Cohort:</b> Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di resistenza (GenPheRex) trial. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2003; 32 (3): 268-280
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Haubrich R, Keiser P, Kemper C, et al. CCTG 575:</b> A randomized, prospective study of phenotype testing versus standard of care for patients failing antiretroviral therapy. <i>Antiviral Ther</i> 2001;6(Suppl 1), p 63, Abstract 80

verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>M. J. Perez-Elias, I. Garcia-Arata, V. Muñoz, I. Santos, J. Sanz, V. Abaira, A. Moreno, J. R. Arribas, J. González, A. Antela, F. Drona, M. Pumares, P. Martí-Belda, S. Moreno for the Realvirfen Study Group:</b> A Randomized, Prospective Study of Phenotype (P) versus Virtual Phenotype (VirtualP) Testing for Patients Failing Antiretroviral Therapy (ART). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002, Seattle, USA. Abstract 586-T
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Wegner SA, Wallace M, Aronson N, Blazes D, Tamminga C, Fraser S, Dolan M, Stephan K, Jagodzinski L (2002):</b> Long-term clinical efficacy of resistance testing: results of the CERT trial. XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain, Abstract ThOrB1389
verschickt zur 65. Sitzung am 25.09.2003	<b>Blanco JL, Valdecillos G, Arroyo JR, De Lazari E, Guelar A, Domingo P, Knobel H, Gatell JM (2002):</b> A prospective randomized study on the usefulness of genotypic resistance tests versus real phenotypic resistance tests in heavily pretreated patients with virological failure (VIHRES study) XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain, Abstract TuPeB4624
	<b>HIV-Resistenzprüfung-genotypische Tests</b>
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, Mannheimer SB, Thompson MA, Abrams DI, Brizz BJ, Ioannidis JP, Merigan TC.</b> A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. <i>AIDS</i> 2000; 14 (9): F83-F93.
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Birch, C., Middleton, T., Hales, G., Cooper, D., Law, M., Crowe, S., Hoy, J., and Emery, S.</b> Limited evolution of HIV antiretroviral drug resistance-associated mutations during the performance of drug resistance testing. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i> 2003; 32 (1): 57-61.
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Chaix C, Grenier-Sennelier C, Clevenbergh P, Durant J, Schapiro JM, Dellamonica P, and Durand-Zaleski I.</b> Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes &amp; Human Retrovirology</i> 2000; 24 (3): 227-231.
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, Di Giambenedetto S, Cauda R, and De Luca A.</b> Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). <i>AIDS</i> 2002; 16 (3): 369-379.
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, del Giudice P, Mondain V, Montagne N, Schapiro JM, Boucher CA, and Dellamonica P.</b> Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. <i>Antiviral Therapy</i> 2000; 5 (1): 65-70.

zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Clevenbergh, P., Garraffo, R., Durant, J., and Dellamonica, P.</b> PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. <i>AIDS</i> 2002; 16 (17): 2311-2315.
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Cohen, N. J., Oram, R., Elsen, C., and Englund, J. A.</b> Response to changes in antiretroviral therapy after genotyping in human immunodeficiency virus-infected children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2002; 21 (7): 647-653.
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, Boucher CA, Schapiro JM, and Dellamonica P.</b> Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. [see comments.] [erratum appears in <i>Lancet</i> 1999 Sep 25;354(9184):1128.]. <i>Lancet</i> 1999; 353 (9171): 2195-2199.
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, and Dellamonica P.</b> Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. <i>AIDS</i> 2000; 14 (10): 1333-1339
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Tural C, Ruiz L, and Holtzer C.</b> Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice - the "HAVANA" trial (Congress presentation). <i>3rd European Symposium on the Clinical Implications of HIV Drug Resistance, February, 23-25., 2001 Frankfurt a.M., Germany</i>
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Weinstein, M. C., Goldie, S. J., Losina, E., Cohen, C. J., Baxter, J. D., Zhang, H., Kimmel, A. D., and Freedberg, K. A.</b> Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: Clinical impact and cost-effectiveness. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2001; 134 (6): 440-450.
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Zoellner, B., Feucht, H. H., Weitner, L., Adam, A., Schroeter, M., Schaefer, P., and Laufs, R.</b> Application of HIV-1 genotypic-resistance testing prevents the evolution of further resistance mutations in heavily pretreated patients. <i>Journal of Clinical Virology</i> 2001; 21 (1): 37-45.
	<b>Zusätzliche Literatur- Abstracts</b>
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Bossi P, Peytavin G, Delaugerre C et al.:</b> GenoPhar: an open prospective study of plasmatic drug measurements (PDM) associated with genotypic resistance testing (GRT) in patients failing antiretroviral therapy. Abstract WeOrB1264  XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Emery S, Birch C, Crowe S et al.:</b> CREST - A randomised comparison of two resistance test platforms: genotype and genotype plus VirtualPhenotype[™]: interim results. <i>Antiviral Therapy</i> 2002; 7:S116, Abstract #140 XI International HIV Drug Resistance Workshop: Basic Principles and  Clinical Implications, July 2-5, 2002

zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Emery S, Hales G, Birch C et al.:</b> CREST - A randomised comparison of genotype and genotype plus Virtual Phenotype (VircoGen II). 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 10-12, 2003, Abstract #592
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Workman C, Hales G, McKenna P et al.:</b> CREST - A randomised comparison of 2 resistance test platforms: genotype and virtual phenotype. 9th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, February 24-28, 2002, Abstract #587-T
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Loveday C, Dunn DT, Green H et al.:</b> A randomized controlled trial of phenotypic resistance testing in addition to genotypic resistance testing: the ERA trial. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 13-16, 2003, Abstract #10
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Loveday C, Dunn DT, Green H et al.:</b> A 1-year randomized controlled trial of genotypic versus genotypic plus phenotypic resistance testing to guide antiretroviral therapy (the ERA trial). Antiviral Therapy 2003; 8:S165, Abstract #149 XII International HIV Drug Resistance Workshop: Basic Principles and Clinical Implications, June 10-14, 2003
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Perez-Elias MJ, Garcia-Arata K, Moreno S et al.:</b> Baseline testing information given by a real phenotype (real Ph) or a virtual phenotype (virtual Ph) test in a randomised study (Realvirfen study): influence in final outcome. Antiviral Therapy 2002; 7:S89, Abstract #109 XI International HIV Drug Resistance Workshop, July 2-5, 2002
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Wegner S, Wallace M, Tasker S et al.:</b> Long-term clinical efficacy resistance testing: results of the CERT trial. Antiviral Therapy 2002;7:S129, Abstract #158
zur 66. Sitzung verschickt am 30.10.2003	<b>Tesiorowski A, Harris M, Wood R, et al.:</b> A comparative trial of virtual phenotypes (Virco) vs. virtual phenotypes plus phenotype resistance testing in salvage therapy. Abstract #580 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 8 - 11, 2001

### b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte

zur 61. Sitzung verschickt am 27.05.2003	<b>Corzillius M, Mühlberger N, Scrocinski G, Peeters J, Siebert U, Jäger H, Wasem J.</b> Wertigkeit des Einsatzes der genotypischen und phänotypischen HIV-Resistenzbestimmung im Rahmen der Behandlung von HIV-infizierten Patienten. Köln: DAHTA@DIMDI.2003
---	--

**c) Gutachten und Stellungnahmen**

verschickt zur 60. Sitzung	Arbeitskreis AIDS niedergelassener Ärzte
verschickt zur 60. Sitzung	Berufsverband Deutscher Laborärzte e.V. ( Dr. Berg)
verschickt zur 60. Sitzung	DAIG- Deutsche AIDS Gesellschaft e.V. (Prof. Brockmeyer)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) <i>schließt sich der Stellungnahme an</i></li> <li>- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV) <i>schließt sich der Stellungnahme an</i></li> </ul>
verschickt zur 60. Sitzung	Deutsche AIDS-Hilfe e.V. (DAH) Netzwerk der Therapieaktivisten
verschickt zur 60. Sitzung	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ) (Dr. Knechten)
verschickt zur 60. Sitzung	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) (Prof. Frosch)
verschickt zur 60. Sitzung	Gesellschaft für Virologie (GfV) Nationales Referenzzentrum für Retroviren (Prof. Fleckenstein), Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Erlangen
verschickt zur 60. Sitzung	Verband der Laborärzte e.V. (VDL) (Prof. Braun)
verschickt zur 60. Sitzung	Visible Genetics
verschickt zur 60. Sitzung	Vivantes, Netzwerk für Gesundheit GmbH (PD Dr. Arastéh)
verschickt zur 60. Sitzung	MDK Hessen vom Mai 2001, Grundsatzstellungnahme HIV-Resistenz (Dr. M. Schepping)
am 24.04.2003	

### 13.4 Ergebnis der Auswertung der Leitlinien zur HIV-Resistenztestung

#### Grad der Empfehlung, der in Leitlinien ausgesprochen wird:

- A = dringlich ("strong"), sollte immer angeboten werden  
 B = mittelgradig dringlich ("moderate"), sollte normalerweise ("usually") angeboten werden  
 C = optional  
 D = sollte im allgemeinen ("usually") nicht angeboten werden  
 E = sollte nie angeboten werden.

#### Evidenzgrad der Empfehlung (Oxford Centre for Evidence-based Medicine // BUB)

- Mindest. eine randomisierte Studie mit klinischen Endpunkten: I // I
- Klinische Studien mit Labor-/ Surrogatendpunkten: II // I
- Expertenmeinung: III // III

#### HIV-Resistenztestung: Zitierte Studien - Evidenzgrad (gem. BUB-Einteilung)

	Zitierte Studie	Evidenzgrad
1	Cingolani et al. (ARGENTA) RCT, GRT+Exp. vs. SOC+Exp	I
2	Durant et al. (VIRADAPT) RCT, GRT vs. SOC	I
3	Baxter et al. (GART) RCT, GRT+Exp. vs. SOC	I
4	Tural et al. (HAVANA) RCT, GRT±Exp. vs. SOC+Exp.	I
5	Cohen et al. (VIRA3001) RCT, PRT vs. SOC	I
6	Meynard et al. (NARVAL) RCT, GRT vs. PRT vs. SOC	I
7	Melnick et al. "RCT", PRT vs. SOC	I (Abstr.)
8	Haubrich et al. (CCTG 575) RCT, PRT vs. SOC	I (Abstr.)
9	Wegner et al. (CERT) RCT, GRT vs. PRT vs SOC	I (Abstr.)
10	Mazzotta et al. (GenPheRex) RCT, PRT+Exp vs. virtPRT+Exp.	I
11	Loveday et al. (ERA) RCT, GRT vs. GRT+PRT	I (Abstr.)
12	Blanco et al. (VIHRES) RCT: GRT vs. PRT	I (Abstr.)
13	Perez-Elias et al. RCT: PRT vs. virtPRT	I (Abstr.)
14	Little et al. (Studie zur Prävalenz der "Primärresistenz" in Großbritannien)	
15	Weinstein et al. (gesundheitsökonomische Studie; Basis: VIRADAPT- und GART-Studie)	

**In den Leitlinien zur HIV-Resistenzbestimmung verwendete Begriffsdefinitionen:**

**Therapieversagen**

z. B.

- Senkung der Viruslast nicht unter Nachweisgrenze (400/50 Kopien/ml) nach 24/48 Wochen

oder

- (wiederholt) erneuter Anstieg über die Nachweisgrenze

**Suboptimales Ansprechen nach Therapiebeginn**

z.B.

- Senkung der Viruslast um weniger als  $1\log_{10}$  nach 4 Wochen

oder

- keine Senkung unter Nachweisgrenze nach 8-12 Wochen (Int AIDS Soc Panel)

**Tabellarische Übersicht über die Auswertung der Leitlinien, Richtlinien und Guidelines  
HIV-Resistenztestung (Erwachsene, Schwangere, Jugendliche)**

Leit-, Richtlinien Guidelines	Jahr	Genotyp Phänotyp	Therapie- Versagen	"Primärresistenz" (vor Ersttherapie)			Therapie- Pause	VL <500/1.000 Kopien/ml	Studien	
			Subopt. Ther.	PEP	ak. HIV	chron. HIV			zitiert	Evidenz (BUB)
CDC: Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection dito: WHO	2003	G = P	A I	./.	A/B III (Tab./Text) [Pv ≥5% = kost.-eff. (10, 11)]	C III	D III	DIII <1.000 K/ml	1-9 (14, 15)	I (?)
			B III							
Int AIDS Soc -USA Panel	2003	G = P	empf.	empf. dito: WHO	empf. innert 12 Mo	empf. innert ≥24 Mo, wenn Pv ≥5%	nicht empf.	nicht empf. <500 - 1.000 K/ml	1-6, 8	I
			empf.							
EuroGuidelines Group for HIV Resistance ("Evidenz A>B>C" "Empfehlung 1>2>3")	2001	G = P	empf. ("A1")	empf. nur bei Index! "B1"	empf. "B1" bei V.a.Primär- Resistenz, sonst:"C2"	empf. "B2" bei V.a.Primär- Resistenz	nicht empf.	<1.000 K/ml	2, 3, 5A, 6A, 7A	I (I)
			./.							
British HIV Ass [2003: Draft]	2001	G = P	A I	empf. nur bei Index! (A III)	empf. (A III)	C III ("consider")	./.	D III <1.000 K/ml	1(A)-6 (14)	I (?)
	2003	G > P	C III [Draft: A I]							

### HIV-Resistenztestung (Erwachsene, Schwangere, Jugendliche)

Leit-, Richtlinien Guidelines	Jahr	Genotyp Phänotyp	Therapie- Versagen	"Primärresistenz" (vor Ersttherapie)			Therapie- Pause	VL <500/1.000 Kopien/ml	Studien	
			Subopt. Ther.	PEP	ak. HIV	chron. HIV			zitiert	Evidenz (BUB)
Deutsch-Österr. Empfehlungen	2002  (Kind: 2001)	G = P  (evtl. G+P n. Vielfach-Ther)	A II	C III Res bei Index- Patient bekannt	C III	C III	D III	./.	1 - 6	I
			A II		B III V.a.Prim.- Res.	B III V.a.Prim.- Res.				
Schweden (Med Products Agency und Swed Ref Group Antiviral Ther	2003	G und/oder P	B II	./.	empf. (D III)	empf. (D III)	nicht empf.	nicht empf. <500- 1.000 K/ml	2 → IAS → EuroGuide- lines Group	I syst. Rev
			./.							
Niederlande	1999 001	G = P(+E)	empf.	./.	empf.	./.	./.	./.	2	I
			./.							
Spanien ("Evidenz A=RCT, B=Kohorte-/Fall- Kontroll, C=Expert) "Empfehlung 1>2>3"	2001	G = P	empf. (B)	empf. (A2) bei bek. Index	empf. (A1)	./.	./.	./.	1-6 8	I (I)
			./.							

### HIV-Resistenz (Mutter / Kind bzw. Transmissionsprophylaxe)

Leit-, Richtlinien Guidelines	Jahr	Genotyp Phänotyp	Mutter	Kind	VL <500-1.000 Kopien/ml	Begründung / Studien	
						zitiert	Evidenz
CDC: Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, dito: WHO	2003	G = P	<b>empf.</b> bei VL-Nachweis ungeachtet (±) Therapie-Status	? ggf. n. Expertenrat	<b>D III</b> (<1.000 K/ml)	→ IAS und EuroGuidelines Group	
CDC: MMWR	2002	G = P	? ggf. bei der Mutter bekannte Resistenzen berücksichtigen ("taking into account resistance patterns")		./.		
Int AIDS Soc-USA Panel (IAS)	2003	G = P	<b>empf.</b> bei VL-Nachweis ± Ther.-Status	<b>empf.</b> wenn VL-Nachweis bei Mutter	<b>nicht empf.</b> (<500-1.000 K/ml)	1 - 6, 8	I
EuroGuidelines Group ("Evidenz A>B>C" "Empfehlung 1>2>3") dito PENTA	2001 2002	G = P	<b>empf.</b> "B1", falls VL nachweisbar	<b>empf.</b> "B1-2", falls VL bei Mutter, n. Prüfung anderer Ursachen	<b>nicht empf.</b> (<1.000 K/ml)	2, 3, 5A, 6A, 7A	I (I)
European Consensus	2002	G = P	<b>empf.</b> wenn vorbeh.	./.	./.	u.a. → EuroGuidelines Group	

### HIV-Resistenz (Mutter / Kind bzw. Transmissionsprophylaxe)

Leit-, Richtlinien Guidelines	Jahr	Genotyp Phänotyp	Mutter	Kind	VL <500-1.000 Kopien/ml	Begründung / Studien	
						zitiert	Evidenz
<b>Deutsch-Österr. Empfehlungen</b>	<b>2002</b> 2001 (Kinder)	G = P	<b>empf.</b> -ZDV-Resistenz? -VL+ /Proph.Ende -4-6 Wo n. NVP	<b>empf.</b> wie Erw.	./.	1 - 6	I
<b>British HIV Ass [Draft]</b>	<b>2001</b>  ->2003	G = P  G > P	<b>empf.</b>	<b>empf.</b> -VL + bei Mutter unter Therapie - Ther.-Versagen bei Kind -	<b>nicht empf.</b> (<1.000 K/ml)	1(A) - 6, 14	I
<b>Schweden</b>	<b>2003</b>	G = P	<b>empf.</b> (D III) unbehandelt oder VL-Nachweis unter/nach Ther.	./.	<b>nicht empf</b> (<500-1.000 K/ml)	2 (I) → IAS und EuroGuidelines Group	
<b>Spanien</b>	<b>2001</b>	G = P	<b>empf.</b> "A1"	./.	./.	./.	

### HIV-Resistenztestung (Kinder)

Leit-,Richtlinien Guidelines	Jahr	Genotyp Phänotyp	Indikation	"Hinweise"
<b>NPHRC, HRSA, NIH</b> Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV-infection	2001	G = P	Keine Empfehlungen möglich, da keine Studien bei Kindern. <b>Vor Ther.: "CIII"</b> ("may be considered") bei Verd. a. Transmission resistenter Viren	Durant et al (VIRADAPT)
<b>British HIV Ass</b> Guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy [Draft]	2001  2003	G = P  [G > P]	<b>empfohlen</b> bei Therapieversagen	→ Int AIDS Soc-USA Panel (2000) EuroGuidelines Group for HIV-1 Resistance (2001)
<b>Deutsch-Österr. Empfehlungen (Kinder)</b>	2001	G = P	<b>empf.</b> <b>"spätestens vor 3. Therapieumstellung"</b>	"Keine Studien bei Kindern" → Nat. Referenzzentrum für Retroviren

NPHRC, HRSA, NIH: The Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children convened by the National Pediatric and Family HIV Resource Center (NPHRC), The Health Resources and Services Administration (HRSA), and The National Institutes of Health (NIH)

## 13.5 Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

nannten zweiten Generation seit langem die Frage gestellt, ob nicht weiterer Handlungsbedarf für die zuständigen Behörden bzw. Institutionen geboten ist. Entsprechende mögliche Maßnahmen können sich im Hinblick auf eine effektive europäische Pharmakovigilanz dann allerdings nicht nur auf die deutsche Bundesoberbehörde beschränken, sondern müssen auf EU-Ebene (beispielsweise EMEA, CPMP) stattfinden und anschließend national umgesetzt werden. – In diesem Kontext begrüßt die AkdÄ die kürzlich bekannt gemachte ausführliche Bewertung des differenziellen thromboembolischen Risikos der verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva durch die europäische Behörde. Der ausführliche deutsche Text einschließlich einer Information für Anwenderinnen ist auf der Homepage der AkdÄ unter <http://www.akdae.de> abrufbar.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz <http://www.akdae.de> abrufen.

#### Literatur

1. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE: Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131–134.
2. Dnife JO: The third generation pill controversy („continued“). *BMJ* 2001; 323: 119–120.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 18, Fax: -5 39, E-Mail: [akdae@t-online.de](mailto:akdae@t-online.de), Internet: [www.akdae.de](http://www.akdae.de) □

### KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

#### Bekanntmachungen

## Bekanntmachung weiterer Beratungsthemen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

vom 27. September 2001

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zulasten der GKV angewendet werden darf. Gemäß Nr. 5 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) veröffentlicht der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 27. September 2001 werden folgende weitere Themen indikationsbezogen beraten (in alphabetischer Reihenfolge):

1. Apheresen
2. Atlaschirurgie nach Arlen
3. HIV-Resistenzbestimmung
4. Ganzkörper-Hyperthermie  
Regionale Tiefenhyperthermie  
Oberflächen-Hyperthermie  
Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie  
Hyperthermie im Rahmen der Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne
5. Nicht medikamentöse, lokale Behandlung der benignen Prostat-Hyperplasie (z. B. VLAP, ILC, LITT, Hyperthermie, NE-TUMT, HE-TUMT, TUNA, HIFU, TULIP)
6. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung sowie Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie von Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges des Ausschusses innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Postfach 41 05 40, 50865 Köln, Telefon: 02 21/40 05-3 28.

Köln, den 27. September 2001

Bundesausschuss der  
Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende  
Jung

### Therapie-Symposium 2001

der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen  
und der Landesärztekammer Hessen

**Termin:** Mittwoch, 28. November 2001, 15.00 bis 18.45 Uhr  
**Tagungsort:** Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt, Großer Saal 1. OG  
**Teilnahmegebühr:** Kostenlos (als Fortbildungsveranstaltung anerkannt)  
**Wissenschaftliche Leitung:** Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen  
Prof. Dr. med. R. Lasek

**Auskunft und Organisation:** Dr. med. H. Herholz  
Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt, Telefon: 0 69/7 95 02-5 55, Fax: 7 95 02-5 56  
J. D. Tiaden, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, -5 25, Fax: 40 04-5 39 □

## 13.6 Fragenkatalog

### **Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“**

27.09.2001

#### **Erläuterung zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur geno- und phänotypischen Resistenzprüfung der HIV-Infektion**

Der Bundesausschuss überprüft ärztliche Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB im Bezug auf ihren Nutzen, ihre medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit. Zur Strukturierung der Stellungnahmen hat der Ausschuss den beigefügten Fragenkatalog verabschiedet, der deshalb Ihrer Beantwortung zugrunde zu legen ist.

Sollten wichtige Aspekte der Resistenzprüfung Ihrer Meinung nach in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir Sie, diese zusätzlich zu erläutern.

**Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme, indem Sie Ihre Antworten auf unsere Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensusergebnisse, Leitlinien) belegen.**

**Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wiss. Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Methode maßgeblich sind.**

**Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte – soweit möglich – in Kopie bei.**

### Fragenkatalog zur geno- und phänotypischen Resistenzprüfung der HIV-Infektion

0. Auf welchen konkreten Test beziehen Sie sich in der Beantwortung der folgenden Fragen?

#### Fragen zum diagnostischen Nutzen

1. Wie ist die HIV-Resistenzprüfung hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei der HIV-Infektion zu bewerten?
2. In welchen klinischen Situationen wird die HIV-Resistenzprüfung zur Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen eingesetzt (z.B. Einleitung einer Ersttherapie, Therapiewechsel bei primärem Therapieversagen, bei multiplen Therapieversagen)?
3. Wie ist die (additive) diagnostische Wertigkeit der HIV-Resistenzprüfung (u.a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert) im Vergleich zu anderen Methoden bei der HIV-Infektion in den genannten Entscheidungssituationen?
4. Werden andere diagnostische Methoden hierdurch überflüssig?
5. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen?
6. Wie verläuft die Erkrankung ohne Einsatz der HIV-Resistenzprüfung?
7. Nennen Sie die prioritären Ziele für die Behandlung der HIV-Infektion.
8. Für welche dieser prioritären Ziele hat die mit der HIV-Resistenzprüfung gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz? Wie ist die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie bzw. -umstellung gesichert?
9. Gibt es Studien, die belegen, dass die HIV-Resistenzprüfung bei bestimmten Therapien ein sicheres Instrument zur prospektiven Beurteilung des angestrebten klinischen Therapieerfolges (z.B. Überlebenszeitverlängerung) ist (i.S. eines validen Surrogatparameters)?
10. Welche unmittelbaren und mittelbaren Risiken (u.a. durch falsch positive Befunde) sind mit der Anwendung der HIV-Resistenzprüfung verbunden?
11. Wurden therapierelevante Schwellenwerte definiert?

#### Ergänzende Fragen zur Anwendung

12. Gibt es ggf. verschiedene Verfahren/Geräte und welches ist als optimal anzusehen?
13. Welche apparativen Anforderungen sind einzuhalten und wie sind diese belegt?
14. Welche Untersuchungsfrequenzen sind vor, während und nach einer Therapie erforderlich?

15. Welche Qualifikationen sind für die Leistungserbringung erforderlich?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

16. Welche Methoden stehen zur Diagnostik und Behandlung der HIV-Infektionen zur Verfügung?

17. Ist angesichts der diagnostischen Alternativen die HIV-Resistenzprüfung erforderlich und wenn ja, warum?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

18. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der HIV-Infektionen in Deutschland? Gibt es einen Trend?

19. Wie hoch sind die Kosten der Diagnostik eines Patienten mit der HIV-Resistenzprüfung, ggf. in Abhängigkeit von der apparativen Ausstattung und Auslastung des Leistungserbringers (je Anwendung / je Therapiebegleitung / je Kalenderjahr)?

20. Wie hoch sind die Kosten der HIV-Resistenzprüfung im Vergleich zu etablierten Methoden?

21. Welche zusätzlichen Kosten entstehen bzw. welche Kosten werden durch eine auf der Basis der HIV-Resistenzprüfung eingeleitete Therapie im Vergleich zum bisherigen Vorgehen vermieden?

22. Welche Kosten entstehen durch falsch positive Befunde?

Ergänzungen

23. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

**Bitte belegen Sie jede Antwort  
durch Angabe von Quellen (z.B. Studien, wiss. Literatur).**

**13.7 Liste der Stellungnahmen**

<b>Nr</b>	<b>Institution</b>	<b>Datum der Stellungnahme</b>
1.	Arbeitskreis AIDS niedergelassener Ärzte, Berlin	24.11.2001
2.	Berufsverband Deutscher Laborärzte e.V. Herr Dr. Berg, Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Berlin	28.11.2001
3.	DAIG – Deutsche AIDS Gesellschaft e.V. Herr Prof. Dr. Brockmeyer, Bochum  Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) <i>schließt sich der Stellungnahme an</i>  Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV) <i>schließt sich der Stellungnahme an</i>	14.12.2001
4.	Deutsche AIDS-Hilfe e.V. (DAH) Netzwerk der Therapieaktivisten Herr Armin Schafberger, Herr Bernd Vielhaber, Frau Hannelore Knittel, Berlin	29.11.2001
5.	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ) Herr Dr. Knechten, Aachen	18.12.2001
6.	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) Herr Prof. Dr. Frosch; Frau Dr. von Maltzahn, Würzburg <i>Beruft sich auf Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie (GfV)</i>	03.12.2001
7.	Gesellschaft für Virologie (GfV) Nationales Referenzzentrum für Retroviren, Herr Prof. Fleckenstein, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Erlangen	27.11.2001
8.	Verband der Laborärzte (VDL) e.V. Herr Prof. Dr. Braun, Stuttgart	30.11.2001
9.	Visible Genetics Herr H. Kirzinger, Pfaffenhofen	06.12.2001
10.	Vivantes, Netzwerk für Gesundheit GmbH, Herr Dr. Arastéh, Berlin	27.11.2001

**13.8 Synopsis der Stellungnahmen**

<b>Fragen</b>	<b>Antworten</b>	<b>Institution</b>
0. Bezug auf konkreten Test zur HIV-Resistenzprüfung	genotypische Resistenztestung: Nachweis resistenzorientierter Mutationen in bestimmten HIV-Genombereichen phänotypische Resistenztestung: Bestimmung des Viruswachstums bei Zugabe unterschiedlicher Medikamentenkonzentrationen	DAIG, GfV/NRZRV,
	HIV-Genotypisierungstests "TruGene-HIV-1" der Firma Visible Genetics bzw. "VIROSEQ HIV-1" der Firma Applied Biosystems	DAGNÄ, AK AIDS B, VisGen
	ViroLogic-Resistenztestung	AK AIDS B
1. Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der HIV-Resistenzprüfung	TruGene-HIV-1-Assay: Zuverlässigkeitsstudien: über 98% Übereinstimmung der Ergebnisse; geringe Störanfälligkeit des Tests selbstentwickelte Assays: anfangs Probleme bei der Erkennung von Minorvarianten phänotypische Resistenztestung: Assays der Fa. Virco bzw. der Fa. ViroLogic sowie Verfahren von nationalen Referenzlabors: gute Reproduzierbarkeit	DAIG
	Reliabilität, Validität und Variabilität wurden mehrfach getestet	DAGNÄ, GfV/NRZRV, VDL
	Verweis auf Herstellerangaben sowie Ringversuche (Angabe von Abstracts)	DAH, GfV/NRZRV
	Variabilität bei genotypischen Tests: 4-12%, bei ddI (8-17%) und d4T (12,5-24%) höher; Diskrepanzen bei der Bewertung resistenzassoziierter Mutationen	GfV/NRZRV, VDL
	hohe Zuverlässigkeit, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit (98-100%ige Genauigkeit, 100%ige Reproduzierbarkeit)	BDL

	<p>Phänotypisierung hat in vielen Studien schlechter abgeschnitten als Genotypisierung</p> <p>Interpretation der Mutationsmuster bei Genotypisierung: durch Interpretationsalgorithmen bessere therapierelevante Vorhersagen</p> <p>"Home-brew"-Verfahren erbringen weniger korrekte Ergebnisse und benötigen mehr Zeit für den Ergebnisbericht, außerdem unterliegen sie keiner externen Qualitätssicherung</p>	VisGen
2. Klinischer Einsatz der HIV-Resistenzprüfung (z.B. Einleitung einer Ersttherapie; Therapieumstellung bei primärem Therapieversagen, bei multiplen Therapieversagen)	bei Therapieumstellungen wegen (ersten und weiteren) Therapieversagens	DAIG, DAGNÄ, AK AIDS B, DAH, GfV/NRZRV, VDL, Ar
	bei therapienaiven Patienten mit frischer HIV-Infektion empfohlen [ggf. sinnvoll; Übertragung von resistenten Isolaten mit Frequenz von 5 – 10% ]	DAIG, [DAGNÄ, AK AIDS B, DAH, GfV/NRZRV, VDL, Ar]
	bei HIV-positiven Schwangeren vor Durchführung einer Postexpositionsprophylaxe, falls logistisch möglich [beim Indexpatienten]	DAIG, DAGNÄ, DAH, Ar
	zu erwägen bei Patienten mit chronischer (> 2 Jahre bestehender) HIV-Infektion, wenn Ansteckung durch langfristig vorbehandelte Person erfolgte	DAIG
3. Diagnostische Wertigkeit der HIV-Resistenzprüfung (u.a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert)	Sensitivität und Spezifität schwer zu definieren	DAIG
	Genotypische Resistenztestung: Sensitivitätsgrenze von 500 – 1.000 Kopien/ml	DAGNÄ
	nur HIV-Resistenztestung detektiert Therapieversagen	GfV/NRZRV, DAH, BDL, VDL
4. Ersatz anderer diagnostischer Methoden durch HIV-Resistenzprüfung	nein	DAIG, DAGNÄ, AK AIDS B, DAH, GfV/NRZRV, BDL

5. Diagnostische Wertigkeit der HIV-Resistenzprüfung bei unterschiedlichen Patientengruppen	gegeben bei jeder Therapieumstellung wegen Therapieversagen	DAIG
	gegeben bei therapienaiven Patienten je nach regionaler Transmissionsrate resistenter HIV-Stämme	DAIG, DAH
	für jede der unter 2. genannten Patientengruppen besteht diagnostische Wertigkeit	DAGNÄ
	Unterschied in diagnostischer Wertigkeit zwischen unbehandelten Patienten und Patienten mit Anstieg der Viruslast unter Therapie	BDL
	Abnahme der therapeutischen Wertigkeit mit Anzahl der Therapieversagen, Kreuzresistenzen	AK AIDS B, DAH, GfV/NRZRV, VDL
6. Verlauf der Erkrankung ohne HIV-Resistenzprüfung	höhere Viruslast; Therapieversagen tritt schneller ein	DAIG, DAGNÄ, Ar
	um 9 Monate verringerte Lebenserwartung	DAGNÄ
	deutlich schlechtere Therapieergebnisse	AK AIDS B
	keine optimale Auswahl und Anwendung antiretroviraler Substanzen; es kann nicht möglichst lange eine Auswahl von weiteren Medikamenten auf Reserve gehalten werden	DAH, BDL
7. Prioritäre Ziele für Behandlung der HIV-Infektion	(maximale) Absenkung der Viruslast, unter Nachweisgrenze Normalisierung der CD4-Zellzahl und der CD4/CD8-Ratio	DAIG, DAGNÄ, GfV/NRZRV, BDL, VDL
	Verlängerung der krankheitsfreien und Gesamt-Überlebenszeit	DAIG, DAGNÄ, AK AIDS B, DAH
	Verbesserung der Lebensqualität	DAIG, DAGNÄ, AK AIDS B, DAH, BDL
	Vermeidung opportunistischer Infektionen und Begleiterkrankungen	DAGNÄ, VDL
	Senkung der Infektiosität	DAIG, DAH

	Verbesserung der Therapieadhärenz durch geringeres Nebenwirkungsspektrum und einfachere Handhabung der der Behandlung	DAGNÄ, GfV/NRZRV, [VDL]
8. Unmittelbare therapeutische Konsequenz für prioritäre Ziele durch HIV-Resistenzprüfung; Belege für Wirksamkeit der hieraus unmittelbar	therapeutische Konsequenz: wirksame Medikation entsprechend Resistenzmuster mit Ausschluss von nicht (mehr) wirksamen Substanzen, auch bei weit fortgeschrittener Erkrankung	DAIG, DAH
	therapeutische Konsequenz ergibt sich für alle der unter 7. genannten Therapieziele	DAGNÄ, DAH, GfV/NRZRV
	optimale Suppression der Virusreplikation	AK AIDS B, BDL, VDL

## 13.9 Standardisierte Auswertungsbögen

### a) Detaillierte Einzelauswertungen

<b>Quelle</b>	
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	
<b>Evidenz-einstufung</b> gem. BUB-Richtlinien	
<b>Fragestellung / Indikation</b>	
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	
<b>Prüfintervention</b>	
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	
<b>Prüfplan</b>	
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	
<b>Zielkriterien</b> (primär, sekundär)	
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	
<b>Fazit der Autoren</b>	
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	

## **b) Kurzauswertung**

**Autoren und Quelle:**

**Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

**Ergebnisse:**

**Schlussfolgerung und Bewertung:**

### 13.10 Einzelauswertungen

#### 13.10.1 HIV-Resistenzbestimmung – genotypische HIV-Resistenztests

<b>Quelle</b>	Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, Mannheimer SB, Thompson MA, Abrams DI, Brizz BJ, Ioannidis JPA, Merigan TC, CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (2000) A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. <i>AIDS</i> 14(9): 83-93
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive klinische Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe i.S.v. 2 parallelen Behandlungsarmen, ohne Verblindung, multizentrisch, Katamnese über 12 Wochen
<b>Evidenz-einstufung</b> gem. BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer durch genotypische HIV-Resistenztestung (GRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur Standardtherapie bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen antiretroviralen Therapie aus zwei Nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (NRTIs) und einem Protease-Hemmer (PI)
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	153 Patienten beiderlei Geschlechts, im Alter von 13 oder mehr Jahren; mit virologischem Therapieversagen: (1) mindestens 16wöchiger 3fach-Kombinationsbehandlung aus 2 NRTIs und (nur) einem PI, (2) Viruslast-Anstieg > 20.000 Kopien/ml [Roche Amplicor Assay] oder > 10.000 Kopien/ml [Chiron bDNA Assay] innerhalb 6 Wochen vor Baseline, (3) Viruslast-Anstieg trotz Kombinationsbehandlung mindestens 3fach über Nadir oder erneuter Anstieg nach Nadir < 500 Kopien/ml, (4) Viruslast > 5.000 Kopien/ml [Chiron bDNA Assay] bei Baseline; außerdem a) mindestens 12monatige kumulative antiretrovirale Vorbehandlung und b) CD4-Zellzahl zwischen 50 und 500/µl Ausschlusskriterien: früherer HIV-Resistenztest, keine wie oben definierte 3fach-Kombinationsbehandlung bei Baseline (s.u.) zwischen Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Viruslast, CD4-Zellzahl, Mutationsmuster, PI-Vorbehandlung, vorhergehende opportunistische Infektionen etc.
<b>Prüfintervention</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer GRT (laboreigene Tests mit Sequenzierung in 3 Laboren) mit Auflistung der Mutationen, Interpretation des Genotyps nach expliziten Algorithmen und Erarbeitung von Therapieempfehlungen durch 3 unabhängige Experten, unter Berücksichtigung der Medikamentenanamnese
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation gemäß aktuellem Therapiestandard (standard of care; SOC) unter Berücksichtigung der Medikamentenanamnese

<b>Prüfplan</b>	<p>zentrale Randomisierung, durchgeführt in Blöcken in 1:1-Verhältnis;          Stratifikation nach möglichen prognostischen Variablen: CD4-Zellzahl (2 Strata), PI-Vorbehandlung (4 Strata) in 8 Strata;          Concealment nicht erwähnt; zentrale Randomisierung lässt jedoch auf hinreichende "Maskierung" der Randomisierung (Concealment) schließen</p> <p>keine Verblindung durchgeführt bzgl. behandelnden Ärzten, ebenfalls nicht ersichtlich bzgl. Patienten</p> <p>Multizenter-Studie mit 14 Zentren in den USA; zusammenfassende Auswertung der Daten</p> <p>Fallzahlplanung: 80 Patienten pro Behandlungsbedingung; Signifikanzniveau: 5%; Power: 90%; angenommener Effekt der ART nach Maßgabe einer GRT: 0,26 log-Differenz; keine Annahmen von Drop-out-Raten</p> <p>Interimsanalysen waren - soweit ersichtlich - nicht vorgesehen</p>															
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>a) Vorlauf: im Mittel 21 Tage (Spannweite: 8 - 41 Tage)          Veränderung der ART nach Maßgabe der GRT (nur bei Prüfintervention)</p> <p>b) Behandlung: Woche 0: Beginn der ART          Follow-up-Untersuchungen nach 4, 8 und 12 Wochen</p>															
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>A) primär: Viruslast-Änderung in log, Vergleich der geometrischen Mittelwerte Baseline / Randomisierung versus nach 4 und 8 Wochen</p> <p>B) sekundär:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Viruslast-Änderung in log, Vergleich Baseline über Zeitraum bis Woche 12</li> <li>2) Veränderungen der CD4-Zellzahl, Baseline versus Mittelwert aus Woche 4 und 8 bzw. versus Woche 12</li> </ol>															
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>confirmatorische statistische Auswertung mittels Intention-to-treat-Analyse (ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergleich von Viruslast und CD4-Zellzahl: Varianzanalyse nach Strata mit Ausgangswerten als Kovariaten mittels exaktem Fisher-Test</li> <li>- Vergleich von Prozentanteilen: Mantel-Haenszel-Test für binäre Daten mit Stratifizierung</li> </ul> <p>keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien</p>															
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 30%; text-align: center;">GRT-gesteuerte Medikation</th> <th style="width: 30%; text-align: center;">SOC- Therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert:</td> <td style="text-align: center;">78 Pat.</td> <td style="text-align: center;">75 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Woche 4:</td> <td style="text-align: center;">77 Pat.</td> <td style="text-align: center;">73 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Woche 8:</td> <td style="text-align: center;">75 Pat.</td> <td style="text-align: center;">73 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Woche 12:</td> <td style="text-align: center;">76 Pat.</td> <td style="text-align: center;">72 Pat.</td> </tr> </tbody> </table> <p>jeweils ein Todesfall in jeder Behandlungsgruppe; bei 1 Pat. in GRT-Gruppe Ausschluss wegen fehlender Viruslast-Daten zu Woche 4 und 8;</p> <p>Absetzen mind. einer Substanz bei 18 GRT- und 15 SOC-Pat. vor Woche 12;          Therapieabbruch wegen unerwünschter Wirkungen bei 11 GRT- und 8 SOC-Pat. vor Woche 12;</p> <p>deutliche Unterschiede zwischen Therapieempfehlungen der Experten und der behandelnden Ärzte; Abänderung durch Experten bei 65 von 78 GRT-Pat. (83%); bei 33 Pat. (42%) Nicht-Übernahme des Experten-Rats, davon bei 11 Pat. Abweichung lediglich bzgl. einer der vorgeschlagenen Substanzen</p> <p>deutliche Unterschiede zwischen GRT-ART und SOC bzgl. Anzahl der verabreichten Substanzen, NNRTI- und Hydroxy-Harnstoff-Verordnung</p> <p>mindestens 3 "aktive" Substanzen wurden verabreicht bei 86% der GRT- und 44% der SOC-</p>		GRT-gesteuerte Medikation	SOC- Therapie	randomisiert:	78 Pat.	75 Pat.	Woche 4:	77 Pat.	73 Pat.	Woche 8:	75 Pat.	73 Pat.	Woche 12:	76 Pat.	72 Pat.
	GRT-gesteuerte Medikation	SOC- Therapie														
randomisiert:	78 Pat.	75 Pat.														
Woche 4:	77 Pat.	73 Pat.														
Woche 8:	75 Pat.	73 Pat.														
Woche 12:	76 Pat.	72 Pat.														

	<p>Pat. (<math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p>A) Viruslast-Senkung: Baseline / Randomisierung versus Woche 4 und 8</p> <p>GRT-ART: -1,19 log;        SOC: -0,61 log;        mittlere Differenz: -0,53 log (95%KI: -0,77; -0,29; <math>p = 0,00001</math>)</p> <p>B1) Viruslast-Senkung Baseline vs. Woche 4 oder Woche 8 oder Woche 12</p> <table border="0"> <tr> <td>mittlere Differenz:</td> <td>-0,46 log</td> <td>- 0,53 log</td> <td>-0,44 log</td> </tr> <tr> <td>p =</td> <td>0,0003</td> <td>0,001</td> <td>0,003</td> </tr> </table> <p>Pat.-Anteil mit Viruslast &lt; 500 Kopien/ml:</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>GRT-ART</td> <td>SOC</td> </tr> <tr> <td>Woche 4:</td> <td>45%</td> <td>23% (<math>p=0,004</math>)</td> </tr> <tr> <td>Woche 8:</td> <td>55%</td> <td>25% (<math>p=0,0001</math>)</td> </tr> <tr> <td>Woche 12:</td> <td>34%</td> <td>22% (<math>p=0,10</math>)</td> </tr> </table> <p>B2) Anstieg der CD4-Zellzahl: Baseline / Randomisierung</p> <table border="0"> <tr> <td>versus Woche 4 und 8:</td> <td>GRT-ART: +23/<math>\mu</math>l</td> <td>SOC: +22/<math>\mu</math>l (<math>p=0,97</math>)</td> </tr> <tr> <td>versus Woche 12:</td> <td>GRT-ART: +25/<math>\mu</math>l</td> <td>SOC: +18/<math>\mu</math>l (<math>p=0,67</math>)</td> </tr> </table> <p>deskriptive Analysen (u.a.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unter GRT-gesteuerter Medikationsauswahl auch in verschiedenen Subgruppen (Baseline-Viruslast, -CD4-Zellzahl, PI-Vorbehandlung; NNRTI-Studienmedikation) stärkere Viruslast-Senkung</li> <li>• Viruslast-Senkung umso ausgeprägter, je mehr "aktive" Substanzen verabreicht wurden, auf die das HI-Virus gemäß GRT empfindlich war</li> <li>• nach linearer Regression war jede zusätzliche "aktive" Substanz mit zusätzlicher signifikanter Viruslast-Senkung um -0,37 log verbunden</li> <li>• in Zentren, welche in über 80% oder in 60-80% der Pat. dem Expertenrat folgten, zeigte sich signifikant besseres Abschneiden der GRT-ART versus SOC, nicht jedoch in Zentren mit weniger als 60% Übernahme der Expertenempfehlung</li> </ul>	mittlere Differenz:	-0,46 log	- 0,53 log	-0,44 log	p =	0,0003	0,001	0,003		GRT-ART	SOC	Woche 4:	45%	23% ( $p=0,004$ )	Woche 8:	55%	25% ( $p=0,0001$ )	Woche 12:	34%	22% ( $p=0,10$ )	versus Woche 4 und 8:	GRT-ART: +23/ $\mu$ l	SOC: +22/ $\mu$ l ( $p=0,97$ )	versus Woche 12:	GRT-ART: +25/ $\mu$ l	SOC: +18/ $\mu$ l ( $p=0,67$ )
mittlere Differenz:	-0,46 log	- 0,53 log	-0,44 log																								
p =	0,0003	0,001	0,003																								
	GRT-ART	SOC																									
Woche 4:	45%	23% ( $p=0,004$ )																									
Woche 8:	55%	25% ( $p=0,0001$ )																									
Woche 12:	34%	22% ( $p=0,10$ )																									
versus Woche 4 und 8:	GRT-ART: +23/ $\mu$ l	SOC: +22/ $\mu$ l ( $p=0,97$ )																									
versus Woche 12:	GRT-ART: +25/ $\mu$ l	SOC: +18/ $\mu$ l ( $p=0,67$ )																									
<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p>GRT-gesteuerte antiretrovirale Therapie mit Expertenempfehlung führt zu signifikant besserem virologischem Ansprechen innerhalb Beobachtungsdauer von 12 Wochen, erklärbar durch häufigere Anwendung "aktiver" ART-Substanzen;</p> <p>hinsichtlich längerfristiger bzw. anhaltender Effekte einer GRT-ART auf Viruslast-Senkung oder hinsichtlich Therapieversagen unter NNRTI-Vorbehandlung können keine gesicherten Aussagen getroffen werden [lediglich 10% der Pat. waren mit einem NNRTI vorbehandelt worden];</p> <p>Überlegenheit der GRT-gesteuerten ART vermutlich durch sowohl GRT als auch begleitenden Expertenrat bedingt</p>																										
<p><b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b></p>	<p>In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie wird der Nachweis geführt, dass eine GRT-gesteuerte Medikamentenauswahl mit Expertenempfehlung die Viruslast signifikant stärker reduziert bzw. häufiger unter die Nachweisgrenze senkt als eine Standard-ART, zumindest innerhalb der Studiendauer von 12 Wochen. Hinsichtlich der CD4-Zellzahl waren keine Unterschiede nachweisbar.</p> <p>Für die vorteilhaften Studienergebnisse dürfte die Kombination der GRT mit dem auf Algorithmen basierenden Expertenrat von wesentlicher Bedeutung gewesen sein; eine Expertenunterstützung fehlte im SOC-Arm. Der relative Anteil der jeweiligen Einfluss-Komponenten an der Differenz der GRT-gesteuerten ART versus SOC kann differentiell jedoch nicht abgeschätzt werden; allerdings war in Zentren mit höherer Akzeptanz des Expertenrats eine stärkere Viruslast-Senkung nachweisbar.</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte wurde nicht durchgeführt. Dies könnte sich insofern auf die Ergebnisse ausgewirkt haben, als durch das Wissen um das Vorliegen eines GRT-Befunds zum einen die Compliance / Therapieadhärenz der Patienten, zum anderen die Entscheidung zu einem Medikamentenwechsel durch Patient oder Arzt</p>																										

	<p>beeinflusst worden sein könnte. (Nach 8 Wochen war eine Therapieumstellung erlaubt, wenn die Viruslast-Senkung nach 4 Wochen unzureichend erschien.) Dadurch könnte der SOC-Arm begünstigt worden sein. Die Therapieadhärenz wurde zwar abgefragt; Ergebnisse hierzu werden jedoch nicht mitgeteilt.</p> <p>Ob und inwieweit eine Vergleichbarkeit der Genotypisierungsmethode und damit der Ergebnisse mit denen anderer (kommerzieller) genotypischer Tests besteht, kann nicht sicher beurteilt werden.</p> <p>Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse ist anzumerken, dass die Ergebnisse nicht hinsichtlich der Subgruppe der Mehrfach-Therapieversager aufgeschlüsselt werden. Ergebnisse werden außerdem "nur" für den Studienverlauf von 12 Wochen mitgeteilt; die klinische Relevanz für den längerfristigen Krankheitsverlauf bleibt daher unklar.</p> <p>Zusammenfassend belegen die Studienergebnisse den therapeutischen Nutzen einer GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl in Kombination mit Expertenberatung bei der Behandlung HIV-Infizierter zumindest für einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen.</p>
--	--

<b>Quelle</b>	<b>Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, Di Giambenedetto S, Cauda R, De Luca A (2002)</b> Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). <i>AIDS</i> 16(3): 369-379
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive klinische Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe mit 2 parallelen Behandlungsgruppen, ohne Verblindung, multizentrisch, mit Katamnese von bis zu 6 Monaten
<b>Evidenzeinstufung</b> gem. BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer zum einen durch genotypische HIV-Resistenztestung (GRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur Standardtherapie bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen, mindestens 2monatigen antiretroviralen Therapie aus mindestens 3 verschiedenen Substanzen mit Abklärung der Therapieadhärenz vor Studienbeginn
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	174 Patienten beiderlei Geschlechts; mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast > 2.000 Kopien/ml oder Viruslast-Senkung < 1 log unter einer vorherigen, mindestens 2monatigen antiretroviralen Therapie aus mindestens 3 verschiedenen Substanzen Ausschlusskriterien werden nicht eigens spezifiziert bei Baseline (s.u.) zwischen Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden mit Ausnahme eines höheren Anteils von i.v.-Drogenabhängigen bzgl. HIV-Transmission in der Kontrollgruppe (42%) im Vgl. zur Prüfinterventionsgruppe (22%) sowie eines höheren Anteils von resistenz-assoziierten Mutationen in der Prüfinterventionsgruppe
<b>Prüfintervention</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer GRT (TruGene Assay) und Expertendiskussion bzgl. Testinterpretation sowie Diskussion in einem Expertenpanel über Medikamentenauswahl unter Berücksichtigung der Medikamentenanamnese und der klinischen Befunde
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation gemäß aktuellem Therapiestandard (standard of care; SOC) einschl. Diskussion in einem Expertenpanel über Medikamentenauswahl auf der Grundlage der Medikamentenanamnese und der klinischen Befunde
<b>Prüfplan</b>	Randomisierung in 2 Behandlungsgruppen (bei monozentrischer Studie); GRT-gesteuerte Med.: 85 Pat.; SOC: 89 Pat. Stratifikation nach prognostischen Variablen nicht ersichtlich; Concealment nicht erwähnt; keine Verblindung durchgeführt, weder bzgl. behandelnden Ärzten noch bzgl. Patienten monozentrische Studie in Italien (Rom); Fallzahlplanung nicht ersichtlich Interimsanalysen waren - soweit ersichtlich - nicht vorgesehen

<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>a) Vorlauf: Dauer nicht näher spezifiziert          b) Behandlung: Woche 0: Beginn der ART-Umstellung          Follow-up-Untersuchungen nach 3 und 6 Monaten          einmalige Abklärung der Therapieadhärenz vor Behandlungsbeginn durch ein Item: Frage nach "missed last medication dose": (1) yesterday, (2) last week, (3) before 2 - 3 weeks, (4) before 3 - 4 weeks          Patienten mit Antwort (1) oder (2) wurden als "non-adherent", mit Antwort (3) oder (4) als "adherent" angesehen          keine weitere Erhebung der Therapieadhärenz im weiteren Studienverlauf</p>
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>A) primär: Anteil der Pat. mit Plasma-Viruslast &lt; 500 Kopien/ml nach 3 und 6 Monaten          B) sekundär:          Veränderungen der Viruslast und der CD4-Zellzahl nach 3 und nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline</p>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>primäre statistische Auswertung mittels Intention-to-treat-Analyse (ITT); last observation carried forward (LOCF) mit "missing values considered failures": M=F          A) Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 500 Kopien/ml: verglichen mittels des exakten Test nach Fisher bzw. dem <math>\chi^2</math>-Test          B) Veränderungen der Viruslast und der CD4-Zellzahl nach 3 und nach 6 Monaten verglichen mittels t-Test          C) bivariate und multivariate logistische Regression zur Analyse von Variablen, welche mit dem primären Zielkriterium assoziiert waren</p>
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>ITT/M=F:          A) Prozentualer Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 500 Kopien/ml zu Monat 3:          GRT-gesteuerte Medikation: 27%          keine GRT-gesteuerte Therapie: 12%; p = 0,01; OR = 2,19          Prozentualer Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 500 Kopien/ml zu Monat 6:          GRT-gesteuerte Medikation: 21%          keine GRT-gesteuerte Therapie: 17%; p = 0,47; OR = 1,26          B1) Veränderung der Viruslast zu Monat 3:          GRT-gesteuerte Medikation: -0,62 log          keine GRT-gesteuerte Therapie: -0,38 log; p = 0,12          Veränderung der Viruslast zu Monat 6:          GRT-gesteuerte Medikation: -0,57 log          keine GRT-gesteuerte Therapie: -0,39 log; p = 0,28          B2) Veränderung der CD4-Zellzahl zu Monat 3 oder Monat 6:          keine Unterschiede zwischen GRT-gesteuerter Medikation und nicht-GRT-gesteuerter Therapie          B3) Prozentualer Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 500 Kopien/ml bei Pat. mit Baseline-Viruslast &lt; 4 log nach 3 Monaten: nach 6 Monaten          GRT-gesteuerte Medikation: 48%; 41%;          keine GRT-gesteuerte Therapie: 11% 21%          OR: 4,59 OR: 1,97          p=0,0005 p=0,07          Angaben zur Therapieadhärenz wurden lediglich bei Teilpopulationen erhoben: GRT-gesteuerte Med.: 41 von 85 Pat.; SOC: 32 von 89 Pat.          kein Zusammenhang mit Zielkriterium des prozentualen Anteils der Pat. mit Viruslast &lt; 500 Kopien/ml zu Monat 3 oder Monat 6 bzgl. des Vergleichs der Prüfinderventions- mit der Kontrollgruppe; adhärenzte Pat. zeigten in beiden Gruppen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein besseres virologisches Ansprechen</p>

<b>Fazit der Autoren</b>	GRT-gesteuerte antiretrovirale Therapie führt kurzfristig zu signifikant besserem virologischem Ansprechen bei mehrfach vorbehandelten HIV-Infizierten Virologisches Ansprechen wird durch Therapieadhärenz und durch restliche noch verbliebene Therapieoptionen beeinflusst
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie wird der Nachweis geführt, dass eine GRT-gesteuerte Medikamentenauswahl die Viruslast signifikant häufiger unter die Nachweisgrenze senkt als eine Standard-ART, wobei dieser Effekt nur über eine Katamnesedauer von 3 Monaten, aber nicht mehr nach 6 Monaten signifikant nachweisbar war.</p> <p>Bei Patienten mit unterschiedlicher Therapieadhärenz zeigen sich bei den beiden Behandlungsgruppen keine differentiellen Ergebnisse, insbesondere auch kein Adhärenz-Gradient bzgl. des Ansprechens im Hinblick auf den GRT-Arm. Allerdings wurde die Therapieadhärenz nur bei einer Teilpopulation der Patienten, nur einmalig vor Studienbeginn und nicht mehr im Behandlungsverlauf, und nur mittels eines einzigen Items erhoben, was Zweifel an der Sensitivität und Validität der Erhebungsmethode begründet erscheinen lässt.</p> <p>Die Panel-Entscheidungen zur Medikamentenauswahl wurden in den beiden Behandlungsarmen bei jeweils etwa 80% der Patienten umgesetzt.</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte erfolgte nicht.</p> <p>Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse ist anzumerken, dass auch Patienten mit einem Drogen-Abusus oder einer anamnestisch bekannten ungenügenden Therapieadhärenz in die Studie eingeschlossen wurde, was deren externe Validität steigert.</p> <p>Zusammenfassend wurde mit dieser Studie ein nach 3 Monaten, jedoch nicht mehr nach 6 Monaten nachweisbarer therapeutischer Nutzen einer GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl bei der Behandlung HIV-Infizierter nachgewiesen, wobei die Variable der Therapieadhärenz auf die Zielgröße der Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze keinen differentiellen Effekt hatte.</p>

<b>Quelle</b>	<b>Clevenbergh P, Durant J, Halfon P, del Giudice P, Mondain V, Montagne N, Shapiro JM, Boucher CAB, Dellamonica P (2000)</b> Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The VIRADAPT study: week 48 follow-up. <i>Antiviral Therapy</i> 5:65-70
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive klinische Therapiestudie mit zunächst randomisierter Vergleichsgruppe i.S.v. 2 parallelen Behandlungsarmen, nach 6 Monaten Aufhebung der Randomisierung mit Übertragung der Prüfbedingung auch auf Kontrollgruppe, ohne Verblindung, multizentrisch, mit Katamnese von 48 Wochen
<b>Evidenzeinstufung</b> gem. BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I bzw. IIc im Verlauf
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer durch genotypische HIV-Resistenztestung (GRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur Standardtherapie mit verzögertem Umsetzen auf eine durch GRT gesteuerte ART bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen antiretroviralen Kombinationstherapie
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	108 Patienten beiderlei Geschlechts, im Alter von 18 oder mehr Jahren; mit virologischem Therapieversagen: (1) mindestens 6monatiger Behandlung aus NRTIs und mindestens 3monatiger Behandlung mit einem PI, (2) Viruslast > 10.000 Kopien/ml Ausschlusskriterien: Karnofsky-Index < 50; pathologische Laborwerte für Hämoglobin, neutrophile Granulozyten, Kreatinin und Leber-Transaminasen; absehbare Non-Compliance bei Baseline zwischen Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden
<b>Prüfintervention</b>	nachträgliche Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer GRT (zunächst laboreigener Tests mit Sequenzierung von RT und Protease, später TruGene HIV-1 Assay) bei vorheriger Standardtherapie; in beiden Armen GRT alle 3 Monate
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	keine eigentliche Vergleichsgruppe in der zweiten Studienhälfte nach Aufhebung der Randomisierung und Verfügbarmachung einer GRT-gesteuerten ART für beide Behandlungsarme
<b>Prüfplan</b>	zunächst zentrale Randomisierung; später Aufhebung der Gruppenzuteilung durch Randomisierung; keine Stratifikation nach möglichen prognostischen Variablen ersichtlich Concealment geschildert keine Verblindung durchgeführt bzgl. behandelnden Ärzten, ebenfalls nicht ersichtlich bzgl. Patienten Multizenter-Studie mit 3 Zentren in Frankreich; zusammenfassende Auswertung der Daten keine Fallzahlplanung i.e.S. Studie ursprünglich für 12 Monate geplant; Interimsanalyse vorgesehen
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	Behandlung über 6 Monate gemäß Randomisierung; danach Umstellung der antiretroviralen Medikation in Standardtherapie-Gruppe gemäß GRT Follow-up-Untersuchungen in Abständen von 3 Monaten bis zu Monat 12
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	A) primär: mittlere Viruslast-Änderung in log, B) sekundär: Anteil der Pat. mit Viruslast < 200 Kopien/ml
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	konfirmatorische statistische Auswertung, mittels Completer-Analyse, wobei verstorbene Patienten und Studienabbrecher nicht mit eingeschlossen wurden; exakter Test nach Fisher, $\chi^2$ -Test; ANOVA, t-Tests zweiseitige Testung, Signifikanzniveau: 5%

	keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien und Zeitpunkten		
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapie-wirkungen)		GRT-gesteuerte Medikation	SOC- mit nachfolgender GRT- gelenkter Medikation
	randomisiert:	65 Pat.	43 Pat.
	Monat 12:	56 Pat.	36 Pat.
	A) Viruslast-Senkung:	Monat 6	Monat 12 [nach Aufhebung der Randomisierung]
	GRT-ART:	-1,15 log	-1,15 log
	SOC / GRT	-0,67 log	-0,98 log
	mittlere Differenz:	-0,48 log	-0,17 log
		p=0,05	[n.s.]
	B) Viruslast < 200 Kopien/ml zu	Monat 6 und	Monat 12 [nach Aufhebung der Randomisierung]
	GRT-ART:	32,2%	30,4%
	SOC / GRT	14,0%	30,5%
		p=0,067	[n.s.]
	deskriptive multivariate Analyse: primäre Protease-Mutationen, Umsetzung der Medikation gemäß GRT sowie Plasmakonzentrationen von Protease-Inhibitoren präzisieren unabhängig voneinander virologisches Ansprechen		
<b>Fazit der Autoren</b>	GRT-gesteuerte antiretrovirale Therapie führt zu überdauernder signifikanter Absenkung der Viruslast auch nach 12 Monaten; GRT-gelenkte nachträgliche Umstellung in Gruppe mit vorheriger Standardtherapie führt auch dort zu verbessertem virologischem Ansprechen		
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>Mit dieser zunächst prospektiv angelegten randomisierten klinischen Studie mit nachfolgender Aufhebung der Randomisierung und Umstellung der antiretroviralen Medikation auch in der Standardtherapiegruppe wird wahrscheinlich gemacht, dass eine nachträgliche GRT-gesteuerte Medikamentenauswahl mit wiederholten Testungen die Viruslast in ähnlicher Weise reduziert bzw. häufiger unter die Nachweisgrenze senkt wie eine schon zuvor derart gelenkte ART. Zugleich legen die Ergebnisse nahe, dass sich durch GRT-gelenkte Medikamentenumstellungen auch längerfristig signifikante Viruslast- Senkungen erzielen lassen. Allerdings wurde in der zweiten Studienhälfte keine eigentliche Kontrollgruppe mehr mitgeführt.</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte wurde nicht durchgeführt.</p> <p>Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Untersuchungsbefunde ergeben sich Einschrän- kungen aufgrund des primären Ausschlusses vermutlich nicht hinreichend therapieadhärenter Patienten. Eine Kontrolle der Therapieadhärenz wurde im Studienverlauf allerdings mittels der Bestimmung von Plasmakonzentrationen von Protease-Inhibitoren durchgeführt.</p> <p>Zusammenfassend belegen die Studienergebnisse den therapeutischen Nutzen einer nach Maßgabe regelmäßiger GRTs gesteuerten Medikamentenauswahl, teilweise in Kombination mit Expertenberatung, bei der Behandlung überwiegend mehrfach vorbehandelter HIV-Inf- zierter über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten, wobei auch eine verzögerte Umstellung einen positiven Effekt bedingt.</p>		

<b>Quelle</b>	<b>Clevenbergh P, Garaffo R, Durant J, Dellamonica P.</b> PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. <i>AIDS</i> 2002; 16 (17): 2311-2315
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive klinische Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe i.S.v. 2 parallelen Behandlungsarmen, ohne Verblindung, multizentrisch, über 12 Wochen
<b>Evidenz-einstufung</b> gem. BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer durch genotypische HIV-Resistenztestung plus therapeutischem Drug Monitoring (GRT+TDM) im Vergleich zu einer lediglich durch genotypische HIV-Resistenztestung (GRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen antiretroviralen Therapie aus mindestens 3 verschiedenen Substanzen über mindestens 6 Monate
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	183 Patienten beiderlei Geschlechts, mit virologischem Therapieversagen: (1) Viruslast > 2.000 Kopien/ml mit (2) mindestens 6monatiger Behandlung aus 3 verschiedenen antiretroviralen Substanzen Ausschlusskriterien: nicht näher spezifiziert Bei Baseline zwischen Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden hinsichtlich Viruslast, CD4-Zellzahl, Vorbehandlung [Median für Gesamtpopulation] mit nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (4,5), Nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (1) und Protease-Inhibitoren (2)
<b>Prüfintervention</b>	Umstellung der antiretroviralen Medikation nach Maßgabe einer GRT (TruGene HIV-1 Kit) plus therapeutischem Drug Monitoring von Protease-Inhibitoren und von Nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern mit folgenden Interventionsmöglichkeiten im Studienverlauf: a) Erhöhung der Dosis des Protease-Inhibitors, b) Zugabe von Ritonavir in niedriger Dosis zur Cytochrom P450-Hemmung, c) Absetzen von Substanzen, welche Medikamenten-Interaktionen hervorriefen, d) Wechsel auf Substanz mit besserer Absorption, e) Wechsel auf Substanz mit einfacherem Einnahmeschema, f) Verbesserung der Adhärenz; sowie Möglichkeit einer Umstellung wegen Nebenwirkungen der Medikation bei Protease-Inhibitoren (PI): Messung des Plasmakonzentrations-Nadirs ( $C_{min}$ ) bei Nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (NNRTI): Messung der Plasmakonzentration 12 h nach Einnahme Ziel-Plasmakonzentration bei Protease-Inhibitoren: $C_{min} > IC_{50}$ des HIV-Wildtyps; "optimal": alle PI-Konzentration über Ziel-Konzentration; "teilweise optimal": zumindest eine (von mehreren) PI-Konzentrationen über Ziel-Konzentration; "suboptimal": keine der PI-Konzentrationen über Ziel-Konzentration
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer GRT (TruGene HIV-1 Kit) mit Umstellungsmöglichkeiten gemäß klinischem Urteil, sowie Möglichkeit einer Umstellung wegen Nebenwirkungen der Medikation
<b>Prüfplan</b>	zentrale Randomisierung, durchgeführt in Blöcken (permuted blocks) mit sequentieller Zuordnung keine Stratifikation nach möglichen prognostischen Variablen ersichtlich Concealment nicht ersichtlich keine Verblindung durchgeführt bzgl. behandelnden Ärzten, ebenfalls nicht ersichtlich bzgl. Patienten offenbar monozentrische Studie in Nizza, Frankreich Fallzahlplanung nicht ersichtlich
<b>Interventions-</b>	a) Vorlauf: nicht näher geschildert

<b>und Beobachtungsdauer</b>	b) Behandlung: Woche 0: Beginn der antiretroviralen Medikation Follow-up-Untersuchungen nach 4, 8 und 12 Wochen mit Plasmakonzentrationsbestimmungen zu Woche 4 und 8 und konsekutiver Medikationsumstellung zu Woche 8; Messung der Zielparameter zu Woche 12
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	A) primär: mittlere Viruslast-Änderung in log, Baseline versus nach 12 Wochen B) Anteil der Pat. mit Viruslast < 200 Kopien/ml (Baseline versus nach 12 Wochen)
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	konfirmatorische statistische Auswertung (nicht erwähnt, ob Intention-to-treat- oder Per-Protocol-Analyse); $\chi^2$ -Test, exakter Test nach Fisher; Kruskal-Wallis-Test; multivariate Analyse zur Analyse prädiktiver Faktoren für virologisches Therapieansprechen zweiseitige Testung; Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien und Zeitpunkten
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	in beiden Armen vergleichbare antiretrovirale Medikation mit im Median 3 [3 - 4] Substanzen und vergleichbare Niedrigdosis-Ritonavir-Zugabe: GRT+TDM: 65,5%; GRT: 62,5%; Plasmakonzentrationen für Protease-Inhibitoren zu Wochen 4 und 8 vergleichbar zwischen beiden Armen (bis auf Saquinavir und Indinavir; hier in GRT+TDM-Gruppe niedrigere Plasmakonzentrationen; bzgl. Kategorisierung in "optimale", "teilweise optimale" und "suboptimale" Plasmakonzentrationen keine Unterschiede); Ratschlag bzgl. Therapieadhärenz bei 1 Pat. keine Angaben zu Studienabbruchern  in GRT+TDM-Gruppe: bei 17 von 81 Pat. (21%) "teilweise optimale" oder "suboptimale" PI-Plasmakonzentrationen; bei 11 von diesen 17 Pat. (64%) Medikationsanpassung; insgesamt bei 18 von 85 Pat. (23,5%) in GRT+TDM-Gruppe und bei 7 von 94 Pat. (7%) PI-Medikationsanpassungen ( $p < 0,01$ )  A) Viruslast-Senkung: Baseline vs Woche 12 GRT+TDM: -1,7 log [n.s.] GRT: -2,0 log  B) Viruslast < 200 Kopien/ml zu Woche 12 GRT+TDM: 45% [n.s.] GRT: 51%  deskriptive Analysen (u.a.): <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine prädiktive Valenz von Plasmakonzentrationen bzgl. virologischem Therapieansprechen (für PI oder PI plus NNRTI)</li> <li>• geringere Viruslast-Senkung bei höherer Anzahl von Protease-Resistenzmutationen</li> <li>• höhere Viruslast-Senkung bei Pat. mit Niedrigdosis-Ritonavir-Zugabe</li> </ul>
<b>Fazit der Autoren</b>	GRT+TDM-gesteuerte antiretrovirale Therapie führt nicht zu signifikant besserem virologischem Ansprechen innerhalb Beobachtungsdauer von 12 Wochen als allein durch GRT gelenkte Therapieumstellung  therapeutischer Nutzen von zusätzlichem TDM könnte abhängig sein von antiretroviraler Vorbehandlung bzw. Gabe von Niedrigdosis-Ritonavir-Zugabe  effektive Ziel-Plasmakonzentrationen für resistente HIV-Varianten müssen noch definiert werden
<b>Methodische Kritik und Fazit der</b>	In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine GRT+TDM-gesteuerte Medikamentenauswahl die Viruslast signifikant stärker reduziert bzw. häufiger unter die Nachweisgrenze senkt als eine alleinige GRT-gelenkte

<b>Auswertung</b>	<p>Therapieänderung, zumindest nicht innerhalb der Studiendauer von 12 Wochen bei einer nach 4 Wochen zuvor erfolgten Medikationsanpassung. (Ergebnisse für CD4-Zellzahlen werden nicht angegeben.)</p> <p>Einschränkend ist zu dieser Schlussfolgerung anzumerken, dass nur bei einer relativ kleinen Anzahl von Patienten aufgrund von Plasmakonzentrationsbestimmungen Medikationsanpassungen vorgenommen wurden, und dass die Studiendauer von 12 Wochen und die Zeitdauer von 4 Wochen zwischen Medikationsänderung und Messung der Zielparameter zu kurz gewesen sein könnten. Außerdem sind die Zielkonzentrationen und die am besten geeigneten pharmakokinetischen Messparameter bisher nicht hinreichend valide definiert; erstere wurden in dieser Studie möglicherweise zu niedrig gewählt; überdies wurden die Zielkonzentrationen bei einzelnen Patienten nicht hinsichtlich des möglichen Vorliegens von Resistenzmutationen angepasst. Vor diesem Hintergrund wurden in dieser Studie zu niedrige Stichprobenumfänge gewählt. Eine Generalisierbarkeit der Untersuchungsbefunde kann aufgrund der Stichprobenumfänge und der relativ niedrigen Umstellungsrate nicht angenommen werden.</p> <p>Schließlich wurden in dieser Studie die Patienten nicht prospektiv nach Randomisierung auf bestimmte Plasmakonzentrationen bzw. Plasmakonzentrationsbereiche für Protease-Inhibitoren (bzw. Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Hemmer) eingestellt; nur so könnten "effektive" Plasmakonzentrationen bzw. Plasmakonzentrationsbereiche evaluiert werden.</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte wurde nicht durchgeführt. Eine Stratifikation der Patienten, beispielsweise als "Problempatienten" mit Zweit- oder Drittversagen, erfolgte nicht.</p> <p>Zusammenfassend belegen die Studienergebnisse nicht einen therapeutischen Zusatznutzen einer GRT+TDM-gesteuerten Medikamentenauswahl gegenüber einer alleinigen GRT-gelenkten Therapieumstellung, wobei bei dieser Schlussfolgerung allerdings der Fehler II. Art relativierend berücksichtigt werden muss.</p>
-------------------	---

<b>Quelle</b>	<b>Durant J, Clevenbergh P, Garaffo R, Halfon P, Icard S, Del Guidice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P.</b> Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. <i>AIDS</i> 2000; 14(10): 1333-1339
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive klinische Therapiestudie mit Randomisierung und nachträglicher Aufteilung in 4 Vergleichsgruppen i.S.e. 2x2-faktoriellen Prüfplans zum Zweck einer Sekundäranalyse, ohne Verblindung, multizentrisch, über 6 Monate
<b>Evidenz-einstufung</b> gem. BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I (Sekundäranalyse eines RCT)
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer zum einen durch genotypische HIV-Resistenztestung (GRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur Standardtherapie, zum anderen in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration von Protease-Inhibitoren (entsprechend stratifizierter Unterteilung der Patientenpopulation), sowie deren Kombinationen bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen antiretroviralen Therapie aus zwei Nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (NRTIs) über mindestens 6 Monate und einem Protease-Hemmer (PI) über mindestens 3 Monate
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	87 Patienten beiderlei Geschlechts (von 108 Pat. aus dem Studienzentrum Nizza (Frankreich) der VIRADAPT-Untersuchung von Durant et al. (1999), im Alter von 18 oder mehr Jahren; mit virologischem Therapieversagen: (1) mindestens 6monatiger Behandlung aus NRTIs und mindestens 3monatiger Behandlung mit einem PI, (2) Viruslast > 10.000 Kopien/ml Ausschlusskriterien: Karnofsky-Index < 50; pathologische Laborwerte für Hämoglobin, neutrophile Granulozyten, Kreatinin und Leber-Transaminasen; absehbare Non-Compliance. Bei Baseline (s.u.) zwischen Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Viruslast, CD4-Zellzahl, Mutationsmuster bzw. -prävalenz, NRTI- bzw. PI-Vorbehandlung bzw. -Vorbehandlungsdauer mit trendmäßigem Unterschied bzgl. HIV-Risikofaktoren ( $p=0,07$ )
<b>Prüfinter-vention</b>	zwei Prüfbedingungen nach 2x2-varianzanalytischem Design (Sekundäranalyse) (I) Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer GRT (zunächst labor-eigener Tests mit Sequenzierung von RT und Protease, später TruGene HIV-1 Assay), bei Zweit- oder Drittversagen Therapieversuch nach Beratung unter Studienärzten (II) Vorliegen einer "optimalen" (im Vergleich zu einer "suboptimalen") Plasmakonzentration von Protease-Inhibitoren (PI); mit Annahme eines Grenzwertes zwischen diesen beiden Gruppen von $2 \times IC_{95}$ zu Monat 3 bzw. Monat 6: a) "suboptimal": PI-Plasmakonzentration $\leq 2 \times IC_{95}$ ; b) "optimal": PI-Plasmakonzentration $> 2 \times IC_{95}$
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	(I) Umstellung auf antiretrovirale Medikation gemäß aktuellem Therapiestandard (standard of care; SOC) gemäß aktueller Leitlinien; bei Zweit- oder Drittversagen Therapieversuch nach Beratung unter Studienärzten zu (II): Plasmakonzentrations-Stratum "suboptimal" bildet die "Vergleichsbedingung" zur "Prüfbedingung" Plasmakonzentrations-Stratum "optimal"

<b>Prüfplan</b>	<p>zweifache Randomisierung in 4 Behandlungsgruppen:          (1) GRT mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration, (2) GRT mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration, (3) SOC mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration, (4) SOC mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration;</p> <p>zentrale Randomisierung, durchgeführt in Sechser-Blöcken in 2:3-Verhältnis;          keine Stratifikation nach möglichen prognostischen Variablen ersichtlich          Concealment geschildert</p> <p>keine Verblindung durchgeführt bzgl. behandelnden Ärzten, ebenfalls nicht ersichtlich bzgl. Patienten</p> <p>monozentrisch (Sekundäranalyse der Plasmakonzentrationsdaten eines Zentrums)</p> <p>keine Fallzahlplanung i.e.S.; "empirische" Abschätzung der nötigen Stichprobenumfänge: 60 Pat. in Prüfarm, 40 Pat. in Kontrollbedingung</p> <p>Mutterstudie VIRADAPT ursprünglich für 12 Monate geplant; Interimsanalyse vorgesehen</p>																								
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>a) Vorlauf: nicht näher geschildert</p> <p>b) Behandlung: Woche 0: Beginn der antiretroviralen Therapie (Umstellung)          Follow-up-Untersuchungen nach 3 und 6 Monaten</p>																								
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>A) primär: mittlere Viruslast-Änderung in log, Baseline versus nach 3 und 6 Monaten</p> <p>B) sekundär:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 200 Kopien/ml</li> <li>2) Veränderungen der CD4-Zellzahl</li> <li>3) Korrelation zwischen PI-Plasmakonzentration und Viruslast</li> </ol>																								
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>confirmatorische statistische Auswertung mittels Completer-Analyse;  <math>\chi^2</math>-Test, exakter Test nach Fisher; multivariate Analyse mittels logistischer Regression</p> <p>zweiseitige Testung; Signifikanzniveau <math>\alpha = 0,05</math></p> <p>keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien und Zeitpunkten</p>																								
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapie-wirkungen)</b>	<p>6 Studienabbrecher; Datenanalyse erfolgt für 81 Completer</p> <p>gemäß definiertem Grenzwert lag bei 26 von 81 Pat. (32,1%) eine "suboptimale" und bei 55 von 81 Pat. (67,9%) eine "optimale" PI-Plasmakonzentration vor;          mediane PI-Plasmakonzentrationen bzgl. GRT- und SOC-Randomisationsarmen vergleichbar;</p> <p>Viruslast-Senkung bei "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration: <math>-1,28 \pm 0,17</math> log (<math>p = 0,0048</math>)          bei "optimaler" PI-Plasmakonzentration: <math>-0,36 \pm 0,24</math> log          (jeweils zu Woche 48)</p> <p>(1) GRT mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration: 13 Pat.,          (2) GRT mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration: 33 Pat.,          (3) SOC mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration, 13 Pat.,          (4) SOC mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration: 22 Pat.</p> <p>A) Viruslast-Senkung: Baseline vs Woche 24</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">(1) GRT mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration:</td> <td style="width: 20%; text-align: center;"><math>-0,68 \pm 0,37</math> log</td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td>(2) GRT mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration,:</td> <td style="text-align: center;"><math>-1,38 \pm 0,20</math> log</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(3) SOC mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration,</td> <td style="text-align: center;"><math>-0,23 \pm 0,29</math> log</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(4) SOC mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration:</td> <td style="text-align: center;"><math>-0,97 \pm 0,28</math> log</td> <td></td> </tr> </table> <p>[jeweils ohne Angaben von p-Werten bzgl. Vergleichsbedingungen]</p> <p>B1) Viruslast &lt; 200 Kopien/ml zu</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Monat 3 und</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Monat 6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1) GRT mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration:</td> <td style="text-align: center;">15,4%</td> <td style="text-align: center;">8,3%</td> </tr> <tr> <td>(2) GRT mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration,:</td> <td style="text-align: center;">33,3%</td> <td style="text-align: center;">39,4%</td> </tr> <tr> <td>(3) SOC mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration,</td> <td style="text-align: center;">0%</td> <td style="text-align: center;">0%</td> </tr> </tbody> </table>	(1) GRT mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration:	$-0,68 \pm 0,37$ log		(2) GRT mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration,:	$-1,38 \pm 0,20$ log		(3) SOC mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration,	$-0,23 \pm 0,29$ log		(4) SOC mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration:	$-0,97 \pm 0,28$ log			Monat 3 und	Monat 6	(1) GRT mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration:	15,4%	8,3%	(2) GRT mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration,:	33,3%	39,4%	(3) SOC mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration,	0%	0%
(1) GRT mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration:	$-0,68 \pm 0,37$ log																								
(2) GRT mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration,:	$-1,38 \pm 0,20$ log																								
(3) SOC mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration,	$-0,23 \pm 0,29$ log																								
(4) SOC mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration:	$-0,97 \pm 0,28$ log																								
	Monat 3 und	Monat 6																							
(1) GRT mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration:	15,4%	8,3%																							
(2) GRT mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration,:	33,3%	39,4%																							
(3) SOC mit "suboptimaler" PI-Plasmakonzentration,	0%	0%																							

	<p>(4) SOC mit "optimaler" PI-Plasmakonzentration: 22,7% 22,7%          [jeweils ohne Angaben von p-Werten bzgl. Vergleichsbedingungen]</p> <p>keine Ergebnisse bzgl. B2 oder B3 angegeben</p> <p>deskriptive Analysen bzgl. unabhängigen Prädiktoren für Viruslast-Senkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PI-Plasmakonzentration &gt; 2 x IC<sub>95</sub>: OR: -2,04 [-0,35; -3,73; p=0,018]</li> <li>• GRT-gesteuerte Medikationsänderung: OR: 1,59 [0,20; -2,97; p=0,025]</li> <li>• Vorhandensein primärer Protease-Resistenzmutationen: OR: -1,96 [-0,40; -3,50; p=0,014]</li> </ul>
<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p>GRT-gesteuerte antiretrovirale Therapie führt zu signifikant besserem virologischem Ansprechen innerhalb Beobachtungsdauer von 3 - 6 Monaten, GRT ist für Therapieumstellung von Vorteil</p> <p>außer Resistenzentwicklung sollten auch andere Faktoren als Ursache für Therapieversagen in Betracht gezogen werden; "suboptimale" PI-Plasmakonzentrationen führen zu einem schlechteren Therapieansprechen</p> <p>Therapeutisches Drug Monitoring mit Messung von Plasmakonzentrationen von Protease-Inhibitoren könnte sich als nützlich für Optimierung der antiretroviralen Therapie erweisen</p>
<p><b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b></p>	<p>In dieser Sekundäranalyse einer prospektiven randomisierten klinischen Studie zur GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl finden sich Hinweise, dass – nach einem ad hoc definierten Grenzwert – höhere Plasmakonzentrationen von Protease-Inhibitoren im Vergleich zu niedrigeren zu einer stärkeren Viruslast-Senkung führen, und dass möglicherweise durch ein zusätzliches therapeutisches Drug Monitoring mit Messung der Plasmakonzentrationen von Protease-Inhibitoren das Therapieansprechen unter einer GRT-gelenkten Therapieumstellung verbessert werden kann.</p> <p>Aufgrund der Sekundäranalyse mit retrospektiver Einteilung der Plasmakonzentrations-Vergleichsgruppen kann ein therapeutischer Nutzen eines Drug Monitoring jedoch nicht als nachgewiesen angesehen werden.</p> <p>Außerdem waren die Stichprobenumfänge in den vier Behandlungsgruppen relativ klein; p-Werte zum statistischen Vergleich der Therapie-Effekte in den vier Behandlungsgruppen werden für die Zielkriterien nicht angegeben.</p>

<b>Quelle</b>	<b>Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, Boucher CAB, Shapiro JM, Dellamonica P (1999)</b> Drug resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 353:2195-2199
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive klinische Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe i.S.v. 2 parallelen Behandlungsarmen, ohne Verblindung, multizentrisch, über 6 Monate
<b>Evidenzeinstufung</b> gem. BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer durch genotypische HIV-Resistenztestung (GRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur Standardtherapie bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen antiretroviralen Therapie aus zwei Nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (NRTIs) über mindestens 6 Monate und einem Protease-Hemmer (PI) über mindestens 3 Monate
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	114 Patienten beiderlei Geschlechts, im Alter von 18 oder mehr Jahren; mit virologischem Therapieversagen: (1) mindestens 6monatiger Behandlung aus NRTIs und mindestens 3monatiger Behandlung mit einem PI, (2) Viruslast > 10.000 Kopien/ml Ausschlusskriterien: Karnofsky-Index < 50; pathologische Laborwerte für Hämoglobin, neutrophile Granulozyten, Kreatinin und Leber-Transaminasen; absehbare Non-Compliance. Bei Baseline (s.u.) zwischen Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, HIV-Risikofaktoren, Viruslast, CD4-Zellzahl, Mutationsmuster bzw. -prävalenz, NRTI- bzw. PI-Vorbehandlung bzw. -Vorbehandlungsdauer
<b>Prüfintervention</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer GRT (zunächst laboreigener Tests mit Sequenzierung von RT und Protease, später TruGene HIV-1 Assay, jeweils mit Interpretation an Hand von Resistenztabellen); bei Zweit- oder Drittversagen Therapie-vorschlag nach Beratung unter Studienärzten
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation gemäß aktuellem Therapiestandard (standard of care; SOC) gemäß aktueller Leitlinien; bei Zweit- oder Drittversagen Therapie-vorschlag nach Beratung unter Studienärzten
<b>Prüfplan</b>	zentrale Randomisierung, durchgeführt in Sechser-Blöcken in 2:3-Verhältnis; keine Stratifikation nach möglichen prognostischen Variablen ersichtlich Concealment geschildert  keine Verblindung durchgeführt bzgl. behandelnden Ärzten, ebenfalls nicht ersichtlich bzgl. Patienten  Multizenter-Studie mit 3 Zentren in Frankreich; zusammenfassende Auswertung der Daten keine Fallzahlplanung i.e.S.; "empirische" Abschätzung der nötigen Stichprobenumfänge: 60 Pat. in Prüfarm, 40 Pat. in Kontrollbedingung Studie ursprünglich für 12 Monate geplant; Interimsanalyse vorgesehen
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	a) Vorlauf: nicht näher geschildert b) Behandlung: Woche 0: Beginn der ART Follow-up-Untersuchungen nach 3 und 6 Monaten
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	A) primär: mittlere Viruslast-Änderung in log, Baseline versus nach 3 und 6 Monaten B) sekundär: 1) Veränderungen der CD4-Zellzahl 2) Anteil der Pat. mit Viruslast < 200 Kopien/ml
<b>Auswertung / statistische</b>	konfirmatorische statistische Auswertung mittels Intention-to-treat-Analyse (ITT), drop-out = failure, und "last observation carried forward" (LOCF);

<b>Analyse</b>	ANOVA mit Messwiederholungen zweiseitige Testung keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien und Zeitpunkten																														
<b>Ergebnisse</b> (erwünschte und unerwünschte Therapie- wirkungen)	<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 30%; text-align: center;">GRT-gesteuerte Medikation</th> <th style="width: 30%; text-align: center;">SOC- Therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert:</td> <td style="text-align: center;">65 Pat.</td> <td style="text-align: center;">43 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Monat 3:</td> <td style="text-align: center;">62 Pat.</td> <td style="text-align: center;">41 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Monat 6:</td> <td style="text-align: center;">59 Pat.</td> <td style="text-align: center;">40 Pat.</td> </tr> </tbody> </table> <p>jeweils 2 Todesfälle in jeder Behandlungsgruppe; bei 2 Pat. in GRT-Gruppe sowie bei 4 Pat. in Kontrollgruppe Übergang in Stadium AIDS</p> <p>A) Viruslast-Senkung: Baseline vs                      Monat 3                      und                      Monat 6</p> <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 40%;">GRT-ART:</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">-1,04 log</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">-1,15 log</td> </tr> <tr> <td>SOC:</td> <td style="text-align: center;">-0,46 log</td> <td style="text-align: center;">-0,67 log</td> </tr> <tr> <td>mittlere Differenz:</td> <td style="text-align: center;">-0,58 log</td> <td style="text-align: center;">-0,48 log</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">p=0,01</td> <td style="text-align: center;">p=0,05</td> </tr> </table> <p>B1) Viruslast &lt; 200 Kopien/ml zu                      Monat 3                      und                      Monat 6</p> <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 40%;">GRT-ART:</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">29%</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">32% (p=0,017)</td> </tr> <tr> <td>SOC:</td> <td style="text-align: center;">14%</td> <td style="text-align: center;">14% (p=0,067)</td> </tr> </table> <p>B2) Anstieg der CD4-Zellzahl: Baseline / Randomisierung keine signifikanten Gruppenunterschiede zu Monat 3 und Monat 6</p> <p>deskriptive Analysen (u.a.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Senkung der Viruslast nach Therapieumstellung bei 6% im GRT-Arm und bei 32% im SOC-Arm</li> <li>• geringere Viruslast-Senkung bei Pat. mit Zweit- oder Drittversagen</li> </ul>		GRT-gesteuerte Medikation	SOC- Therapie	randomisiert:	65 Pat.	43 Pat.	Monat 3:	62 Pat.	41 Pat.	Monat 6:	59 Pat.	40 Pat.	GRT-ART:	-1,04 log	-1,15 log	SOC:	-0,46 log	-0,67 log	mittlere Differenz:	-0,58 log	-0,48 log		p=0,01	p=0,05	GRT-ART:	29%	32% (p=0,017)	SOC:	14%	14% (p=0,067)
	GRT-gesteuerte Medikation	SOC- Therapie																													
randomisiert:	65 Pat.	43 Pat.																													
Monat 3:	62 Pat.	41 Pat.																													
Monat 6:	59 Pat.	40 Pat.																													
GRT-ART:	-1,04 log	-1,15 log																													
SOC:	-0,46 log	-0,67 log																													
mittlere Differenz:	-0,58 log	-0,48 log																													
	p=0,01	p=0,05																													
GRT-ART:	29%	32% (p=0,017)																													
SOC:	14%	14% (p=0,067)																													
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>GRT-gesteuerte antiretrovirale Therapie führt zu signifikant besserem virologischem Ansprechen innerhalb Beobachtungsdauer von 3 - 6 Monaten, GRT ist für Therapieumstellung von Vorteil</p> <p>beste Therapieprädiktion für virologisches Therapieansprechen durch Kombination aus Genotypisierung und Kenntnis der Medikamentenanamnese</p> <p>Hinweis auf Problematik der Interpretation von Resistenzmutationen</p>																														
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie wird der Nachweis geführt, dass eine GRT-gesteuerte Medikamentenauswahl die Viruslast signifikant stärker reduziert bzw. häufiger unter die Nachweisgrenze senkt als eine Standard-ART, zumindest innerhalb der Studiendauer von 3 bis 6 Monaten. Hinsichtlich der CD4-Zellzahl waren keine Unterschiede nachweisbar.</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte wurde nicht durchgeführt. Ob sich dies auf die Ergebnisse ausgewirkt hat, kann nicht sicher abgeschätzt werden.</p> <p>Jeweils etwa ein Drittel der Patienten in jedem Behandlungsarm wurde als "Problempatienten" mit Zweit- oder Drittversagen eingestuft. Hier basierte die Therapieempfehlung auf einer Beratung zwischen den Studienärzten. Eine differentielle Auswertung dieser "Problempatienten" erfolgte nicht; damit kann die relative Bedeutung der Expertenberatung für die diesbezüglichen Therapieergebnisse nicht abgeschätzt werden.</p> <p>Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Untersuchungsbefunde ergeben sich Einschränkungen aufgrund des Ausschlusses vermutlich nicht hinreichend komplianter Patienten. Eine Kontrolle der Therapieadhärenz wurde im Studienverlauf offenbar nicht durchgeführt.</p>																														

	Zusammenfassend belegen die Studienergebnisse den therapeutischen Nutzen einer GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl, teilweise in Kombination mit Expertenberatung, bei der Behandlung überwiegend mehrfach vorbehandelter HIV-Infizierter zumindest für einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten.
--	--

<b>Quelle</b>	<b>Mazzotta F, Lo Caputo S, Torti C, Tinelli C, Pierotti P, Castelli F, Lazzarin A, Angarano G, Maserati R, Gianotti N, Ladisa N, Quiros-Roldan E, Rinehart AR, Carosi G; Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPheRex) Group of the Italian Management Standardizzato di Terapia Antiretrovirale (MASTER) Cohort (2003) Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPheRex) trial. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 32(3):268-280</b>
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive klinische Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe i.S.v. 2 parallelen Behandlungsarmen, ohne Verblindung, multizentrisch, mit Katamnese von bis zu 48 Wochen
<b>Evidenz-einstufung</b> gem. BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer durch phänotypische Resistenztestung (PRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur durch genotypische HIV-Resistenztestung mit Interpretation als Virtual Phenotype (vP-GRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen antiretroviralen Therapie aus mehr als sechs antiretroviralen Medikamenten
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	201 Patienten beiderlei Geschlechts, mit virologischem Therapieversagen bei: (1) mindestens 2jähriger Vorbehandlung mit mehr als 6 antiretroviralen Medikamenten, (2) Viruslast > 1.000 Kopien/ml, (3) stabiler antiretroviraler Medikation > 6 Monate Ausschlusskriterien wurden nicht spezifiziert bei Baseline (s.u.) zwischen Prüflinterventions- und Vergleichsgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, CD4-Zellzahl, Medikamenten-Resistenzen, Vorbehandlung mit Art und Anzahl unterschiedlicher antiretroviraler Medikamente, Therapieadhärenz etc. mit Ausnahme der im PRT-Arm etwas höheren Viruslast ( $4,92 \pm 0,62$ vs $4,73 \pm 0,61$ ; $p = 0,028$ )
<b>Prüflintervention</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer PRT (Antivirogram) mit Expertenrat mit Cut-offs: <4fache "Resistenz"; 4-10fache "Resistenz"; >10fache "Resistenz"
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer vP-GRT (Virco, Belgien) mit Expertenrat mit Cut-offs wie oben beschrieben
<b>Prüflplan</b>	zentrale Randomisierung, durchgeführt in 1:1-Verhältnis; Stratifikation nach möglichen prognostischen Variablen nicht ersichtlich; Concealment nicht erwähnt; zentrale Randomisierung läßt jedoch auf hinreichende "Maskierung" der Randomisierung (Concealment) schließen keine Verblindung durchgeführt bzgl. behandelnden Ärzten, ebenfalls nicht ersichtlich bzgl. Patienten Multizenter-Studie mit 18 Zentren in Italien; zusammenfassende Auswertung der Daten Fallzahlplanung: 80 Patienten pro Behandlungsbedingung; Signifikanzniveau: 5%; Power: 87%; angenommener Effekt der ART: 40% vs. 20% Patientenanteil mit Viruslast < 400 Kopien/ml nach 48 Wochen; keine Annahmen von Drop-out-Raten Interimsanalysen waren - soweit ersichtlich - nicht vorgesehen
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	a) Vorlauf: nicht näher charakterisiert b) Behandlung: Woche 0: Beginn der ART Follow-up-Untersuchungen nach 4, 16, 32 und 48 Wochen

<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>A) primär: Anteil der Patienten mit Viruslast &lt; 400 Kopien/ml nach 48 Wochen</p> <p>B) sekundär:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) absolute Viruslast-Änderung in log</li> <li>2) Anteil der Patienten mit Viruslast-Reduktion &gt; 0,5 log</li> <li>3) Veränderungen der CD4-Zellzahl</li> </ol>																					
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>confirmatorische statistische Auswertung mittels Intention-to-treat-Analyse (ITT) mit "last observation carried forward" (LOCF); ergänzend Completer-Analyse ("on treatment", OT)</p> <p>Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk, <math>\chi^2</math>- oder t-Tests bzw. ANOVA mit Messwiederholungen bzw. logistische Regression zum Gruppenvergleich</p> <p>keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien ersichtlich</p>																					
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapie-wirkungen)</b>	<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 30%; text-align: center;">PRT-Arm</th> <th style="width: 30%; text-align: center;">vP-GRT-Arm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert:</td> <td style="text-align: center;">101 Pat.</td> <td style="text-align: center;">100 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Woche 0:</td> <td style="text-align: center;">87 Pat.</td> <td style="text-align: center;">86 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Woche 4:</td> <td style="text-align: center;">82 Pat.</td> <td style="text-align: center;">81 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Woche 16:</td> <td style="text-align: center;">75 Pat.</td> <td style="text-align: center;">77 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Woche 32:</td> <td style="text-align: center;">77 Pat.</td> <td style="text-align: center;">76 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Woche 48:</td> <td style="text-align: center;">60 Pat.</td> <td style="text-align: center;">64 Pat.</td> </tr> </tbody> </table> <p>3 HIV-assoziierte Todesfälle im PRT-Arm; 2 HIV-assoziierte Todesfälle im vP-GRT-Arm;  4 Übergänge ins Stadium AIDS im PRT-Arm</p> <p>kein Unterschied zwischen Behandlungsarmen bzgl. Absetzen von Medikamenten wegen unerwünschter Wirkungen (14,45%), virologischem Therapieversagen (30,06%) oder anderer Gründe (8,09%)</p> <p>keine Unterschiede zwischen Behandlungsarmen bzgl. verabreichter Substanzen und Therapieadhärenz</p> <p>mindestens 3 "aktive" Substanzen wurden verabreicht bei 64,4% der PRT- und 61,4% der vP-GRT-Pat.</p> <p>A) Viruslast-Senkung &lt; 400 Kopien/ml nach 48 Wochen gemäß ITT-LOCF:  PRT-Arm: 20%;                      vP-GRT-Arm: 24%                      (n.s.)</p> <p>B1) Viruslast-Senkung &gt; 0,5 log nach 48 Wochen gemäß ITT-LOCF:  PRT-Arm: 58%;                      vP-GRT-Arm: 61%                      (n.s.)</p> <p>B2) Viruslast-Senkung nach 48 Wochen gemäß ITT-LOCF (mittlere Differenz):  PRT-Arm: -0,92 log                      vP-GRT-Arm: - 0,94 log                      (n.s.)</p> <p>B3) Anstieg der CD4-Zellzahl (Zellen/ml) nach 48 Wochen gemäß ITT-LOCF:  PRT-Arm: +41,6                      vP-GRT-Arm: +94,4                      (n.s.)</p> <p>bei Completer-Analysen gleichsinnige Ergebnisse</p> <p>deskriptive Analysen zu signifikanten Prädiktoren eines virologischen Therapieansprechens mit Viruslast &lt; 400 Kopien/ml (u.a.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieadhärenz (eingeteilt in 3 Klassen)</li> <li>• CD4-Zellzahl bei Baseline</li> <li>• intravenöser Drogenmißbrauch</li> <li>• Sensitivitäts-Score der neuen antiretroviralen Medikation (eingeteilt in 3 Klassen)</li> </ul>		PRT-Arm	vP-GRT-Arm	randomisiert:	101 Pat.	100 Pat.	Woche 0:	87 Pat.	86 Pat.	Woche 4:	82 Pat.	81 Pat.	Woche 16:	75 Pat.	77 Pat.	Woche 32:	77 Pat.	76 Pat.	Woche 48:	60 Pat.	64 Pat.
	PRT-Arm	vP-GRT-Arm																				
randomisiert:	101 Pat.	100 Pat.																				
Woche 0:	87 Pat.	86 Pat.																				
Woche 4:	82 Pat.	81 Pat.																				
Woche 16:	75 Pat.	77 Pat.																				
Woche 32:	77 Pat.	76 Pat.																				
Woche 48:	60 Pat.	64 Pat.																				

<b>Fazit der Autoren</b>	kein Unterschied zwischen PRT-gesteuerter versus vP-GRT-gesteuerter antiretroviraler Therapie mit Expertenempfehlung nach 48 Wochen bei mehrfach vorbehandelten Pat. Expertenrat könnte mögliche Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen "eingegeben" haben
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie fand sich kein Unterschied zwischen einer PRT- und einer vP-GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl mit Expertenempfehlung hinsichtlich einer Viruslast-Senkung unter 400 Kopien/ml. Auch hinsichtlich immunologischer Zielparameter wie der CD4-Zellzahl waren keine Unterschiede nachweisbar.</p> <p>Wie auch von den Autoren diskutiert, könnte der verfügbare Expertenrat mögliche Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen maskiert haben. Um einen möglicherweise tatsächlich vorhandenen Unterschied nicht zu übersehen, hätten die Stichprobenumfänge größer gewählt werden müssen, um die Power zu erhöhen. Die Schlussfolgerung einer Gleichwirksamkeit PRT- und einer vP-GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl ist daher sehr wahrscheinlich mit einer höheren Unsicherheit als der präspezifizierten Annahme von 13% belastet.</p> <p>Eine Standard of Care-Bedingung als Kontrollgruppe wurde in dieser Studie nicht realisiert. Eine genuine überlegene klinische Wirksamkeit einer PRT- oder vP-GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl in dieser Studie kann daher nicht als gesichert gelten.</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte wurde nicht durchgeführt.</p> <p>Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse ist anzumerken, dass die Ergebnisse nicht hinsichtlich von Subgruppen von Therapieversagern aufgeschlüsselt werden. Als positiv ist hinsichtlich einer möglichen Bedeutung für die Versorgungspraxis die relativ lange Beobachtungsdauer von 48 Wochen zu vermerken.</p> <p>Zusammenfassend konnte an Hand der Studienergebnisse kein Unterschied zwischen einer PRT- und einer vP-GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl in Kombination mit Expertenberatung bei der Behandlung HIV-Infizierter mit Therapieversagen für einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen nachgewiesen werden. Dieses Studienresultat ist vor dem Hintergrund zu bewerten, dass eine (vP)-GRT gegenüber einer PRT leichter und schneller durchzuführen und außerdem preiswerter ist.</p>

<b>Quelle</b>	<b>Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, Race E, Descamps D, Peytavin G, Matheron S, Lamotte C, Guiramand S, Costagliola D, Brun-Vezinet F, Clavel F, Girard PM (2002)</b> Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: A randomized trial. <i>AIDS</i> 16(5):727-736
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive randomisierte klinische Therapiestudie mit 3 Vergleichsgruppen i.S.v. parallelen Behandlungsarmen, ohne Verblindung, multizentrisch, mit Katamnese von bis zu 48 Wochen
<b>Evidenz-einstufung gem. BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer durch genotypische (GRT) oder phänotypische HIV-Resistenztestung (PRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur Standardtherapie bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen antiretroviralen Therapie mit mindestens einem Protease-Hemmer (PI)
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	541 Patienten beiderlei Geschlechts, im Alter von 18 oder mehr Jahren; mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast > 1.000 Kopien/ml trotz mindestens dreimonatiger Kombinationsbehandlung mit mindestens einem PI ohne Medikations-Änderung während der vorhergehenden 2 Monate (Vorbehandlung über 56 Monate mit 6 verschiedenen Substanzen, jeweils im Median), Karnofsky-Index > 70%. Ausschlusskriterien: opportunistische Infektionen; vorhergehende Resistenztestung, vermutete schlechte Compliance / Therapieadhärenz, deutlich pathologische Laborwerte bzgl. Hb, neutrophile Granulozyten, Kreatinin, Amylase, Leber-Aminotransferasen bei Baseline (s.u.) zwischen den beiden Prüfinderventions- und der Kontrollgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden mit Ausnahme einer geringfügig höheren Anzahl von Pat. mit mehr als 3 Zidovudin-Resistenzmutationen in der Gruppe mit PRT gegenüber der GRT- und (geringer) der SOC-Vergleichsgruppe [vermutlich kein signifikanter Unterschied; p-Werte hierzu fehlen]
<b>Prüfintervention</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer GRT (TruGene HIV-1 Kit; Visible Genetics, Canada; Interpretation der Daten mittels ANRS-Algorithmus von 1998) oder einer PRT (eigener, nicht-kommerzieller Assay zur in-vitro-Phänotypisierung und IC50- bzw. IC90-Bestimmung im Vergleich zum Referenzvirus NL <sub>4-3</sub> unter Berücksichtigung weiterer verfügbarer Informationen) GRT-Bewertungsstufen: (1) kein Nachweis einer Resistenz; (2) mögliche Resistenz, (3) Resistenz PRT-Bewertungsstufen je nach IC50- [bzw. IC90- (?)]Anstieg: (1) erste Wahl, (2) zweite Wahl, (3) nicht empfohlen; Grenzwert für PI: 4facher IC-Anstieg, für NRTIs und NNRTIs: 5facher IC-Anstieg
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation gemäß aktuellem Therapiestandard (standard of care; SOC) unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen ausschl. Resistenztestung
<b>Prüfplan</b>	Randomisierung erfolgte gewichtet zugunsten der Resistenztestungs-Arme; zentrale Randomisierung nicht ersichtlich; Concealment nicht erwähnt; Stratifikation nach möglichen prognostischen Variablen: a) Viruslast > 5.000 Kopien/ml oder b) Vorbehandlung mit Abacavir, NNRTIs oder PIs, in 3 Schichten: (1) a) nicht erfüllt; (2) a) erfüllt, aber nicht b); (3) a) und b) erfüllt keine Verblindung durchgeführt, weder bzgl. behandelnden Ärzten noch bzgl. Patienten Multizenter-Studie mit 46 Zentren in den Frankreich (sämtlich Krankenhäuser); durchgeführt von April bis Oktober 1999; zusammenfassende Auswertung der Daten Fallzahlplanung: keine notwendige Anzahl von Patienten pro Behandlungsbedingung ge-

	<p>nannt; Signifikanzniveau: 5%; Power: 80%; zweiseitige Testung; angenommener Effekt der ART nach Maßgabe einer PRT: 50% Erfolgsrate; angenommener Effekt der ART nach Maßgabe einer GRT: 35% Erfolgsrate; angenommener Effekt der SOC-Therapie: 20% Erfolgsrate; Annahme einer Drop-out-Rate nicht erwähnt</p> <p>Interimsanalysen waren - soweit ersichtlich - nicht vorgesehen</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>a) Vorlauf: Woche -5: Screening, Resistenztestung und Randomisierung</p> <p>b) Behandlung: Woche 0: Baseline; Beginn der ART, in den GRT- bzw. PRT-Gruppen nach Maßgabe der Ergebnisse der Resistenztestung; Follow-up-Untersuchungen nach 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48 Wochen</p>
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>A) primär: prozentualer Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach 12 Wochen</p> <p>B) sekundär:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 20 Kopien/ml nach 12 Wochen</li> <li>2) Veränderungen der Plasma-Viruslast (bei Annahme einer Viruslast von 200 Kopien/ml bei Werten unter der Nachweisgrenze) und der CD4-Zellzahl zwischen Woche 0 und Woche 12</li> <li>3) prozentualer Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach sowohl 12 als auch nach 24 Wochen</li> <li>4) prozentualer Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach 12, 24 und 36 Wochen</li> </ol>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>confirmatorische statistische Auswertung mittels Intention-to-treat-Analyse (ITT):</p> <p>a) primäre Analyse: ITT/LOCF mit erhobenen Daten [observed values]</p> <p>b) sekundäre Analyse: ITT/M=F mit Wertung fehlender Daten [missing data] als Therapieversager [failure]</p> <p>Vergleich kontinuierlicher Variablen: Varianzanalyse;      Vergleich kategorialer Variablen: logistische Regression</p> <p>keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien</p>
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>Screening: 578 Pat.;</p> <p>Randomisierung: 542 Pat. [davon 1 Pat. ausgeschlossen];</p> <p>Allokation: PRT: 190 Pat.; GRT: 192 Pat.; SOC: 159 Pat.;</p> <p>Woche 12: PRT: 187 Pat.; GRT: 186 Pat.; SOC: 152 Pat.;</p> <p>Woche 24: PRT: 183 Pat.; GRT: 182 Pat.; SOC: 144 Pat.;</p> <p>Woche 36: PRT: 143 Pat.; GRT: 152 Pat.; SOC: 121 Pat.;</p> <p>im SOC-Arm wurden signifikant mehr bisher nicht verordnete Substanzen und signifikant häufiger Substanzen aus 3 verschiedenen Klassen verabreicht</p> <p>A) Prozentualer Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach 12 Wochen</p> <p>ITT/LOCF: PRT: 35%; PRT vs. SOC: p = 0,918; PRT vs. GRT: p = 0,079;      GRT: 44%; GRT vs. SOC: p = 0,120;      SOC: 36%;</p> <p>signifikanter Stratum-Effekt: Erfolgsraten mit Viruslast &lt; 200 Kopien/ml:      Stratum (1): 61%; Stratum (2): 38%; Stratum (3): 18% (p &lt; 0,001)</p> <p>B1) Prozentualer Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 20 Kopien/ml nach 12 Wochen</p> <p>ITT/LOCF: PRT: 19%; PRT vs. SOC: p = 0,723; PRT vs. GRT: p = 0,915;      GRT: 19%; GRT vs. SOC: p = 0,649;      SOC: 17%;</p> <p>B2) Veränderungen der Plasma-Viruslast (bei Annahme einer Viruslast von 200 Kopien/ml bei Werten unter der Nachweisgrenze) zwischen Woche 0 und Woche 12</p> <p>ITT/LOCF: PRT: - 0,93 ± 1,07 log; PRT vs. SOC: p = 0,274; PRT vs. GRT: p = 0,989;</p>

	<p>GRT: <math>-0,95 \pm 1,03</math> log; GRT vs. SOC: <math>p = 0,215</math>;          SOC: <math>-0,76 \pm 1,01</math> log;</p> <p>keine signifikanten Differenzen der CD4-Zellzahlen in ITT-Analysen nachweisbar;          für B1) und B2) keine signifikanten Arm-Stratum-Interaktionen;          für A), B1) und B2) auch unter ITT/M=F-Analysen keine signifikanten Differenzen</p> <p>B3) prozentualer Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach sowohl 12 als auch nach 24 Wochen</p> <p>ITT/LOCF: PRT: 23%; PRT vs. SOC: <math>p = 0,800</math>; PRT vs. GRT: <math>p = 0,068</math>;          GRT: 31%; GRT vs. SOC: <math>p = 0,052</math> [für ITT/M=F: <math>p = 0,026</math>];          SOC: 22%;</p> <p>B4) prozentualer Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach 12, 24 und 36 Wochen</p> <p>ITT/LOCF: PRT: 20%; PRT vs. SOC: <math>p = 0,940</math>; PRT vs. GRT: <math>p = 0,278</math>;          GRT: 25%; GRT vs. SOC: <math>p = 0,270</math>;          SOC: 19%;</p> <p>deskriptive Analysen (u.a.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse der möglichen Bedeutung der Anzahl von PIs in ART-Vorbehandlung:              nur 1 PI: Viruslast &lt; 200 Kopien/ml: PRT: 45%; (<math>p = 0,915</math> für PRT vs. SOC);              GRT: 65%; (<math>p = 0,022</math> für GRT vs. SOC);              SOC: 45% [jeweils zum Zeitpunkt Woche 12];              mehr als 1 PI: Viruslast &lt; 200 Kopien/ml: GRT: 35% vs. SOC: 30% (<math>p = 0,587</math>);              auch für PRT wiederum keine derartige Interaktion nachweisbar</li> <li>keine signifikanten Unterschiede in der Compliance / Therapieadhärenz zwischen den 3 Behandlungsarmen zu Woche 12</li> <li>Plasmakonzentrationmessungen der Medikamente bei Woche 2 und Woche 12:              bei Woche 2: Messungen bei 163 Pat.: kein Unterschied hinsichtlich des Anteils von Pat. mit "effektiven" Plasmakonzentrationen;              bei Woche 12: Messungen bei 463 Pat.: Anteil von Pat. mit "effektiven" Plasmakonzentrationen:              PRT: 63% von 153 Pat.; <math>p = 0,723</math> vs. SOC;              GRT: 72% von 148 Pat.; <math>p = 0,008</math> vs. SOC;              SOC: 57%;</li> <li>keine signifikanten Unterschiede bei schwerwiegenden Nebenwirkungen zwischen den 3 Behandlungsarmen</li> <li>Todesfälle: PRT: 2; GRT: 1; SOC: 1;</li> <li>Übergang in Stadium AIDS: PRT: 8, GRT: 7; SOC: 4</li> <li>Medikamentenänderungen nach ART-Festlegung zwischen Woche 0 und Woche 12:              PRT: 23%; PRT vs. SOC: <math>p = 0,20</math>;              GRT: 17%; GRT vs. SOC: <math>p = 0,015</math>;              SOC: 28%;</li> </ul>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Insgesamt war bei vielfach vorbehandelten Patienten weder unter PRT- noch unter GRT-gesteuerter antiretroviraler Therapie ein signifikant besseres virologisches Ansprechen als unter SOC-Therapie nachzuweisen; insbesondere konnte keine Überlegenheit einer PRT gegenüber einer GRT bei der Medikamentenauswahl gezeigt werden. Eine Sekundäranalyse ergab einen Vorteil der GRT-gesteuerten ART bei Patienten, die vor Studienaufnahme mit nur einem PI vorbehandelt worden waren.</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie wurde versucht – wie aus den Annahmen zur Erfolgsrate aus den Informationen zur Fallzahlschätzung ersichtlich –, den Nachweis zu führen, dass sowohl eine PRT- als auch eine GRT-gesteuerte Medikamentenauswahl die Viruslast signifikant häufiger unter die Nachweisgrenze senkt als eine Stan-</p>

<p>dard-ART, und dass eine PRT bei einer Therapieumstellung wiederum einer GRT überlegen ist. Diese Hypothesen konnten anhand des primären Endpunkts sämtlich nicht belegt werden; es zeigte sich dabei im Gegenteil im direkten Vergleich ein Trend zugunsten einer GRT gegenüber einer PRT.</p> <p>Bei einem der sekundären Zielparameter, nämlich dem prozentualen Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach sowohl 12 als auch nach 24 Wochen, zeigte sich ebenfalls ein Trend zugunsten einer GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl gegenüber sowohl einer PRT-gelenkten als auch einer SOC-Therapie; ein derartiger trendmäßiger Vorteil war freilich bei einer Extension der Beobachtungszeit von 24 auf 36 Wochen nicht mehr durchgängig nachzuweisen, was die Relevanz dieses (punktuellen) Befundes für den längerfristigen Krankheitsverlauf in Frage stellt.</p> <p>Ferner zeigte sich bei der Sekundäranalyse ein Vorteil der GRT-gesteuerten ART gegenüber einer SOC-Therapie, wenn die Patienten zuvor lediglich mit einem und nicht mit mehreren Protease-Hemmern vorbehandelt worden waren.</p> <p>Von den Autoren wurden auch Medikamentenkonzentrationen im Blut (NNRTI und PI) gemessen und hinsichtlich "effektiver" Plasmaspiegel auf die 3 Behandlungsarme bezogen. Diese Ergebnisse werden hier nicht eingehend erörtert, da die Grenzwerte für die Definition einer wirksamen Plasmakonzentration nicht angegeben wurden und solche Grenzwerte für keine der antiretroviralen Substanzen bisher als unumstritten oder allgemein etabliert gelten könnten. Durch die Messung von Plasmakonzentrationen in dieser Studie konnte immerhin dieser prognostisch möglicherweise relevante Faktor kontrolliert werden; hierbei zeigte sich, dass punktuell zu Woche 12 in der SOC-Gruppe mehr Patienten eine "effektive" Plasmakonzentration aufwiesen als unter der GRT-ART.</p> <p>Die Compliance / Therapieadhärenz wurde anhand der Frage nach versäumten Medikamenteneinnahmen in den letzten 3 Tagen vor dem Messzeitpunkt Woche 12 von den behandelnden Ärzten beurteilt. Dabei konnte gezeigt werden, dass zwischen den 3 Behandlungsarmen keine Unterschiede hinsichtlich der Compliance bestanden und folglich die Studienergebnisse von dieser möglicherweise intervenierenden Variable (zumindest nicht bei Woche 12) beeinflusst worden sein dürften.</p> <p>Auch weitere Confounder wie die Höhe der Viruslast bei Behandlungsbeginn und die Vorbehandlung mit NNRTIs und PIs wurden in dieser Studie mittels stratifizierter Randomisierung kontrolliert; damit wurde ein möglicher verzerrender Effekt dieser prognostisch relevanten Parameter auf die Studienergebnisse minimiert.</p> <p>Die in dieser Studie zu beobachtenden, bis zum Messzeitpunkt Woche 24 nur geringen Drop-out-Raten dürften die Resultate nicht wesentlich beeinflusst haben, wie aus den gleichsinnigen Befunden der ITT/LOCF- und der ITT/M=F-Analyse ersichtlich wird.</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte wurde nicht durchgeführt. Eine mögliche Folge einer solchen fehlenden Verblindung könnte der beobachtete häufigere Medikamentenwechsel in der SOC-Gruppe in der Zeit von Woche 0 bis Woche 12 gewesen sein. Inwiefern sich eine mögliche differentielle Medikamentenanpassung in der SOC-Gruppe je nach Kenntnis der Viruslast auf die Studienergebnisse – evtl. zum Nachteil einer GRT-gesteuerten ART – ausgewirkt haben könnte, wird von den Autoren nicht problematisiert.</p> <p>Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse ist anzumerken, dass ganz überwiegend vielfach und über lange Zeiträume vorbehandelte Patienten mit einem Therapieversagen in die Studie aufgenommen wurden, was deren externe Validität erhöht. - Allerdings wurden Patienten mit einer erwarteten schlechten Therapieadhärenz ausgeschlossen.</p> <p>Ergebnisse werden für einen Studienverlauf von bis zu 36 Wochen mitgeteilt. Die klinische Relevanz für einen darüber hinausgehenden Krankheitsverlauf kann daher zwar nicht sicher beurteilt werden; es ist jedoch nicht zu erwarten, dass sich bei längerer Beobachtung noch Unterschiede zwischen den 3 Behandlungsarmen gezeigt hätten.</p>
---

	<p>Zusammenfassend konnte mit dieser Studie ein therapeutischer Nutzen einer PRT- oder GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl bei der Therapie vielfach vorbehandelter HIV-Infizierter im Vergleich zur Standardtherapie nicht belegt werden. Lediglich bei einer Untergruppe von nur mit einem und nicht mehreren Protease-Hemmern vorbehandeten Patienten zeigte sich in einer Sekundäranalyse möglicherweise ein Vorteil einer GRT-gesteuerten ART gegenüber der SOC-Therapie.</p>
--	--

<b>Quelle</b>	<b>Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, Gonzalez J, Domingo P, Boucher C, Rey-Joly C, Clotet B, Havana Study Group (2002)</b> Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice. <i>AIDS</i> 16(2): 209-218
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive klinische Therapiestudie mit zweifach randomisierter Vergleichsgruppe i.S.e. 2x2-faktoriellen Prüfplans mit 4 parallelen Behandlungsgruppen, ohne Verblindung, multizentrisch, mit Katamnese von bis zu 24 Wochen
<b>Evidenzeinstufung</b> gem. BUB-Richtlinien	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer zum einen durch genotypische HIV-Resistenztestung (GRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur Standardtherapie, zum anderen durch Expertenrat gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur Standardtherapie sowie deren Kombinationen bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen, mindestens 6monatigen antiretroviralen Therapie
<b>Patienten</b> (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	326 Patienten beiderlei Geschlechts; mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast > 1.000 Kopien/ml trotz mindestens 6monatiger Kombinationsbehandlung Ausschlusskriterien: Ausschluss bei anamnestisch ungenügender Therapieadhärenz oder Drogenabusus oder substantiellen Nebenwirkungen unter antiretroviraler Kombinationsbehandlung in der Vorgeschichte bei Baseline (s.u.) zwischen Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden (einschl. CDC-Stadien sowie Erst-, Zweit- oder Drittversagen)
<b>Prüfintervention</b>	zwei unabhängige Prüfbedingungen nach 2x2-varianzanalytischem Design (I) Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer GRT (TruGene HIV-1 Genotyping Kit, Retrogram Software), nach klinischem Urteil und aktuellen Leitlinien (II) Expertenrat durch ein Panel aus 4 Klinikern und 2 Virologen mit jeweils mindestens 10jähriger Erfahrung unter Berücksichtigung der Medikamentenanamnese, des jeweiligen virologischen und immunologischen Therapieerfolgs und der Therapieadhärenz unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	(I) und (II): Umstellung auf antiretrovirale Medikation gemäß aktuellem Therapiestandard (standard of care; SOC), nach klinischem Urteil und aktuellen Leitlinien
<b>Prüfplan</b>	zweifache Randomisierung in 4 Behandlungsgruppen: (1) GRT ohne Expertenrat, (2) GRT plus Expertenrat, (3) keine GRT, kein Expertenrat, (4) keine GRT plus Expertenrat; Randomisierung erfolgte zentral durch koordinierendes Zentrum, Stratifikation nach Erst-, Zweit- oder Drittversagen unter vorheriger antiretroviraler Therapie; Concealment nicht erwähnt; zentrale Randomisierung lässt jedoch auf hinreichende "Maskierung" der Randomisierung (Concealment) schließen keine Verblindung durchgeführt, weder bzgl. behandelnden Ärzten noch bzgl. Patienten Multizenter-Studie mit 13 Zentren in Spanien; Fallzahlplanung: Signifikanzniveau: 5%; Power: 80%; angenommener Effekt der ART nach Maßgabe einer GRT bzw. eines Expertenrats: 50% Unterschied bzgl. des Anteils der Pat. mit Viruslast < 400 Kopien/ml; keine Spezifikation einer Drop-out-Rate; Interimsanalysen waren - soweit ersichtlich - nicht vorgesehen

<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	a) Vorlauf von bis zu 4 Wochen b) Behandlung: Woche 0: Beginn der ART-Umstellung Follow-up-Untersuchungen nach 12 und 24 Wochen
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	A) primär: Anteil der Pat. mit Plasma-Viruslast < 400 Kopien/ml nach 24 Wochen B) sekundär: Veränderungen der Viruslast nach 12 und nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	primäre statistische Auswertung mittels Intention-to-treat-Analyse (ITT) mit "last observation carried forward" (LOCF); Sekundäranalyse als per protocol-Analyse; A) Anteil der Pat. mit Viruslast < 400 Kopien/ml: verglichen mittels $\chi^2$ -Test B) Veränderungen der Viruslast nach 12 und nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline: verglichen mittels ANOVA mit Messwiederholung, Scheffe-Test für multiple Vergleiche C) logistische Regression zur Analyse von Variablen, welche mit dem primären Zielkriterium assoziiert waren
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	(1) GRT ohne Expertenrat: 78 Pat., (2) GRT plus Expertenrat: 83 Pat., (3) keine GRT, kein Expertenrat: 84 Pat., (4) keine GRT plus Expertenrat: 81 Pat. (I) Haupteffekt GRT: A) Prozentualer Anteil der Pat. mit Viruslast < 400 Kopien/ml zu Woche 24 ITT-LOCF: GRT-gesteuerte Medikation: 48,5% keine GRT-gesteuerte Therapie: 36,2%; p < 0,05 B) Veränderung der Viruslast zu Woche 24 ITT-LOCF: GRT-gesteuerte Medikation: -0,84 log keine GRT-gesteuerte Therapie: -0,63 log; p < 0,05 (II) Haupteffekt Expertenrat: A) Prozentualer Anteil der Pat. mit Viruslast < 400 Kopien/ml zu Woche 24 ITT-LOCF: Medikation nach Expertenrat: 47,2% Medikation ohne Expertenrat: 37,4%; [n.s.] B) Veränderung der Viruslast zu Woche 24 ITT-LOCF: Medikation nach Expertenrat: -0,75 log Medikation ohne Expertenrat: -0,73 log; [n.s.] per protocol-Sekundäranalyse des prozentualen Anteils der Pat. mit Viruslast < 400 Kopien/ml zu Woche 24: (I) Haupteffekt GRT: GRT-gesteuerte Medikation: 57,5% keine GRT-gesteuerte Therapie: 42,2%; p < 0,05 (II) Haupteffekt Expertenrat: Medikation nach Expertenrat: 59,1% Medikation ohne Expertenrat: 41,1%; p < 0,05 deskriptive multivariate Analysen (u.a.): • Viruslast < 400 Kopien/ml: positive Assoziation mit GRT: OR 1,7 [95%KI: 1,1; 2,8; p = 0,016]; Expertenrat bei Zweitversagen: OR 3,2 [95%KI: 1,2; 8,3; p = 0,016] keine Angaben zu möglichen Interaktionen zwischen den Haupteffekten
<b>Fazit der Autoren</b>	GRT-gesteuerte antiretrovirale Therapie (TruGene Assay mit Interpretation durch Retrogram-Software) führt zu signifikant besserem virologischem Ansprechen Expertenrat zeigt positiven Effekt auf virologisches Ansprechen bei Patienten mit Zweitversagen bei antiretroviraler Kombinations-Vorbehandlung
<b>Methodische Kritik und Fazit</b>	In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie wird der Nachweis geführt, dass eine GRT-gesteuerte Medikamentenauswahl die Viruslast signifikant häufiger unter die

<b>der Auswertung</b>	<p>Nachweisgrenze senkt als eine Standard-ART, bei der sich der behandelnde Arzt lediglich auf die Medikamentenanamnese, seine klinische Erfahrung und auf Leitlinien stützt. Dieser positive Effekt einer GRT war sowohl bei einer Intention-to-treat- also auch bei einer Per-Protocol-Analyse nachweisbar.</p> <p>Die Beratung durch ein Expertenpanel hinsichtlich der antiretroviralen Medikamentenauswahl erwies sich unter den Studienbedingungen gegenüber einer Standard-ART bei der Intention-to-treat-Analyse als nicht überlegen, wenngleich die Effekte hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze vom Ausmaß her denjenigen einer GRT-gesteuerten ART vergleichbar waren. Bei der Per-Protocol-Analyse zeigte sich die Expertenberatung gegenüber einer Standard-ART überlegen; darüberhinaus zeigte sich in der Regressionsanalyse ein signifikant höheres virologisches Ansprechen unter Expertenrat bei Patienten mit Zweitversagen. Der Expertenrat wurde allerdings "nur" bei 81% der betroffenen Patienten berücksichtigt.</p> <p>In der Publikation finden sich keine Analysen von möglichen Interaktionseffekten, etwa zur Frage, ob die Befolgung eines Expertenrats den Effekt einer GRT noch verstärkt haben könnte; auch ein direkter Vergleich der beiden GRT-Gruppen mit und ohne Expertenrat hinsichtlich der Zielgrößen wurde offenbar nicht durchgeführt.</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte erfolgte nicht.</p> <p>Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse ist anzumerken, dass Patienten mit einem Drogen-Abusus oder einer anamnestisch bekannten ungenügenden Therapieadhärenz von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Die klinische Relevanz für diese Patientengruppen sowie einen längerfristigen Krankheitsverlauf über 24 Wochen hinaus bleibt daher unklar.</p> <p>Zusammenfassend wurde mit dieser Studie ein therapeutischer Nutzen einer GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl bei der Behandlung HIV-Infizierter mit Erst-, Zweit- oder Drittversagen nachgewiesen, während demgegenüber ein positiver Effekt einer Beratung durch ein Expertenpanel hinsichtlich der Auswahl antiretroviraler Medikamente nicht in vergleichbarer Weise belegt werden konnte.</p>
-----------------------	---

**Blanco JL, Valdecillos G, Arroyo JR et al (2002)** A prospective randomized study on the usefulness of genotypic resistance tests versus real phenotypic resistance tests in heavily pretreated patients with virological failure (VIHRES study) (Abstract TuPeB4624) XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002, Barcelona, Spain

**Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

In der spanischen VIHRES-Studie wurde der therapeutische Nutzen zweier unterschiedlicher Vorgehensweisen zur HIV-Resistenztestung, einer genotypischen Resistenztestung (GRT) und einer phänotypischen Resistenztestung (PRT), jeweils mit Beratung durch ein Expertenkomitee für eine testgesteuerte Auswahl antiretroviraler Medikamente gegeneinander verglichen. Hierzu wurden 137 HIV-infizierte Patienten in eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie ohne Verblindung aufgenommen. Als Einschlusskriterium fungierte ein Therapieversagen mit einer Viruslast > 5.000 Kopien/ml trotz mehrfacher antiretroviraler Kombinationsregimes. Als Zielparameter fungierten a) eine Viruslast-Senkung > 1 log, und b) der Anteil derjenigen Patienten mit einer Viruslast <200 Kopien/ml, jeweils nach 12 und 24 Wochen.

**Ergebnisse:**

In die GRT-Gruppe wurden 78 Pat., in die PRT-Gruppe 59 Pat. aufgenommen. Zur Baseline waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Eine Intention-to-treat-Analyse ergab zu Woche 12 eine Viruslast-Senkung > 1 log: PRT: 70%; GRT: 66% [n.s.]. Hinsichtlich einer Viruslast-Senkung unter 200 Kopien/ml nach 12 bzw. 24 Wochen ergaben sich folgende Werte: PRT: 41% bzw. 47%; GRT: 39% bzw. 43% [jeweils n.s.]. Das Ausmaß der Therapieadhärenz war in beiden Gruppen ein Prädiktor für das Therapieansprechen.

**Schlussfolgerung und Bewertung:**

Nach Ansicht der Autoren zeigte sich im Vergleich einer genotypischen Resistenztestung (GRT) zu einer phänotypischen Resistenztestung (PRT) zur antiretroviralen Medikamentenumstellung kein statistischer Unterschied hinsichtlich des therapeutischen Nutzens. Die Arbeitsgruppe folgt in ihrer Bewertung – soweit aufgrund der bisher nur in Form von Abstracts vorliegenden Daten beurteilbar – der Schlussfolgerung der Autoren, wobei aufgrund der Stichprobenumfänge bei zweiseitiger statistischer Testung der Fehler II. Art hierbei berücksichtigt werden muss.

**Bossi P, Peytavin G, Delaugerre C et al (2002)** GenoPhar: an open prospective study of plasmatic drug measurements (PDM) associated with genotypic resistance testing (GRT) in patients failing antiretroviral therapy (Abstract WeOrB1264). XIV International AIDS Conference, July 7-12, 2002

**Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

In der GenoPhar-Studie aus Frankreich wurde der therapeutische Nutzen einer genotypischen Resistenztestung (GRT; Vircofen I) und einer alleinigen genotypischen Resistenztestung gegen eine genotypischen Resistenztestung plus Plasmakonzentrationsmessungen von Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (GRT plus TDM; Therapeutisches Drug Monitoring) für eine testgesteuerte Auswahl antiretroviraler Medikamente gegeneinander verglichen. Hierzu wurden 139 HIV-infizierte Patienten in eine prospektive randomisierte kontrollierte monozentrische Studie ohne Verblindung aufgenommen. Als Einschlusskriterium fungierte ein Therapieversagen mit einer Viruslast > 1.000 Kopien/ml trotz antiretroviraler Kombinationsmedikation über mindestens 3 Monate. Als primärer Zielparameter fungierte der Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 200 Kopien/ml nach 12 Wochen. Genotypische Resistenztests und Plasmakonzentrationsmessungen ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ) wurden zu Woche 4 vorgenommen und von Experten bewertet.

**Ergebnisse:**

Von 139 randomisierten Pat. wurden 137 Pat. zur Baseline eingeschlossen (GRT: 69 Pat.; GRT plus TDM: 68 Pat.); zu Woche 12 waren noch 127 Pat. in der Studie. Zur Baseline waren beide Behandlungsgruppen bzgl. Viruslast, CD4-Zellzahl und Vorbehandlung vergleichbar. Zu Woche 8 wurde bei 10 von 67 GRT plus TDM-Pat. (15%) die Medikation gemäß TDM-Befunden adaptiert. Eine Intention-to-treat-Analyse ergab zu Woche 12 für die beiden Gruppen einen Patientenanteil mit Viruslast < 200 Kopien/ml: GRT: 43%, GRT plus TDM: 41% [n.s.]. Zu Woche 24 ergab die Intention-to-treat-Analyse einen Patientenanteil mit Viruslast < 200 Kopien/ml: GRT: 58%, GRT plus TDM: 66% [n.s.], mittlere Veränderungen der Viruslast: GRT: -1,3 log, GRT plus TDM: -1,6 log [n.s.] sowie eine Zunahme der CD4-Zellzahl: GRT: +59/ $\mu$ l, GRT plus TDM: +60/ $\mu$ l [n.s.].

**Schlussfolgerung und Bewertung:**

Nach Ansicht der Autoren zeigte sich unter alleiniger genotypischer Resistenztestung mit Expertenbewertung zur testgesteuerten antiretroviralen Medikationsänderung eine hohe Ansprechrate; ein zusätzlicher therapeutischer Nutzen eines zusätzlichen Therapeutischen Drug Monitorings war über die Studiendauer nicht nachweisbar. Die Arbeitsgruppe folgt in ihrer Bewertung – soweit aufgrund der bisher nur in Form von Abstracts vorliegenden Daten beurteilbar – der Schlussfolgerung der Autoren, wonach ein zusätzliches Drug Monitoring unter den o.g. Studienbedingungen keine verbesserte Ansprechrate bedingte; allerdings kann aufgrund der Stichprobenumfänge und der relativ geringen Anzahl derjenigen Patienten, bei denen aufgrund des Drug Monitoring eine Adaptation der antiretroviralen Medikation erfolgte, ein Fehler II. Art mit Übersehen eines evtl. doch vorhandenen (geringgradigen) Unterschieds nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

**Chaix C, Grenier-Sennelier C, Clevenbergh P, Durant J, Schapiro JM, Dellamonica P, Durand-Zalewski I.** Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology* 2000; 24(3): 227-231

**Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

In dieser gesundheitsökonomischen Sekundäruntersuchung zur randomisierten kontrollierten VIRADAPT-Studie (Durant et al., 1999; Clevenbergh et al., 2000) wurde analysiert, welche Behandlungskosten in Bezug auf Höhe und Zusammensetzung bei Anwendung einer genotypischen Resistenztestung (GRT) zur testgesteuerten Auswahl antiretroviraler Medikamente im Vergleich zur Standardbehandlung bei HIV-Infizierten mit virologischem Therapieversagen entstehen. Erhoben und verglichen wurden die direkten Krankheitskosten (ambulante und stationäre Behandlung, Arzneimittel, Tests) unter den Bedingungen des französischen Gesundheitssystems über 12 Monate; die Berechnung erfolgte auf Basis von US-Dollars. Als Kosten für einen Resistenztest wurden 500 \$ angesetzt (TruGene HIV-1 Assay). Weitere Behandlungskosten für ambulante und stationäre Therapien wurden aufgrund der Studiendaten auf der Grundlage von DRGs der französischen nationalen Kostendatenbank, Kassenabrechnungsdaten und Medikamentenpreisen des Apotheken-Einzelhandels und von Krankenhausapotheken berechnet.

**Ergebnisse:**

Die mittleren direkten Kosten pro Patient und Jahr betragen unter einer Standardtherapie  $20.412 \pm 10.129$  \$, unter einer durch GRT gesteuerten antiretroviralen Therapie  $18.484 \pm 9.652$  \$ [ $p=0,35$ ]. Die Arzneimittelkosten betragen 55% der gesamten erhobenen direkten Kosten. Unter einer GRT-gesteuerten antiretroviralen Medikation zeigte sich ein Trend für niedrigere Medikamentenkosten ( $p=0,07$ ); die jährlichen Arzneimittelkosten lagen unter Standardtherapie im Mittel bei 13.221 \$, unter testgesteuerter Medikation im Mittel bei 11.053 \$ pro Jahr, wobei die Kostenreduktion hauptsächlich auf die geringere Verordnung bzw. Einsparung von Protease-Inhibitoren zurückzuführen war.

**Schlussfolgerung und Bewertung:**

Nach Ansicht der Autoren werden die zusätzlichen Kosten einer genotypischen Resistenztestung durch einen geringeren Gebrauch von Protease-Inhibitoren und die damit verbundenen Kosteneinsparungen kompensiert. Die Arbeitsgruppe misst den Ergebnissen nur eine beschränkte Aussagekraft bei, da sich Kostendaten aus einer Evaluationsstudie in Frankreich kaum auf die Versorgungspraxis in Deutschland übertragen lassen dürften, da nur direkte Kosten berücksichtigt wurden und indirekte wie intangible Kosten außer Betracht blieben, und da keine inkrementelle Betrachtungsweise gewählt wurde. Eine Modellierung bzw. eine Sensitivitätsanalyse wurden nicht durchgeführt.

**Cohen NJ, Oram R, Elsen C, Englund JA.** Response to changes in antiretroviral therapy after genotyping in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:647-653

#### **Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

Um den therapeutischen Nutzen einer genotypischen Resistenztestung (GRT) bei der antiretroviralen Therapie von HIV-infizierten Kindern zu evaluieren, wurde eine Fallserie aus 18 pädiatrische Patienten (Altersspannweite 2 – 20 Jahre, Durchschnittsalter 8 – 9 Jahre) retrospektiv ausgewertet. Eine prospektive Datenerhebung, eine Randomisierung oder eine Verblindung wurden nicht durchgeführt. Als Indikation wurde ein Therapieversagen (Viruslast > 5000 Kopien/ml oder kürzlicher Viruslast-Anstieg um >0,5 log; Vorliegen eines der folgenden Merkmale: CD4-Zellzahl <300/µl oder sinkend; Gewichtsverlust >2 kg oder keine Gewichtszunahme über mindestens 4 Monate; häufige opportunistische Infektionen) unter einer antiretroviralen Kombination mit mindestens 3 Medikamenten einschl. mindestens eines Protease-Inhibitors oder eines nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmers festgelegt. Die Einteilung in "Prüfgruppe" (Änderung der antiretroviralen Therapie gemäß GRT; 10 Patienten) und "Vergleichsgruppe" (keine Änderung der antiretroviralen Therapie trotz GRT, überwiegend wegen fehlender Therapieoptionen bei Multidrug-Resistenz; 8 Patienten) erfolgte retrospektiv; die Mittelwerte für Viruslast ("Prüfgruppe": 108.778 Kopien/ml; "Vergleichsgruppe": 41.297 Kopien/ml; p=0,13), CD4-Zellzahl ("Prüfgruppe": 453/µl; "Vergleichsgruppe": 795/µl; p=0,25) und CD4-Zellzahl-Anteile ("Prüfgruppe": 0,18; "Vergleichsgruppe": 0,27; p=0,29) wurden als vergleichbar eingestuft. Zielparameter waren a) die Viruslast-Veränderung und b) die CD4-Zellzahl-Anteile mit Messungen über 1 Jahr in Intervallen von 3 Monaten.

#### **Ergebnisse:**

Es fanden sich keine Gruppenunterschiede bei Viruslast-Senkung oder den CD4-Zellzahl-Anteilen. (Der Verlauf dieser Zielparameter wird in Abbildungen mit Hilfe von Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt; ein direkter Vergleich über Zahlenangaben ist nicht möglich, da Werte nur punktuell angegeben werden.)

#### **Schlussfolgerung und Bewertung:**

Nach Ansicht der Autoren konnte durch diese Studie kein substantieller therapeutischer Nutzen einer GRT bei mehrfach vorbehandelten HIV-infizierten Kindern nachgewiesen werden. Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe ist wegen gravierender methodischer Mängel (kein prospektiver Prüfplan, keine Randomisierung, keine adäquaten Prüfinterventions- und Vergleichsgruppen, geringe Stichprobenumfänge mit Fehler II. Art) eine Schlussfolgerung bzgl. des therapeutischen Nutzens einer GRT bei Kindern durch diese erste Untersuchung bei pädiatrischen Patienten nicht möglich.

**Birch C, Middleton T, Hales G, Cooper D, Law M, Crowe S, Hoy J, Emery S.** Limited evolution of HIV antiretroviral drug resistance-associated mutations during the performance of drug resistance testing. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 32 (1): 57-61

**Emery S, Birch C, Crowe S et al. (2002)** CREST - A randomised comparison of two resistance test platforms: genotype and genotype plus VirtualPhenotype™: interim results. *Antiviral Therapy* 2002; 7:S116 (Abstract #140) XI International HIV Drug Resistance Workshop: Basic Principles and Clinical Implications, July 2-5, 2002

**Emery S, Hales G, Birch C et al. (2003)** CREST - A randomised comparison of genotype and genotype plus Virtual Phenotype (VircoGen II). (Abstract #592) 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 10-12, 2003

**Workman C, Hales G, McKenna P et al. (2002)** CREST - A randomised comparison of 2 resistance test platforms: genotype and virtual phenotype. (Abstract #587-T) 9th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, February 24-28, 2002

#### **Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

In der CREST-Studie (Can Resistance testing Enhance Subsequent Therapy; durchgeführt in Australien und Neuseeland) wurde der therapeutische Nutzen zweier HIV-Resistenztestverfahren, einer genotypischen Resistenztestung mit Interpretation durch standardisierte regelbasierte Algorithmen (GRT) und einer genotypischen Resistenztestung mit Interpretation durch standardisierte regelbasierte Algorithmen plus einer zusätzlichen Ergebnisinterpretation mittels VirtualPhenotype (GRT plus vP-GRT; VircoGen II) für eine testgesteuerte Auswahl antiretroviraler Medikamente gegeneinander verglichen. Hierzu wurden 338 HIV-infizierte Patienten in eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie ohne Verblindung aufgenommen. Als Einschlusskriterium fungierte ein Therapieversagen mit einer Viruslast > 2.000 Kopien/ml trotz antiretroviraler Kombinationsmedikation. Zielparameter zur Erfolgsmessung waren die Viruslast-Änderung in log, die CD4-Zellzahl, die Viruslast-Senkung unter 400 Kopien/ml, sowie die Zeitdauer bis zum Eintreten eines erneuten virologischen Therapieversagens, wobei zur Erhebung Zeitpunkte nach 1, 3, 6 und 12 Monaten festgelegt wurden.

#### **Ergebnisse:**

Die beiden Behandlungsgruppen waren bei Studienbeginn bzgl. medianer Viruslast und CD4-Zellzahl vergleichbar. In die Intention-to-treat-Analyse wurden 327 Patienten eingeschlossen, welche zumindest die Follow-up-Untersuchung zu Monat 1 absolviert hatten. Für die Viruslast-Änderung ergaben sich nach 6 Monaten folgende mittlere Veränderungen im Vergleich zur Baseline: GRT: -0,63 log; GRT plus vP-GRT: -0,70 log [p=0,24]; zu Woche 48 waren diese wie folgt: GRT: -0,68 log; GRT plus vP-GRT: -0,58 log [p=0,23]. Für die CD4-Zellzahlen ergaben sich nach 6 Monaten folgende Werte: GRT: +18,5/µl; GRT plus vP-GRT: +34,8/µl [p=0,44], und zu Woche 48 folgende Ergebnisse: GRT: +37/µl; GRT plus vP-GRT: +50/µl [p=0,28]. Auch hinsichtlich anderer Zielgrößen wie dem Anteil der Patienten mit einer Viruslast-Senkung unter 400 Kopien/ml und der Zeitdauer bis zum Eintreten eines erneuten virologischen Therapieversagens nach testgesteuerter Medikationsänderung zeigten sich weder zu Monat 6 noch zu Monat 12 signifikante Gruppenunterschiede.

In der bisher einzigen zur CREST-Studie veröffentlichten Vollpublikation zu einer Teiluntersuchung wurde berichtet, dass sich während einer Latenzzeit von im Mittel 37,3 Tagen zwischen Testung und Therapieumstellung bei 10 von 30 Pat. Veränderungen bzgl. primärer Mutationen mit einem komplexen Muster von Verlust und Neuauftreten von Resistenzmutationen ergaben, wobei sich diese in 9 von 10 Fällen auf die Reverse Transkriptase bezogen, bei 5 von 10 Patienten zusätzliche Resistenzmutationen der Reversen Transkriptase auftraten, und das zusätzliche Auftreten von Resistenzmutationen mit der Länge der Vorbehandlungsdauer assoziiert war. Mögliche Konsequenzen hinsichtlich therapeutischer Zielgrößen im Behandlungsverlauf wurden nicht angegeben.

**Schlussfolgerung und Bewertung:**

Nach Ansicht der Autoren zeigten sich weder bei den virologischen noch den immunologischen Zielparametern signifikante Unterschiede zwischen einer durch genotypischen Resistenztestung mit Interpretation durch standardisierte regelbasierte Algorithmen (GRT) und einer durch genotypischen Resistenztestung mit Interpretation durch standardisierte regelbasierte Algorithmen plus einer zusätzlichen Ergebnisinterpretation mittels VirtualPhenotype (GRT plus vP-GRT) gesteuerten Umstellung antiretroviraler Medikamente. Die Arbeitsgruppe folgt in ihrer Bewertung – soweit aufgrund der bisher nur in Form von Abstracts vorliegenden Daten beurteilbar – der Schlussfolgerung der Autoren, wonach eine zusätzliche Anwendung des VirtualPhenotype keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen mit sich bringt; aufgrund der umfangreichen Stichprobenumfänge konnte der Fehler II. Art bei dieser Schlussfolgerung hinreichend kontrolliert werden.

**Loveday C, Dunn DT, Green H et al. (2003)** A 1-year randomized controlled trial of genotypic versus genotypic plus phenotypic resistance testing to guide antiretroviral therapy (the ERA trial). Antiviral Therapy 2003; 8:S165 (Abstract #149) XII International HIV Drug Resistance Workshop: Basic Principles and Clinical Implications, June 10-14, 2003

**Loveday C, Dunn DT, Green H et al. (2003)** A randomized controlled trial of phenotypic resistance testing in addition to genotypic resistance testing: the ERA trial (Abstract #10) 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 13-16, 2003

#### **Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

In Teil B der ERA-Studie (Evaluation of Resistance Assays; durchgeführt in Großbritannien) wurde der therapeutische Nutzen zweier unterschiedlicher Vorgehensweisen zur HIV-Resistenztestung, einer genotypischen Resistenztestung (GRT; VircoGen I) und einer genotypischen Resistenztestung plus einer phänotypischen Resistenztestung (GRT plus PRT; PRT mittels Antivirogram) für eine testgesteuerte Auswahl antiretroviraler Medikamente gegeneinander verglichen. Hierzu wurden 311 HIV-infizierte Patienten in eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie ohne Verblindung aufgenommen. Als Einschlusskriterium fungierte ein Therapieversagen trotz antiretroviraler Kombinationsmedikation mit limitierten weiteren Therapieoptionen (in Abstracts wird hierbei kein Grenzwert für Viruslast angegeben). Als primärer Zielparameter fungierte die Viruslast-Änderungen in log im Vergleich zur Baseline, als sekundäre Zielgröße der Anteil derjenigen Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml, AUC-Veränderungen der Viruslast und Veränderungen der CD4-Zellzahlen, jeweils nach 12 Monaten.

#### **Ergebnisse:**

Auf den GRT-Arm wurden 152 Pat., auf die GRT plus PRT-Bedingung 159 Pat. randomisiert; der primäre Endpunkt war bei 283 Pat. (91%) evaluierbar. Eine Intention-to-treat-Analyse ergab zu Monat 12 für die beiden Gruppen mittlere Veränderungen der Viruslast: GRT: -1,37 log, GRT plus PRT: -1,28 log [ $p = 0,77$ ], einen Patientenanteil mit Viruslast < 50 Kopien/ml: GRT: 35%, GRT plus PRT: 27% [n.s.], eine mittlere Veränderung der Viruslast-AUC: GRT: -0,55, GRT plus PRT: -0,54 [n.s.], sowie eine Zunahme der CD4-Zellzahl: GRT: +36/ $\mu$ l, GRT plus PRT: +35/ $\mu$ l [n.s.]. Ebenso fanden sich keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Anzahl der insgesamt verordneten bzw. der gemäß Resistenztestung "aktiven" antiretroviralen Substanzen.

#### **Schlussfolgerung und Bewertung:**

Nach Ansicht der Autoren zeigte sich im Vergleich einer alleinigen genotypischen Resistenztestung (GRT) zu einer genotypischen Resistenztestung plus einer phänotypischen Resistenztestung (GRT plus PRT) zur testgesteuerten antiretroviralen Medikamentenauswahl kein zusätzlicher therapeutischer Nutzen für die Kombination der beiden Testformen. Die Arbeitsgruppe folgt in ihrer Bewertung – soweit aufgrund der bisher nur in Form von Abstracts vorliegenden Daten beurteilbar – der Schlussfolgerung der Autoren, wonach eine zusätzlich durchgeführte phänotypische Resistenztestung keinen zu-sätzlichen therapeutischen Nutzen mit sich bringt; aufgrund der umfangreichen Stichprobenumfänge konnte der Fehler II. Art bei dieser Schlussfolgerung hinreichend kontrolliert werden.

**Perez-Elias MJ, Garcia-Arata K, Moreno S et al (2002)** Baseline testing information given by a real phenotype (real Ph) or a virtual phenotype (virtual Ph) test in a randomised study (Realvirfen study): influence in final outcome. Antiviral Therapy 2002; 7:S89 (Abstract #109) XI International HIV Drug Resistance Workshop, July 2-5, 2002

**Perez-Elias MJ, Garcia-Arata I, Muñoz V et al for the Realvirfen Study Group (2002)** A Randomized, Prospective Study of Phenotype (P) versus Virtual Phenotype (VirtualP) Testing for Patients Failing Antiretroviral Therapy (ART) (Abstract 586-T) 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002, Seattle, USA.

#### **Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

In dieser spanische Multicentre-Studie wurde der therapeutische Nutzen zweier unterschiedlicher Vorgehensweisen zur HIV-Resistenztestung, einer phänotypischen Resistenztestung (PRT, mittels Antivirogram) und einer genotypischen Resistenztestung plus einer Interpretation mittels VirtualPhenotype (vP-GRT; Vircogen II) für eine testgesteuerte Auswahl antiretroviraler Medikamente gegeneinander verglichen. Hierzu wurden 300 HIV-infizierte Patienten in eine prospektive kontrollierte Studie mit stratifizierter Randomisierung ohne Verblindung aufgenommen. Als Einschlusskriterium fungierte ein Therapieversagen (Viruslast > 1.000 Kopien/ml) trotz antiretroviraler Kombinationsregimes. Als Zielparameter dienten der Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml sowie Viruslast-Änderungen in log jeweils nach 24 Wochen.

#### **Ergebnisse:**

Zur Baseline waren die beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich Viruslast, CD4-Zellzahl und Vorbehandlung vergleichbar. Zu Woche 24 beendeten 260 Pat. (PRT-Arm: 129 Pat., vP-GRT-Arm: 131 Pat.) die Studie. Eine Intention-to-treat-Analyse ergab zu Woche 24 für die beiden Gruppen mittlere Veränderungen der Viruslast: PRT: -0,89 log, vP-GRT: -1,22 log [p = 0,028], sowie einen Patientenanteil mit einer Viruslast < 200 Kopien/ml: PRT: 46,5%, vP-GRT: 56,6% [OR: 1,75; p=0,1]. Eine Completer-Analyse zu Woche 24 bzgl. des Patientenanteil mit einer Viruslast < 200 Kopien/ml ergab für die PRT 42,7% und für die vP-GRT 56,7% (OR: 1,49; p=0,038).

#### **Schlussfolgerung und Bewertung:**

Nach Ansicht der Autoren zeigte sich im Vergleich einer phänotypischen Resistenztestung (PRT) und einer genotypischen Resistenztestung plus einer Interpretation mittels VirtualPhenotype (vP-GRT) für eine testgesteuerte Auswahl antiretroviraler Medikamente kein Unterschied bzw. teilweise ein Vorteil zugunsten des VirtualPhenotype. Die Arbeitsgruppe folgt in ihrer Bewertung – soweit aufgrund der bisher nur in Form von Abstracts vorliegenden Daten beurteilbar – der Schlussfolgerung der Autoren; eine phänotypische Resistenztestung ist einer genotypischen Resistenztestung, hier mit Interpretation mittels VirtualPhenotype, nicht überlegen.

**Tesiorowski A, Harris M, Wood R, et al (2001)** A comparative trial of virtual phenotypes (Virco) vs. virtual phenotypes plus phenotype resistance testing in salvage therapy (Abstract #580) 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 8 - 11, 2001

**Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

In dieser kanadischen Studie sollte der therapeutische Nutzen zweier unterschiedlicher Vorgehensweisen zur HIV-Resistenztestung, zum einen wiederholter genotypischer Resistenztests mit Interpretation durch VirtualPhenotype (vP-GRT), zum anderen wiederholter genotypischer Resistenztests mit Interpretation durch VirtualPhenotype plus einmaliger phänotypischer Resistenztestung bei Baseline (vP-GRT plus PRT) für eine testgesteuerte Auswahl antiretroviraler Medikamente bei extensiv vorbehandelten HIV-Infizierten gegeneinander verglichen werden. Hierzu wurde eine prospektive randomisierte kontrollierte, un-verblindete Studie durchgeführt, in die 28 Pat. mit einem Therapieversagen (ohne Spezifikation eines Viruslast-Grenzwertes) nach mehrfachen ART-Behandlungsregimes und mit reduzierter Suszeptibilität auf mindestens zwei Klassen antiretroviraler Substanzen aufgenommen wurden. Zielparameter waren der Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml sowie Viruslast- und CD4-Zellzahl-Änderungen nach 12 – 20 Wochen.

**Ergebnisse:**

Die Studie wurde nach Aufnahme von 28 Pat. abgebrochen, u.a. aufgrund der Einführung neuer antiretroviraler Substanzen, wodurch sich in beiden Behandlungsgruppen im wesentlichen identische neue Therapieoptionen ergaben. Insgesamt erfüllten 50% aller Patienten mindestens einmal im Studienverlauf das Zielkriterium einer Viruslast < 50 Kopien/ml; Gruppenunterschiede waren bei keinem Zielparameter nachweisbar.

**Schlussfolgerung und Bewertung:**

Nach Ansicht der Autoren zeigte eine zusätzliche phänotypische Resistenztestung vor dem Hintergrund mehrfacher genotypischer Resistenztests mit Interpretation durch VirtualPhenotype (vP-GRT) keinen Effekt hinsichtlich der Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Komplexität einer antiretroviralen Kombinationsmedikation. Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe war ein Unterschied zwischen vP-GRT- und kombiniert durch vP-GRT- und PRT-gesteuerter antiretroviraler Medikamentenauswahl nicht nachweisbar, doch können aufgrund der Daten dieses Abstracts bei sehr kleinen Fallzahlen keine gesicherten Schlussfolgerungen abgeleitet werden.

**Weinstein, M. C., Goldie, S. J., Losina, E., Cohen, C. J., Baxter, J. D., Zhang, H., Kimmel, A. D., and Freedberg, K. A.** Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: Clinical impact and cost-effectiveness. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134(6): 440-450

**Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

In dieser gesundheitsökonomischen Untersuchung wurde eine Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analyse der medizinischen und ökonomischen Konsequenzen bei Anwendung einer genotypischen Resistenztestung (GRT) zur testgesteuerten Auswahl antiretroviraler Medikamente im Vergleich zur Standardbehandlung bei HIV-Infizierten mit virologischem Therapieversagen, zum einen bei Zweittherapie, zum anderen bei Primärresistenz, jeweils im Vergleich zu einer Standardtherapie ohne GRT, vorgenommen. Hierzu wurde eine entscheidungsanalytische Modellierung einer Kosten-Nutzwert-Analyse mittels Markov-Modell (monatliche Übergangsintervalle) mit Monte-Carlo-Simulation und einschl. einer Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem die Daten für verschiedene Modellparameter der testgesteuerten antiretroviralen Therapie aus der GART-Studie von Baxter et al. (2000) bzw. der VIRADAPT-Studie von Durant et al. (1999) und für die übrigen Therapie- bzw. Erkrankungsverlaufsparameter einschl. opportunistischer Infektionen aus der AIDS Clinical Trial Group (ACTG) 320 Study und Multicenter AIDS Cohort Study herangezogen wurden. Kostendaten für das US-amerikanische Gesundheitssystem wurden dem AIDS Cost and Services Utilization Survey (ACSUS), Medikamentenpreise dem Red Book von 1998 entnommen. Lebensqualitätsdaten entstammten den ACTG-Protokollen 019, 108, 154 und 204. Als Kosten für einen Resistenztest wurden 400 \$ angesetzt. Zukünftige Kosten und klinischer Nutzen wurden mit 3% diskontiert. Zielgrößen waren globale Lebenserwartung, qualitätsadjustierte Lebenserwartung und Kosten-Effektivität in US-Dollar pro zusätzlich gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr.

**Ergebnisse:**

Durch eine GRT-gesteuerte antiretrovirale Medikation nach erstmaligem und jedem weiteren Therapieversagen im Krankheitsverlauf verlängerte sich im Modell die Lebenserwartung im Vergleich zur Standardtherapie um 3 Monate; die inkrementellen Kosten pro Patient pro zusätzlichem qualitätsadjustiertem Lebensjahr beliefen sich auf 17.900 \$ (bei Verwendung der GART-Daten) bzw. 16.300 \$ (bei Verwendung der VIRADAPT-Daten). Im Falle einer GRT-gesteuerten antiretroviralen Medikation bei Primärresistenz lagen im Modell bei einer Prävalenz von 20% die inkrementellen Kosten pro Patient pro zusätzlichem qualitätsadjustiertem Lebensjahr bei 22.300 \$, bei einer Primärresistenz-Prävalenz von 4% stiegen sie auf 69.000 \$ an. Für das Modell der Zweittherapie ergab eine Sensitivitätsanalyse, dass auch bei Veränderungen von Wirksamkeitsparametern, Test- und Behandlungskosten, Lebensqualitätsgewichtung und Diskontierungsrate die inkrementellen Kosten pro Patient pro zusätzlichem qualitätsadjustiertem Lebensjahr nicht über einen Wert von 25.000 \$ stiegen.

**Schlussfolgerung und Bewertung:**

Nach Ansicht der Autoren kann eine genotypische Resistenztestung zur weiteren Medikamentenauswahl nach einem ersten Therapieversagen als kosteneffektiv angesehen werden; im Falle einer Primärresistenz werde eine genotypische Resistenztestung bei ansteigenden Primärresistenzprävalenzraten kosteneffektiv werden. Die Arbeitsgruppe misst den Ergebnissen der entscheidungsanalytischen Modellierung nur eine beschränkte Aussagekraft bei, da fraglich ist, ob bzw. inwieweit sich deren Modellparameter und deren Ergebnisse auf die Versorgungspraxis in Deutschland übertragen lassen.

**Zöllner, B., Feucht, H. H., Weitner, L., Adam, A., Schroeter, M., Schaefer, P., Laufs, R.** Application of HIV-1 genotypic-resistance testing prevents the evolution of further resistance mutations in heavily pretreated patients. *Journal of Clinical Virology* 2001; 21 (1): 37-45

**Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:**

Um die klinische Wirksamkeit einer genotypischen Resistenztestung (GRT) und das Potential einer antiretroviralen Therapie zur Prävention weiterer Resistenzmutationen zu untersuchen, wurden im Rahmen einer klinischen Pilotstudie ohne Randomisierung unter unverblindeten Bedingungen insgesamt 10 HIV-Infizierte unter der Indikation eines Therapieversagens (Viruslast  $\geq 10.000$  Kopien/ml, CD4-Zellzahl  $\leq 350/\mu\text{l}$ ; trotz antiretroviraler Vorbehandlung mit einer Kombination aus nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern und Protease-Inhibitoren über mindestens 2 Jahre) behandelt. Bei 5 Patienten erfolgte eine Umstellung der antiretroviralen Medikation gemäß einer GRT, bei den restlichen 5 Patienten wurde keine Änderung der antiretroviralen Medikation vorgenommen, offenbar weil trotz Vorliegens von GRT-Ergebnissen im letzteren Fall keine aussichtsreichen Therapieoptionen mehr bestanden. Zielparame-ter für die Beurteilung des Therapieerfolgs waren a) die Viruslast-Veränderung in log sowie b) die CD4-Zellzahlen jeweils nach 4 und 8 Monaten Behandlungsdauer.

**Ergebnisse:**

Unter der GRT-gesteuerten Umstellung der antiretroviralen Medikation zeigte sich nach 4 bzw. 8 Monaten eine Viruslast-Veränderung von  $-1,1$  log bzw.  $-1,35$  log, während sich in der Gruppe ohne Änderung der Therapie ein Anstieg der Viruslast um  $+0,36$  log bzw.  $+0,18$  log ergab ( $p = 0,025$ ; Monat 8). Bei den CD4-Zellzahlen zeigte sich nach 4 bzw. 8 Monaten bei den Patienten mit einer Therapieumstellung gemäß GRT ein Anstieg um  $23/\mu\text{l}$  bzw.  $73/\mu\text{l}$ , während sich bei den Patienten ohne Medikationsänderung ein Abfall um  $18/\mu\text{l}$  bzw.  $35/\mu\text{l}$  ergab [n.s.].

**Schlussfolgerung und Bewertung:**

Nach Ansicht der Autoren kann durch eine GRT die Wirksamkeit eines Therapieregimes prädi-ziert werden. Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe ist hinsichtlich der Fragestellung eines therapeutischen Nutzens einer GRT-gesteuerten antiretroviralen Medikationsumstellung wegen gravierender methodischer Mängel, insbesondere wegen des Fehlens einer adäquaten Vergleichsgruppe, keine Schlussfolgerung möglich.

### 13.10.2 HIV-Resistenzbestimmung: phänotypische HIV-Resistenztests

<b>Quelle</b>	<b>Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, Nadler J, Verbiest W, Hertogs K, Ames M, Rinehart AR, Graham NM, VIRA3001 Study Team (2002)</b> A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. <i>AIDS</i> 16(4): 579-588
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive klinische Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe i.S.v. 2 parallelen Behandlungsarmen, ohne Verblindung, multizentrisch, mit Katamnese von bis zu 16 Wochen
<b>Evidenzeinstufung gem. BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer durch phänotypische HIV-Resistenztestung (PRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur Standardtherapie bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen antiretroviralen Therapie aus zwei oder mehr Nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (NRTIs) und einem Protease-Hemmer (PI)
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	272 Patienten beiderlei Geschlechts, im Alter von 13 oder mehr Jahren; mit HIV-1-RNA Plasma-Viruslast $\geq 2.000$ Kopien/ml trotz mindestens einmonatiger Kombinationsbehandlung aus mindestens 2 NRTIs und (nur) einem PI Ausschlusskriterien: Alkohol- oder Drogenabusus; Lebenserwartung < 6 Monate; opportunistische Infektionen; schwere periphere Neuropathie; CMV-Retinitis; Notwendigkeit einer Chemotherapie (z.B. bei Lymphomen) bzw. systematischer Therapie (bei Kaposi-Sarkom)  bei Baseline (s.u.) zwischen Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden mit Ausnahme einer geringfügig höheren Viruslast in der Gruppe mit PRT (4,18 log Kopien/ml) gegenüber der SOC-Vergleichsgruppe (3,92 log Kopien/ml) [vermutlich kein signifikanter Unterschied; Angaben hierzu fehlen]
<b>Prüfintervention</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer PRT (Antivirogram; Virco, Belgien) unter Berücksichtigung der Medikamentenanamnese  Antivirogram-Assay mit drei Resistenz-Bewertungsstufen bzgl. IC50-Anstieg im Vergleich zum Wildtyp: (1) weniger als 4fach (Suszeptibilität), (2) 4- bis 10fach, (3) mehr als 10fach
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation gemäß aktuellem Therapiestandard (standard of care; SOC) unter Berücksichtigung der Medikamentenanamnese
<b>Prüfplan</b>	Randomisierung erfolgte zentral, wurde durchgeführt in Vierer-Blöcken; soweit ersichtlich, hierbei keine Stratifikation nach möglichen prognostischen Variablen; Concealment nicht erwähnt; zentrale Randomisierung über Telefon lässt jedoch auf hinreichende "Maskierung" der Randomisierung (Concealment) schließen  keine Verblindung durchgeführt, weder bzgl. behandelnden Ärzten noch bzgl. Patienten  Multizenter-Studie mit 25 Zentren in den USA; durchgeführt von Januar 1999 bis September 1999; zusammenfassende Auswertung der Daten  Fallzahlplanung: 134 Patienten pro Behandlungsbedingung; Signifikanzniveau: 5%; Power: 80%; angenommener Effekt der ART nach Maßgabe einer phänotypischen Resistenztestung: 60% der Patienten mit Viruslast < 400 Kopien/ml; angenommener Effekt der SOC-Therapie: 40% der Patienten mit Viruslast < 400 Kopien/ml; Annahme einer Drop-out-Rate von 20%;  Interimsanalysen waren - soweit ersichtlich - nicht vorgesehen
<b>Interventions-</b>	a) Vorlauf: Woche -5: Screening

<b>und Beobach- tungsdauer</b>	<p>Woche -4: Randomisierung          Woche -2: Festlegung der ART          Woche -1: Veränderung der ART nach Maßgabe der PRT          (<u>nur</u> bei Prüfindervention)</p> <p>b) Behandlung: Woche 0: Baseline; Beginn der ART          Follow-up-Untersuchungen nach 2, 4, 8, 12 und 16 Wochen</p>																		
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>A) primär: Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 400 Kopien/ml nach 16 Wochen          B) sekundär:          1) absolute sowie durchschnittliche Veränderungen der Viruslast abzüglich der Baseline (Fläche unter der Kurve; average area under the curve minus baseline, AAUCMB) bis Woche 16          2) Ausmaß und Dauer der Veränderungen der CD4-Zellzahl als absolute sowie durchschnittliche Veränderungen abzüglich der Baseline (Fläche unter der Kurve; AAUCMB) bis Woche 16</p>																		
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>konfirmatorische statistische Auswertung mittels Intention-to-treat-Analyse (ITT):          a) ITT/M=F [missing equals failure]: Wertung von Studienabbruchern unabhängig vom Abbruchgrund einschl. Pat. mit mangelnder Viruslast-Suppression (d.h. kein Viruslast-Abfall <math>\geq 0,5</math> log oder Anstieg von <math>&gt; 0,5</math> log von niedrigstem Viruslast-Wert im Studienverlauf oder Viruslast-Anstieg über Baseline-Wert) sowie von Pat. mit fehlenden Daten als Therapieversager          b) ITT/O [observed]: Wertung nur von Studienabbruchern mit mangelnder Viruslast-Suppression als Therapieversager, übrige Studienabbrucher gehen nicht in Auswertung ein          A) Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 400 Kopien/ml: verglichen mittels exaktem Fisher-Test          B1) absolute und durchschnittliche (AAUCMB) Veränderungen von Viruslast und CD4-Zellzahl: verglichen mittels Wilcoxon-Rangsummentest          keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien</p>																		
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapie- wirkungen)</b>	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>PRT-gesteuerte Medikation</th> <th>SOC- Therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert:</td> <td>142 Pat.</td> <td>130 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Drop-out in Vorlaufphase:</td> <td>28 Pat.</td> <td>18 Pat.</td> </tr> <tr> <td>ART gemäß Test bzw. SOC:</td> <td>114 Pat.</td> <td>112 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Therapieumstellung erfolgte bei:</td> <td>76%</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td>Drop-out bis Woche 16:</td> <td>39 Pat. (34%)</td> <td>43 Pat. (38%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>A) Prozentualer Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 400 Kopien/ml          ITT/M=F: PRT-gesteuerte Medikation: bei 52 von 114 Patienten (46%);          SOC-Therapie: bei 38 von 112 Patienten (34%);          p = 0,079          ITT/O: PRT-gesteuerte Medikation: bei 52 von 88 Patienten (59%);          SOC-Therapie: bei 38 von 89 Patienten (43%);          p = 0,036</p> <p>B1) absolute Veränderung der Viruslast von der Baseline (bei Detektionslimit des HIV1-RNA-Assays von 400 Kopien/ml)          ITT/M=F: keine Daten angegeben          ITT/O: PRT-gesteuerte Medikation: - 1,23 log [Median];          SOC-Therapie: - 0,87 log [Median];          p = 0,005</p> <p>durchschnittliche Veränderung der Viruslast abzüglich der Baseline (AAUCMB) (bei Detektionslimit des HIV1-RNA-Assays von 400 Kopien/ml)          ITT/M=F: keine Daten angegeben          ITT/O: PRT-gesteuerte Medikation: - 0,92 log [Median];          SOC-Therapie: - 0,72 log [Median];          p = 0,012</p>		PRT-gesteuerte Medikation	SOC- Therapie	randomisiert:	142 Pat.	130 Pat.	Drop-out in Vorlaufphase:	28 Pat.	18 Pat.	ART gemäß Test bzw. SOC:	114 Pat.	112 Pat.	Therapieumstellung erfolgte bei:	76%	44%	Drop-out bis Woche 16:	39 Pat. (34%)	43 Pat. (38%)
	PRT-gesteuerte Medikation	SOC- Therapie																	
randomisiert:	142 Pat.	130 Pat.																	
Drop-out in Vorlaufphase:	28 Pat.	18 Pat.																	
ART gemäß Test bzw. SOC:	114 Pat.	112 Pat.																	
Therapieumstellung erfolgte bei:	76%	44%																	
Drop-out bis Woche 16:	39 Pat. (34%)	43 Pat. (38%)																	

	<p>B2) absolute Veränderung der CD4-Zellzahl von der Baseline  PRT-gesteuerte Medikation: Baseline: 348/µl; Anstieg um 27/µl  SOC-Therapie: Baseline: 347/µl; Anstieg um 40/µl;  unklar, ob ITT/M=F- oder ITT/O-Analyse (<math>p = 0,772</math>)  durchschnittliche Veränderungen der CD4-Zellzahl (AAUCMB) werden nicht angegeben  deskriptive Analysen (u.a.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unter PRT-gesteuerter Medikationsauswahl werden bei gleicher Anzahl (im Median 3,4 Medikamente in beiden Gruppen) signifikant mehr Patienten mit 2 oder mehr "aktiven" ART-Substanzen behandelt als unter SOC-Therapie (92% vs. 77%)</li> <li>• Viruslast-Ergebnisse sind sensitiv auf Gabe eines NNRTI (bei NNRTI-Verordnung bei NNRTI-unvorbehandelten Pat. zeigt sich auch in ITT/O-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen PRT-gesteuerter Medikation und SOC-Therapie)</li> </ul>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>PRT-gesteuerte antiretrovirale Therapie führt zu signifikant besserem virologischem Ansprechen und zu vermehrter Anwendung "aktiver" ART-Substanzen bei HIV-infizierten Patienten, bei denen zuvor eine Medikamenten-Kombination mit erstmaliger PI-Verabreichung nicht hinreichend wirksam gewesen war</p>
<b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b>	<p>In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie wird versucht, den Nachweis zu führen, dass eine PRT-gesteuerte Medikamentenauswahl die Viruslast signifikant häufiger unter die Nachweisgrenze senkt als eine Standard-ART, bei der sich der behandelnde Arzt lediglich auf die Medikamentenanamnese, seine klinische Erfahrung und ggf. auf Leitlinien stützt. Dabei werden vor dem Hintergrund nicht unerheblicher Drop-out-Raten (34% in der Prüfinterventions-, 38% in der Kontrollgruppe) zwei verschiedene Intent-to-treat-Analysen durchgeführt, welche bei einem Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,05</math> unterschiedliche Resultate ergeben: eine ITT im eigentlichen Sinn des Wortes (ITT/M=F) und eine andere (ITT/O), welche offenbar je nach dem Studienabbruchsgrund eine ITT LOCF (last observation carried forward) für Drop-outs wegen mangelndem virologischem Therapieansprechen mit einer "Completer"-Analyse für Drop-outs mit allen anderen Abbruchgründen oder fehlenden Daten kombiniert. Während die ITT/M=F-Analyse statistisch nur einen Trend zugunsten einer PRT-gestützten ART aufzeigt, ist nach der ITT/O-Analyse eine PRT-gesteuerte Medikamentenauswahl einer Standardtherapie hinsichtlich einer Viruslastsenkung signifikant überlegen. Eine nähere Begründung für die Art der ITT/O-Analyse und für die unterschiedliche Behandlung der Studienabbrecher wird nicht gegeben; prinzipiell wäre unabhängig vom Studienabbruchsgrund eine LOCF-Analyse möglich gewesen. Da Studienabbrüche im Zeitverlauf unterschiedlich häufig - insbesondere in den ersten 2 - 4 Wochen - auftraten und die Studienabbruchgründe möglicherweise bzw. im Falle einer unzureichenden Virussuppression sogar sicher mit dem Zielparameter Viruslastsenkung zusammenhängen, erscheint eine solche Differenzierung wie bei der ITT/O-Analyse fragwürdig. Außerdem ist nicht ersichtlich, ob die ITT/O-Analyse bzw. welche der ITT-Analysen oder ob gar beide a priori im Auswertungsplan vorgesehen waren; jedenfalls fehlt, falls beide ITT-Analysen beabsichtigt waren, eine Stufung der Hypothesen oder eine <math>\alpha</math>-Adjustierung. Vermutlich bildet die ITT/M=F-Analyse die prädiktive Wertigkeit einer PRT für eine möglichst wirksame Auswahl antiretroviraler Substanzen zuverlässiger ab als die ITT/O-Analyse.</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte wurde nicht durchgeführt. Dies könnte sich insofern auf die Ergebnisse ausgewirkt haben, als durch das Wissen um das Vorliegen eines PRT-Befunds zum einen die Compliance / Therapieadhärenz der Patienten, zum anderen die Entscheidung zum Studienabbruch durch Patient oder Arzt beeinflusst worden sein könnte, möglicherweise sogar i.S.e. differentiellen Drop-outs.</p> <p>Es gab offenbar auch die Möglichkeit, dass die behandelnden Ärzte das PRT-Ergebnis nach Vorliegen bewußt nicht berücksichtigten und "überstimmten". Dabei ist unklar, bei wievielen Patienten in der Prüfinterventionsgruppe dies der Fall war. Ein solches Vorgehen würde vermutlich aber am ehesten zu einer Unterschätzung des möglichen Effekts einer PRT-gesteuerten Therapie führen.</p> <p>Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse ist anzumerken, dass nur Patienten mit einem Therapieversagen unter einer erstmals einen PI enthaltenden ART aufgenommen wurden. Patienten mit einem Alkohol- oder Drogen-Abusus wurden ausge-</p>

	<p>schlossen. Ergebnisse werden "nur" für einen Studienverlauf von 16 Wochen mitgeteilt; die klinische Relevanz für den längerfristigen Krankheitsverlauf bleibt daher unklar.</p> <p>Zusammenfassend bestehen methodische Zweifel, ob mit dieser Studie aufgrund der vorgenommenen statistischen Analysen tatsächlich der reklamierte therapeutische Nutzen einer PRT-gesteuerten Medikamentenauswahl bei der Behandlung HIV-Infizierter belegt werden kann. Wird ein Signifikanzniveau von 0,05 für einen statistisch hinreichend fundierten Nachweis zugrundegelegt, so können die geschilderten Ergebnisse nur einen Trend zugunsten der PRT-gesteuerten ART aufzeigen.</p>
--	---

<b>Quelle</b>	<b>Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, Race E, Descamps D, Peytavin G, Matheron S, Lamotte C, Guiramand S, Costagliola D, Brun-Vezinet F, Clavel F, Girard PM (2002)</b> Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: A randomized trial. <i>AIDS</i> 16(5):727-736
<b>Studientyp nach Durchsicht</b>	prospektive randomisierte klinische Therapiestudie mit 3 Vergleichsgruppen i.S.v. parallelen Behandlungsarmen, ohne Verblindung, multizentrisch, mit Katamnese von bis zu 48 Wochen
<b>Evidenz-einstufung gem. BUB-Richtlinien</b>	formale Evidenzstufe: I
<b>Fragestellung / Indikation</b>	Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer durch genotypische (GRT) oder phänotypische HIV-Resistenztestung (PRT) gesteuerten antiretroviralen Medikation im Vergleich zur Standardtherapie bei HIV-Infizierten nach Versagen einer vorherigen antiretroviralen Therapie mit mindestens einem Protease-Hemmer (PI)
<b>Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)</b>	541 Patienten beiderlei Geschlechts, im Alter von 18 oder mehr Jahren; mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast > 1.000 Kopien/ml trotz mindestens dreimonatiger Kombinationsbehandlung mit mindestens einem PI ohne Medikations-Änderung während der vorhergehenden 2 Monate (Vorbehandlung über 56 Monate mit 6 verschiedenen Substanzen, jeweils im Median), Karnofsky-Index > 70%. Ausschlusskriterien: opportunistische Infektionen; vorhergehende Resistenztestung, vermutete schlechte Compliance / Therapieadhärenz, deutlich pathologische Laborwerte bzgl. Hb, neutrophile Granulozyten, Kreatinin, Amylase, Leber-Aminotransferasen bei Baseline (s.u.) zwischen den beiden Prüfinderventions- und der Kontrollgruppe keine Hinweise für Strukturheterogenität i.S.v. Gruppenunterschieden mit Ausnahme einer geringfügig höheren Anzahl von Pat. mit mehr als 3 Zidovudin-Resistenzmutationen in der Gruppe mit PRT gegenüber der GRT- und (geringer) der SOC-Vergleichsgruppe [vermutlich kein signifikanter Unterschied; p-Werte hierzu fehlen]
<b>Prüfintervention</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation nach Maßgabe einer GRT (TruGene HIV-1 Kit; Visible Genetics, Canada; Interpretation der Daten mittels ANRS-Algorithmus von 1998) oder einer PRT (eigener, nicht-kommerzieller Assay zur in-vitro-Phänotypisierung und IC50- bzw. IC90-Bestimmung im Vergleich zum Referenzvirus NL <sub>4-3</sub> unter Berücksichtigung weiterer verfügbarer Informationen) GRT-Bewertungsstufen: (1) kein Nachweis einer Resistenz; (2) mögliche Resistenz, (3) Resistenz PRT-Bewertungsstufen je nach IC50- [bzw. IC90- (?)Anstieg: (1) erste Wahl, (2) zweite Wahl, (3) nicht empfohlen; Grenzwert für PI: 4facher IC-Anstieg, für NRTIs und NNRTIs: 5facher IC-Anstieg
<b>Intervention in der Vergleichsgruppe</b>	Umstellung auf antiretrovirale Medikation gemäß aktuellem Therapiestandard (standard of care; SOC) unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen ausschl. Resistenztestung
<b>Prüfplan</b>	Randomisierung erfolgte gewichtet zugunsten der Resistenztestungs-Arme; zentrale Randomisierung nicht ersichtlich; Concealment nicht erwähnt; Stratifikation nach möglichen prognostischen Variablen: a) Viruslast > 5.000 Kopien/ml oder b) Vorbehandlung mit Abacavir, NNRTIs oder PIs, in 3 Schichten: (1) a) nicht erfüllt; (2) a) erfüllt, aber nicht b); (3) a) und b) erfüllt keine Verblindung durchgeführt, weder bzgl. behandelnden Ärzten noch bzgl. Patienten Multizentrier-Studie mit 46 Zentren in den Frankreich (sämtlich Krankenhäuser); durchgeführt von April bis Oktober 1999; zusammenfassende Auswertung der Daten

	<p>Fallzahlplanung: keine notwendige Anzahl von Patienten pro Behandlungsbedingung genannt; Signifikanzniveau: 5%; Power: 80%; zweiseitige Testung; angenommener Effekt der ART nach Maßgabe einer PRT: 50% Erfolgsrate; angenommener Effekt der ART nach Maßgabe einer GRT: 35% Erfolgsrate; angenommener Effekt der SOC-Therapie: 20% Erfolgsrate; Annahme einer Drop-out-Rate nicht erwähnt</p> <p>Interimsanalysen waren - soweit ersichtlich - nicht vorgesehen</p>
<b>Interventions- und Beobachtungsdauer</b>	<p>a) Vorlauf: Woche -5: Screening, Resistenztestung und Randomisierung</p> <p>b) Behandlung: Woche 0: Baseline; Beginn der ART, in den GRT- bzw. PRT-Gruppen nach Maßgabe der Ergebnisse der Resistenztestung; Follow-up-Untersuchungen nach 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48 Wochen</p>
<b>Zielkriterien (primär, sekundär)</b>	<p>A) primär: prozentualer Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach 12 Wochen</p> <p>B) sekundär:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 20 Kopien/ml nach 12 Wochen</li> <li>2) Veränderungen der Plasma-Viruslast (bei Annahme einer Viruslast von 200 Kopien/ml bei Werten unter der Nachweisgrenze) und der CD4-Zellzahl zwischen Woche 0 und Woche 12</li> <li>3) prozentualer Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach sowohl 12 als auch nach 24 Wochen</li> <li>4) prozentualer Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach 12, 24 und 36 Wochen</li> </ol>
<b>Auswertung / statistische Analyse</b>	<p>confirmatorische statistische Auswertung mittels Intention-to-treat-Analyse (ITT):</p> <p>a) primäre Analyse: ITT/LOCF mit erhobenen Daten [observed values]</p> <p>b) sekundäre Analyse: ITT/M=F mit Wertung fehlender Daten [missing data] als Therapieversager [failure]</p> <p>Vergleich kontinuierlicher Variablen: Varianzanalyse;      Vergleich kategorialer Variablen: logistische Regression</p> <p>keine Stufung bzgl. Zielkriterien; keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen bzgl. verschiedener Zielkriterien</p>
<b>Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)</b>	<p>Screening: 578 Pat.;</p> <p>Randomisierung: 542 Pat. [davon 1 Pat. ausgeschlossen];</p> <p>Allokation: PRT: 190 Pat.; GRT: 192 Pat.; SOC: 159 Pat.;</p> <p>Woche 12: PRT: 187 Pat.; GRT: 186 Pat.; SOC: 152 Pat.;</p> <p>Woche 24: PRT: 183 Pat.; GRT: 182 Pat.; SOC: 144 Pat.;</p> <p>Woche 36: PRT: 143 Pat.; GRT: 152 Pat.; SOC: 121 Pat.;</p> <p>im SOC-Arm wurden signifikant mehr bisher nicht verordnete Substanzen und signifikant häufiger Substanzen aus 3 verschiedenen Klassen verabreicht</p> <p>A) Prozentualer Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach 12 Wochen</p> <p>ITT/LOCF: PRT: 35%; PRT vs. SOC: p = 0,918; PRT vs. GRT: p = 0,079;      GRT: 44%; GRT vs. SOC: p = 0,120;      SOC: 36%;</p> <p>signifikanter Stratum-Effekt: Erfolgsraten mit Viruslast &lt; 200 Kopien/ml:      Stratum (1): 61%; Stratum (2): 38%; Stratum (3): 18% (p &lt; 0,001)</p> <p>B1) Prozentualer Anteil der Pat. mit Viruslast &lt; 20 Kopien/ml nach 12 Wochen</p> <p>ITT/LOCF: PRT: 19%; PRT vs. SOC: p = 0,723; PRT vs. GRT: p = 0,915;      GRT: 19%; GRT vs. SOC: p = 0,649;      SOC: 17%;</p> <p>B2) Veränderungen der Plasma-Viruslast (bei Annahme einer Viruslast von 200 Kopien/ml bei Werten unter der Nachweisgrenze) zwischen Woche 0 und Woche 12</p>

	<p>ITT/LOCF: PRT: <math>-0,93 \pm 1,07</math> log; PRT vs. SOC: <math>p = 0,274</math>; PRT vs. GRT: <math>p = 0,989</math>;          GRT: <math>-0,95 \pm 1,03</math> log; GRT vs. SOC: <math>p = 0,215</math>;          SOC: <math>-0,76 \pm 1,01</math> log;</p> <p>keine signifikanten Differenzen der CD4-Zellzahlen in ITT-Analysen nachweisbar;          für B1) und B2) keine signifikanten Arm-Stratum-Interaktionen;          für B1) und B2) auch unter ITT/M=F-Analysen keine signifikanten Differenzen</p> <p>B3) prozentualer Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach sowohl 12 als auch nach 24 Wochen</p> <p>ITT/LOCF: PRT: 23%; PRT vs. SOC: <math>p = 0,800</math>; PRT vs. GRT: <math>p = 0,068</math>;          GRT: 31%; GRT vs. SOC: <math>p = 0,052</math> [für ITT/M=F: <math>p = 0,026</math>];          SOC: 22%;</p> <p>B4) prozentualer Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach 12, 24 und 36 Wochen</p> <p>ITT/LOCF: PRT: 20%; PRT vs. SOC: <math>p = 0,940</math>; PRT vs. GRT: <math>p = 0,278</math>;          GRT: 25%; GRT vs. SOC: <math>p = 0,270</math>;          SOC: 19%;</p> <p>deskriptive Analysen (u.a.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der möglichen Bedeutung der Anzahl von PIs in ART-Vorbehandlung:              nur 1 PI: Viruslast &lt; 200 Kopien/ml: PRT: 45%; (<math>p = 0,915</math> für PRT vs. SOC);              GRT: 65%; (<math>p = 0,022</math> für GRT vs. SOC);              SOC: 45% [jeweils zum Zeitpunkt Woche 12];              mehr als 1 PI: Viruslast &lt; 200 Kopien/ml: GRT: 35% vs. SOC: 30% (<math>p = 0,587</math>);              auch für PRT wiederum keine derartige Interaktion nachweisbar</li> <li>• keine signifikanten Unterschiede in der Compliance / Therapieadhärenz zwischen den 3 Behandlungsarmen zu Woche 12</li> <li>• keine signifikanten Unterschiede bei schwerwiegenden Nebenwirkungen zwischen den 3 Behandlungsarmen</li> <li>• Todesfälle: PRT: 2; GRT: 1; SOC: 1;</li> <li>• Übergang in Stadium AIDS: PRT: 8, GRT: 7; SOC: 4</li> <li>• Medikamentenänderungen nach ART-Festlegung zwischen Woche 0 und Woche 12:              PRT: 23%; PRT vs. SOC: <math>p = 0,20</math>;              GRT: 17%; GRT vs. SOC: <math>p = 0,015</math>;              SOC: 28%;</li> </ul>
<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p>Insgesamt war bei vielfach vorbehandelten Patienten weder unter PRT- noch unter GRT-gesteuerter antiretroviraler Therapie ein signifikant besseres virologisches Ansprechen als unter SOC-Therapie nachzuweisen; insbesondere konnte keine Überlegenheit einer PRT gegenüber einer GRT bei der Medikamentenauswahl gezeigt werden. Eine Sekundäranalyse ergab einen Vorteil der GRT-gesteuerten ART bei Patienten, die vor Studienaufnahme mit nur einem PI vorbehandelt worden waren.</p>
<p><b>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</b></p>	<p>In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie wurde versucht – wie aus den Annahmen zur Erfolgsrate aus den Informationen zur Fallzahlschätzung ersichtlich –, den Nachweis zu führen, dass sowohl eine PRT- als auch eine GRT-gesteuerte Medikamentenauswahl die Viruslast signifikant häufiger unter die Nachweisgrenze senkt als eine Standard-ART, und dass eine PRT bei einer Therapieumstellung wiederum einer GRT überlegen ist. Diese Hypothesen konnten anhand des primären Endpunkts sämtlich nicht belegt werden; es zeigte sich dabei im Gegenteil im direkten Vergleich ein Trend zugunsten einer GRT gegenüber einer PRT.</p> <p>Bei einem der sekundären Zielparameter, nämlich dem prozentualen Anteil der Pat. mit HIV1-RNA Plasma-Viruslast &lt; 200 Kopien/ml nach sowohl 12 als auch nach 24 Wochen,</p>

<p>zeigte sich ebenfalls ein Trend zugunsten einer GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl gegenüber sowohl einer PRT-gelenkten als auch einer SOC-Therapie; ein derartiger trendmäßiger Vorteil war freilich bei einer Extension der Beobachtungszeit von 24 auf 36 Wochen nicht mehr durchgängig nachzuweisen, was die Relevanz dieses (punktuellen) Befundes für den längerfristigen Krankheitsverlauf in Frage stellt.</p> <p>Ferner zeigte sich bei der Sekundäranalyse ein Vorteil der GRT-gesteuerten ART gegenüber einer SOC-Therapie, wenn die Patienten zuvor lediglich mit einem und nicht mit mehreren Protease-Hemmern vorbehandelt worden waren.</p> <p>Von den Autoren wurden auch Medikamentenkonzentrationen im Blut (NNRTI und PI) gemessen und hinsichtlich "effektiver" Plasmaspiegel auf die 3 Behandlungsarme bezogen. Diese Ergebnisse wurden nicht wiedergegeben, da Grenzwerte für die Definition einer wirksamen Plasmakonzentration für keine der antiretroviralen Substanzen als allgemein etabliert gelten können. Die Messung von Plasmakonzentrationen wurde offenbar nicht zur Kontrolle der Compliance genutzt.</p> <p>Die Compliance / Therapieadhärenz wurde anhand der Frage nach versäumten Medikamenteneinnahmen in den letzten 3 Tagen vor dem Messzeitpunkt Woche 12 von den behandelnden Ärzten beurteilt. Dabei konnte gezeigt werden, dass zwischen den 3 Behandlungsarmen keine Unterschiede hinsichtlich der Compliance bestanden und folglich die Studienergebnisse von dieser möglicherweise intervenierenden Variable (zumindest nicht bei Woche 12) beeinflusst worden sein dürften.</p> <p>Auch weitere Confounder wie die Höhe der Viruslast bei Behandlungsbeginn und die Vorbehandlung mit NNRTIs und PIs wurden in dieser Studie mittels stratifizierter Randomisierung kontrolliert; damit wurde ein möglicher verzerrender Effekt dieser prognostisch relevanten Parameter auf die Studienergebnisse minimiert.</p> <p>Die in dieser Studie zu beobachtenden, bis zum Messzeitpunkt Woche 24 nur geringen Drop-out-Raten dürften die Resultate nicht wesentlich beeinflusst haben, wie aus den gleichsinnigen Befunden der ITT/LOCF- und der ITT/M=F-Analyse ersichtlich wird.</p> <p>Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte wurde nicht durchgeführt. Eine mögliche Folge einer solchen fehlenden Verblindung könnte der beobachtete häufigere Medikamentenwechsel in der SOC-Gruppe in der Zeit von Woche 0 bis Woche 12 gewesen sein. Inwiefern sich eine mögliche differentielle Medikamentenanpassung in der SOC-Gruppe je nach Kenntnis der Viruslast auf die Studienergebnisse – evtl. zum Nachteil einer GRT-gesteuerten ART – ausgewirkt haben könnte, wird von den Autoren nicht problematisiert.</p> <p>Hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse ist anzumerken, dass ganz überwiegend vielfach und über lange Zeiträume vorbehandelte Patienten mit einem Therapieversagen in die Studie aufgenommen wurden, was deren externe Validität erhöht. Allerdings wurden Patienten mit einer erwarteten schlechten Therapieadhärenz ausgeschlossen.</p> <p>Ergebnisse werden für einen Studienverlauf von bis zu 36 Wochen mitgeteilt. Die klinische Relevanz für einen darüber hinausgehenden Krankheitsverlauf kann daher zwar nicht sicher beurteilt werden; es ist jedoch nicht zu erwarten, dass sich bei längerer Beobachtung noch Unterschiede zwischen den 3 Behandlungsarmen gezeigt hätten.</p> <p>Zusammenfassend konnte mit dieser Studie ein therapeutischer Nutzen einer PRT- oder GRT-gesteuerten Medikamentenauswahl bei der Behandlung HIV-Infizierter im Vergleich zur Standardtherapie nicht belegt werden. Lediglich bei einer Untergruppe von nur mit einem und nicht mehreren Protease-Hemmern vorbehandelten Patienten zeigte sich in einer Sekundäranalyse möglicherweise ein Vorteil einer GRT-gesteuerten ART gegenüber der SOC-Therapie.</p>
--

**Haubrich R, Keiser P, Kemper C, et al. (2001)** CCTG 575: a randomized, prospective study of phenotype testing versus standard of care for patients failing antiretroviral therapy (Abstract Nr. 80). 5th International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, June 4-8, 2001

**Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:** Im Rahmen einer prospektiven randomisierten unverblindeten Evaluationsstudie wurden insgesamt 238 HIV-infizierte Patienten, bei denen unter einer mindestens 6monatigen Kombinationsbehandlung einschl. eines (später geändert auf zwei) Protease-Hemmern (PIs) keine Senkung der Viruslast unter 400 Kopien/ml erzielt werden konnte, als Prüfbedingung mit einer nach Maßgabe einer phänotypischen Resistenztestung (PRT) gesteuerten antiretroviralen Therapie (ART) und als Kontrollbedingung mit einer Standardtherapie (SOC) behandelt und über einen Zeitraum von 12 Monaten nachbeobachtet. Ausschlusskriterien werden nicht genannt. Die Behandlungsgruppen waren vergleichbar hinsichtlich Viruslast, CD4-Zellzahl, medianer Vorbehandlungsdauer und Vorbehandlung mit nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (NNRTIs). Zur PRT wurde der PhenoSense-Test verwandt (Resistenzbeurteilung: >2,5fache IC<sub>50</sub> ratio). Als Zielparameter dienten die Veränderungen der Viruslast (Fläche unter der Kurve bzw. <400 Kopien/ml; keine Differenzierung hinsichtlich primärer vs. sekundärer Endpunkte ersichtlich).

**Ergebnisse:** Aufgrund unpräziser Grenzwerte wurden signifikante Unterschiede bei der Auswahl von nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (NRTIs) für die Baseline-Medikation beobachtet. Hinsichtlich des Zielparameters "Viruslast" zeigte sich weder nach 6 noch nach 12 Monaten ein Unterschied. Die Senkung der Viruslast lag zu Monat 6 unter PRT-ART bei -0,71 log, unter SOC-ART bei -0,69 log, der Anteil der Pat. mit einer Viruslast unter 400 Kopien/ml lag in beiden Gruppen bei 48%; auch nach 12 Monaten fanden sich keine Unterschiede. Lediglich in der Subgruppen-Analyse waren Unterschiede zugunsten einer PRT-ART mit einer Viruslast-Senkung unter 400 Kopien/ml nachweisbar bei Pat. mit einer Resistenz auf mehr als 3 PIs (PRT-ART: 50% vs. SOC-ART: 17%, p = 0,02) sowie bei Pat. mit einer mehr als 60monatigen Vorbehandlung: (PRT-ART: 69% vs. SOC-ART: 40%, p = 0,05). Als unabhängige Prädiktoren für eine Viruslast-Senkung unter 400 Kopien/ml nach 6 oder 12 Monaten erwies sich die Anzahl von NNRTIs und PIs, auf die das HI-Virus empfindlich war; dies galt nicht für NRTIs, eine Veränderung der Grenzwerte für die Resistenzbeurteilung verbesserte jedoch den prädiktiven Wert der NRTI-Phänotypisierung.

**Schlussfolgerung und Bewertung:** Die Autoren interpretieren den fehlenden Unterschied zwischen PRT- und SOC-ART vor dem Hintergrund unpräziser Grenzwerte für die Resistenzbeurteilung von Stavudin und Didanosin und der bei 76% der Pat. fehlenden Vorbehandlung mit NNRTIs. Durch die Studie könnten zukünftig bessere Grenzwerte für die phänotypische Resistenzbeurteilung festgelegt werden. Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe kann anhand des vorliegenden Abstracts durch diese Studie ein therapeutischer Nutzen einer PRT gegenüber SOC nicht belegt werden. Die Ergebnisse der deskriptiven Subgruppen-Analyse bedürften einer unabhängigen Bestätigung nach einem konfirmatorischen Prüfplan.

**Melnick D, Shivers M, Rosenthal J, et al. (1998)** Evaluation of the clinical and pharmaco-economic impact of phenotypic HIV sensitivity testing on the care of subjects infected with HIV (Poster Nr. 112). 2nd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, June 24-27, 1998

**Melnick D, Rosenthal J, Cameron M, et al. (2000)** Impact of phenotypic antiretroviral drug resistance testing on the response to salvage antiretroviral therapy (ART) in heavily experienced patients (Poster Nr. 786). 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30-February 2, 2000

**Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:** Im Rahmen einer prospektiven randomisierten unverblindeten Evaluationsstudie wurden insgesamt 115 HIV-infizierte Patienten (lt. Poster 112: 117 Pat.), bei denen unter einer mindestens 3monatigen Kombinationsbehandlung mit nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmern (NRTIs) und Protease-Hemmern (PIs) keine ausreichende Senkung der Viruslast unter 2.000 Kopien/ml erzielt werden konnte, als Prüfbedingung mit einer nach Maßgabe einer phänotypischen Resistenztestung (PRT) gesteuerten antiretroviralen Therapie (ART; 54 Pat.) und als Kontrollbedingung mit einer Standardtherapie (SOC, standard of care; 61 Pat.) behandelt und über einen Zeitraum von 3 Monaten (lt. "Methods") bzw. bis zu 16 Wochen (lt. "Results") nachbeobachtet. Ausschlusskriterien waren u.a. Non-Compliance in der Vorgeschichte und Vorbehandlung mit einem nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmer (NNRTI). Baseline-Viruslast, -CD4-Zellzahl und PI-Vorbehandlung waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Zur PRT wurde der Antivirogram-Test verwandt (Resistenzbeurteilung: >4fache IC<sub>50</sub> ratio: "intermediate"; >10fache IC<sub>50</sub> ratio: "high level"). Als Zielparame-ter dienten "virologisches und immunologisches Ansprechen" (keine Differenzierung hinsichtlich primärer vs. sekundärer Endpunkte ersichtlich).

**Ergebnisse:** Unter PRT-gesteuerter ART wurden signifikant mehr antiretrovirale Substanzen, gegen die das HI-Virus empfindlich war, verordnet als unter SOC-ART (2,77 vs. 1,92; p = 0,0001). Hinsichtlich des Zielparame-ters "virologisches Therapieversagen" (definiert als a) Senkung der Viruslast nach 8 Wochen um weniger als 0,5 log, oder b) Anstieg der Viruslast im Vergleich zum niedrigsten erreichten Wert um mindestens 0,5 log; oder c) (Wieder-)Anstieg der Viruslast über den Ausgangswert) zeigte sich zu Woche 16 kein Unterschied. Ein solches "virologisches Therapieversagen" wiesen 46 von 54 Pat. (85%) mit PRT-gesteuerter ART und 42 von 61 Pat. (69%) mit SOC-ART auf. Die mediane Senkung der Viruslast lag zu Woche 16 unter PRT-ART bei -0,2 log, unter SOC-ART bei -0,45 log (Werte entnommen aus Abb. 2, Poster Nr. 786) und wies damit keinen signifikanten Unterschied auf. Nach 12 Wochen war unter PRT-ART ein höherer medianer Anstieg der CD4-Zellzahl nachweisbar als unter SOC-ART (+53,1 vs. +11,2; p = 0,014); jedoch bestand offenbar zu Woche 16 ein solcher Unterschied nicht mehr.

**Schlussfolgerung und Bewertung:** Die Autoren sehen die Aussagekraft ihrer "Pilotstudie" wegen der zu geringen Stichprobenumfänge und der daraus resultierenden zu niedrigen Teststärke selbst als eingeschränkt an; ursprünglich sei geplant gewesen, insgesamt 264 Pat. in die Studie aufzunehmen. Dennoch legten nach ihrer Auffassung die Ergebnisse nahe, dass unter einer PRT-ART mehr wirksame Substanzen verordnet und dadurch sowohl das "initiale" virologische Ansprechen "bis Woche 4" als auch der Anstieg der CD4-Zellzahl verbessert werden könnten. Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe kann anhand der vorliegenden Poster durch diese Studie ein therapeutischer Nutzen einer PRT gegenüber SOC nicht belegt werden. Zwar könnte aufgrund der geringen Power möglicherweise ein vorhandener Gruppenunterschied übersehen worden sein, doch zeigte sich unter einer PRT-ART zu Woche 16 ein höherer Anteil von Pat. mit "virologischem Therapieversagen" und eine geringere Viruslast-Senkung als unter einer SOC-ART.

**Wegner SA, Wallace M, Aronson N, et al. (2002)** Long-term clinical efficacy of resistance testing: results of the CERT trial (Abstract-Code ThOrB1389). XIV International AIDS Conference, July 7 - 12, 2002

**Wegner SA, Wallace M, Tasker S, et al. (2002)** Long-term clinical efficacy of resistance testing: results of the CERT trial (Abstract Nr. 158). XI International HIV Drug Resistance Workshop: Basic Principles and Clinical Implications, July 2 - 5, 2002. *Antiviral Ther* 7:S129

**Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:** Im Rahmen einer prospektiven randomisierten unverblindeten Evaluationsstudie wurden im Rahmen einer Kohortenstudie insgesamt 450 HIV-infizierte US-Militärangehörige (CDC-Stadien A: 299 Pat., B: 69 Pat., C: 82 Pat.), bei denen unter einer Kombinationsbehandlung mit mindestens 3 antiretroviralen Substanzen (lt. Abstract 158: mindestens 2 antiretrovirale Substanzen) einschl. mindestens eines nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmers (NNRTI) oder Protease-Hemmers (PI) keine ausreichende Wirkung erzielt werden konnte, als Prüfbedingungen mit einer nach Maßgabe einer phänotypischen (PRT) oder genotypischen Resistenztestung (GRT) gesteuerten antiretroviralen Therapie und als Kontrollbedingung mit einer Standardtherapie (SOC, standard of care; hier "viral burden arm" genannt) behandelt, wenn ein "virologisches Therapieversagen" vorlag (definiert als Anstieg der Viruslast auf über 3 log bei vorheriger Viruslast unter der Nachweisgrenze oder fehlende Suppression unter 3 log unter 16wöchiger Behandlung). Ausschlusskriterien werden nicht erwähnt. Hinsichtlich Alter, Viruslast, CD4-Zellzahl, Anzahl der antiretroviralen Substanzen in der Vorbehandlung einschl. NNRTIs waren die Behandlungsgruppen vergleichbar. Zur PRT wurde der Antivirogram-Test verwandt, zur GRT zunächst ein regelbasierter Ansatz, später der sog. "VirtualPhenotype" (vP-GRT). Als Studienendpunkt diente ein "persistierendes virologisches Therapieversagen trotz Medikamentenumstellung"; die primäre statistische Analyse bezog sich auf Gruppenunterschiede bzgl. der Zeitdauer bis zum Erreichen des Endpunkts.

**Ergebnisse:** Die mediane Katamnesedauer betrug 525 Tage. Lt. Abstract ThOrB1389 betrug die mediane Zeitdauer bis zum Erreichen des Endpunkts bei PRT 521 Tage, bei (vP-)GRT 574 Tage, und bei SOC 478 Tage. Nach Stratifikation nach Studienarm und CDC-Stadium war gemäß einer Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse nach 600 Tagen Follow-up die Zeit bis zum Eintreten eines virologischen Therapieversagens unter PRT und (vP-)GRT signifikant länger als unter SOC, wobei zwischen PRT und (vP-)GRT kein Unterschied bestand.

Lt. Abstract 158 lag die Gesamtzahl der erreichten Endpunkte bei 235. Eine Intention-to-treat-Analyse in Verbindung mit einer Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse ergab keine signifikanten Zeitdifferenzen zwischen den 3 Behandlungsrmen, auch nicht bei einer Subgruppe NNRTI-unvorbehandelter Patienten. Bei einer Untergruppe von 208 Pat., die vor Studienbeginn 4 oder mehr Behandlungsregimes absolviert hatten, war die Zeit bis zum Eintreten eines virologischen Therapieversagens unter PRT (Median: 567 Tage;  $p = 0,006$ ) oder (vP-)GRT (Median: 376 Tage;  $p = 0,01$ ) länger als unter SOC (Median: 196 Tage). Ebenfalls zeigte sich bei einer Subgruppe von 99 NNRTI-vorbehandelten Pat. eine längere Zeitdauer bis zum Endpunkt unter PRT (Median: 574 Tage;  $p = 0,01$ ) als unter (vP-)GRT (Median: 287 Tage;  $p = 0,08$ ) oder SOC (Median: 187 Tage).

**Schlussfolgerung und Bewertung:** Nach Ansicht der Autoren verzögert eine durch Resistenztestung gesteuerte Auswahl der antiretroviralen Medikamente die Zeit bis zum Eintreten eines virologischen Therapieversagens; im Abstract 158 wird diese Aussage auf Patienten mit umfangreicher antiretroviraler Vorbehandlung und/oder vorheriger NNRTI-Therapie beschränkt. Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe kann anhand der vorliegenden Abstracts durch diese Studie ein therapeutischer Nutzen einer PRT oder (vP-)GRT gegenüber SOC nicht belegt werden. Zum einen widersprechen sich offenbar die Ergebnismitteilungen der beiden Abstracts zum Teil bei zentralen Zielparametern. Zum anderen ist unklar, ob es sich bei der Subgruppen-Auswertung in Abstract Nr. 158 um eine deskriptive oder um eine konfirmatorische statistische Analyse gehandelt hat, und wieviele Tests hinsichtlich anderer Subgruppen noch durchgeführt wurden; die Ergebnisse einer deskriptiven Subgruppen-Analyse bedürften jedenfalls einer unabhängigen Bestätigung nach einem konfirmatorischen Prüfplan. Eine endgültige Auswertung und Beurteilung dieser Studie erscheint erst nach Erscheinen der Vollpublikation möglich.

## **13.11 Bewertungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen**

### **Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)**

**in der Fassung vom 10.12.1999**

#### **1. Gesetzliche Grundlagen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V**

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs. 1, Satz 2 Nr. 5 Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit - auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden - nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen, sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen überprüft die zu Lasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen Leistungen daraufhin, ob sie den Kriterien nach Abs. 1, Nr. 1 entsprechen. Falls die Überprüfung ergibt, daß diese Kriterien nicht erfüllt werden, dürfen die Leistungen nicht mehr als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden.

#### **2. Voraussetzungen für die Überprüfung neuer Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden**

- 2.1 Als „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden können nur Leistungen gelten, die
- noch nicht als abrechnungsfähige ärztliche Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) enthalten sind oder die
  - als ärztliche Leistungen im EBM aufgeführt sind, deren Indikationen aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren.

Bestehen Zweifel, ob es sich um eine „neue“ Methode im Sinne der vorangehenden Definition handelt, so ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses gemäß § 87 SGB V einzuholen.

- 2.2 Die Überprüfung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode erfolgt gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im hierzu durch den Bundesausschuß beauftragten Arbeitsausschuß. Dabei muß die zu prüfende Methode im Antrag in ihrer Art und bezüglich ihrer Indikation klar beschrieben sein.

- 2.3 Anträge sind schriftlich zu begründen. Mit der Begründung sind Angaben
- zum Nutzen der neuen Methode
  - zur medizinischen Notwendigkeit
  - und zur Wirtschaftlichkeit auch im Vergleich zu bereits erbrachten Methoden
  - zu unterbreiten und mit Unterlagen gemäß 7.1, 7.2 und 7.3 durch den Antragsteller zu belegen.

- 2.4 Der Antrag soll darüberhinaus Angaben zu den in 4.1 dieser Richtlinie aufgeführten Kriterien enthalten, um den beauftragten Arbeitsausschuß in die Lage zu versetzen, eine Entscheidung über die Prioritäten vorzunehmen.

### **3. Voraussetzungen für die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen**

- 3.1 Als „erbrachte vertragsärztliche Leistungen“ im Sinne des § 135 Abs. 1, Satz 2 SGB V gelten Methoden und zugrundeliegende Indikationen, die im EBM enthalten sind. In Zweifelsfällen ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V einzuholen.

- 3.2 Die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen erfolgt auf Initiative eines der Mitglieder des Bundesausschusses im hierzu beauftragten Arbeitsausschuß. Dabei bezieht sich die Überprüfung auf konkrete Methoden und definierte Indikationen, auch wenn diese im EBM Bestandteil komplexer Leistungsbeschreibungen sind.

- 3.3 Zur Überprüfung einer bereits erbrachten, bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Methode ist durch die veranlassende Krankenkassen- oder Ärzteseite im hierzu beauftragten Arbeitsausschuß schriftlich darzulegen und durch geeignete Unterlagen zu belegen, welche schwerwiegenden, begründeten Hinweise dafür vorliegen, daß die betreffende Methode in der vertragsärztlichen Versorgung nicht oder nur teilweise den gesetzlichen Kriterien hinsichtlich des „Nutzens“, der „medizinischen Notwendigkeit“ oder „Wirtschaftlichkeit“ entspricht.

### **4. Prioritätenfestlegung**

- 4.1 Der vom Bundesausschuß beauftragte Arbeitsausschuß legt unter Berücksichtigung der Relevanz der Methode bei der Diagnostik oder Behandlung bestimmter Erkrankungen, den mit der Anwendung verbundenen Risiken und unter Berücksichtigung voraussichtlicher wirtschaftlicher Auswirkungen fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

- 4.2. Der Arbeitsausschuß kann die Beratung einer Methode ablehnen, wenn keine aussagefähigen Beurteilungsunterlagen gemäß den Nummern 7.1, 7.2 und 7.3 vorliegen.

- 4.3. Die erneute Beratung einer abgelehnten oder anerkannten Methode erfolgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

### **5. Vorankündigung der Überprüfung, Einholung von Stellungnahmen**

Der vom Bundesausschuß beauftragte Arbeitsausschuß veröffentlicht im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Dabei wird Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften und ggf. - auf Anforderung des Arbeitsausschusses -

Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Der Arbeitsausschuß kann Sachverständige hinzuziehen. Für die Stellungnahmen ist der Fragebogen des Arbeitsausschusses zugrunde zu legen. Zur Abgabe der Stellungnahmen ist durch den Arbeitsausschuß eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll. Innerhalb der vorgegebenen Frist sind alle relevanten Unterlagen einzureichen, die geeignet sind, um den „Nutzen“, die „medizinische Notwendigkeit“ und die „Wirtschaftlichkeit“ der betreffenden Methoden nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

Die Stellungnahmen haben die in Nummer 2.3 dieser Richtlinie niedergelegten Kriterien zu beachten.

## **6. Verfahren der Überprüfung**

6.1 Der vom Bundesausschuß hierzu beauftragte Arbeitsausschuß stützt sich bei der Überprüfung auf die Darlegungen gemäß Nummer 2.3 bzw. Nummer 3.3 sowie auf die Unterlagen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 des Antragstellers oder der veranlassenden Seite im Bundesausschuß, sowie auf die mit den Stellungnahmen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 eingegangenen Unterlagen.

In die Überprüfung können insbesondere auch die Ergebnisse eigener Recherchen des Bundesausschusses, wie z.B. umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Auswertungen medizinischer Datenbanken sowie vom Bundesausschuß zusätzlich eingeholte Gutachten einbezogen werden.

6.2 Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien des „Nutzens“, der „medizinischen Notwendigkeit“ und der „Wirtschaftlichkeit“ erfolgt einzeln in der Reihenfolge nach den Nummern 7.1 bis 7.3. Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt, in Anlehnung an internationale Evidenzkriterien den Evidenzstufen gemäß den Nummern 8.1 und 8.2 zugeordnet und in den Bewertungsprozeß des Ausschusses einbezogen.

Unter Abwägung aller vorliegenden Unterlagen gibt der Arbeitsausschuß eine zusammenfassende Beurteilung der betreffenden Methode als Beschlußempfehlung an den Bundesausschuß.

6.3 Die Anerkennung einer Methode als vertragsärztliche Leistung setzt voraus, daß die in § 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V vorgegebenen Kriterien vom Ausschuß als erfüllt angesehen werden. Der Ausschluß einer Methode erfolgt, wenn eines oder mehrere der o.g. Kriterien nicht erfüllt sind.

6.4 Besondere Anforderungen werden an den Nachweis des Nutzens entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt: Danach ist der Nutzen einer Methode in der Regel durch mindestens eine Studie der Evidenzklasse I zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor, so entscheidet der Ausschuß aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

6.5 Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuß in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre aussetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in den Nummern 7.1. bis 7.3 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung insbesondere auch durch ein Modellverfahren i.S. der §§ 63-65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Der Bundesausschuß kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuß die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

## **7. Kriterien**

7.1 Die Überprüfung des „Nutzens“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis folgender Unterlagen:

- Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen
- Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode
- Abwägung des Nutzens gegen die Risiken
- Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes“)
- Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung

7.2 Die Überprüfung der „medizinischen Notwendigkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen:

- zur Relevanz der medizinischen Problematik
- zur Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung
- zum Spontanverlauf der Erkrankung
- zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen

7.3 Die Überprüfung der „Wirtschaftlichkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur:

- Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten
- Kosten-Nutzenabwägung im Bezug auf den einzelnen Patienten
- Kosten-Nutzenabwägung im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung
- Kosten/Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden

## **8. Bewertung der Unterlagen**

8.1 Der Ausschuß ordnet die Unterlagen zu therapeutischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

- I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort)
- Ia: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien
- Ib: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe
- Ic: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen
- III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte

8.2 Der Ausschuß ordnet die Unterlagen zu diagnostischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

- I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht gemäß international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort).
- Ia: Evidenz aufgrund prospektiver Diagnose-Studien mit validierten Zielgrößen (sog. Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden und in denen Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden

- IIb: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (sog. Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben
- IIc: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben
- III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

## 9. Empfehlungen zur Qualitätssicherung

Zu neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, werden zugleich mit der Anerkennung Empfehlungen abgegeben über die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen, sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und über die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Dabei folgt der Bundesausschuß dem Aufbau und der inhaltlichen Gestaltung der Vereinbarungen der Partner der Bundesmantelverträge nach § 135 Abs. 2 SGB V, die ihrerseits daraufhin die entsprechenden verbindlichen Vereinbarungen zur Qualitätssicherung treffen können.

## 10. Dokumentation

Zur Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend intern dokumentiert:

- der Antrag bzw. die Initiative zur Überprüfung und die Begründung
- die der Beschlußempfehlung zugrundeliegenden Unterlagen und ihre Bewertung
- Beschlußempfehlung und Begründung
- ggf. Empfehlungen zur Qualitätssicherung

## 11. Ergebnisse der Überprüfungen, Veröffentlichung

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen veröffentlicht die Ergebnisse der Überprüfungen gemäß § 135 Abs.1 SGB V als Beschlüsse in folgenden Anlagen:

- Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden
- Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen.

**Anlage A:** Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

**Anlage B:** Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

## 13.12 Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)

## Kassenärztliche Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Dezernat 1 - Leistungsevaluation

Herbert-Lewin-Str. 3  
50931 KölnPostfach 41 05 40  
50865 Köln

Dr. Paul Rheinberger

Telefon 0221-4005-0

Durchwahl 0221-4005-328

Telefax 0221-4005-176

27. September 2001

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Herbert-Lewin-Str. 3

50931 Köln

Arbeitsausschuss Ärztliche Behandlung		
Eingang	27.9.01	
AZ:	431	
erl. am:	von:	
Brief/Fax	Tel.	z.K.

→ AA/RB

Ihr Schreiben vom

Unser Zeichen  
(bitte in der Antwort angeben)H 31  
Dr. R/koe

Antrag auf Überprüfung der geno- und der phänotypischen Resistenzprüfung der HIV-Infektion (HIV-Resistenzprüfung, HI-Virogramm) gemäß § 135 Abs.1 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach Angaben des statistischen Bundesamtes<sup>1</sup> wird für 1996 eine Gesamtzahl an HIV-Infizierten von 35.000 - 45.000 Personen geschätzt. Das Risiko dieser Infizierten AIDS zu entwickeln, beträgt in den ersten Jahren nach der Infektion 1-2%, danach 5% pro Jahr, das kumulative Risiko im ersten Jahrzehnt beträgt 50%<sup>2</sup>. Für 1996 schätzt das statistische Bundesamt, dass ca. 5.000 Personen diese Krankheitsbild entwickelt haben, jährlich versterben ca. 2.000 Personen an dieser Erkrankung, bei ebensoviel Infizierten wird pro Jahr erstmals die Diagnose AIDS gestellt, die Anzahl der neuinfizierten Personen beträgt ebenfalls ca. 2.000, diese Zahl ist seit Mitte der 80er Jahre leicht rückläufig.

Mit Entwicklung und Einsatz antiretroviraler Medikamente stiegen die mittleren Überlebenszeiten nach der AIDS-Diagnose von 1988 (8,8 Monate) bis 1996 (20,1 Monate) deutlich an, es wird erwartet das sich dieser Trend fortsetzt.

Obwohl der Einsatz antiretroviraler Kombinationstherapien den Krankheitsverlauf äußerst günstig beeinflusst, kann dennoch bei vielen HIV-Infizierten eine Kontrolle der Virusreplikation nicht erzielt oder dauerhaft erhalten werden: Mindestens 30% aller Patienten, welche eine antiretrovirale Triple-Therapie erhalten, bleiben virämisch<sup>3</sup>. Ausserdem ist (u.a. für die Schweiz) die Übertragung von resistenten sowie multiresistenten Virusstämmen bereits nachgewiesen worden<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Gesundheitsbericht für Deutschland, Oktober 1998

<sup>2</sup> MSD Manual, 2000

<sup>3</sup> Ledergerber B, Egger M, Opravil M et al. Highly active antiretroviral therapy: low rates of clinical disease progression despite high rates of virological failure. Lancet 353:863-868 1999

<sup>4</sup> Yerly S, Kaiser L, Race EM, Clavel F, Perrin L. Transmission of HIV-1 variants resistant to antiretroviral drugs. Lancet 354:729-730 1999

Virale Resistenz kann während oder als Folge einer suboptimalen Therapie, durch pharmakologische Interaktionen bzw. beeinträchtigte Bioverfügbarkeit der Medikation entstehen, oder sie ist die Konsequenz einer schlechten Compliance, bedingt durch die speziellen Gegebenheiten einer Langzeittherapie. Obwohl gegenwärtig eine ganze Reihe antiretroviraler Medikamente verfügbar ist, vermindert jede Episode eines Therapieversagens die Erfolgsrate für ein nachfolgendes Therapieschema. Aus diesem Grund wächst die Nachfrage nach Tests, welche Resistenzen analysieren und die Wahl geeigneter Folgetherapien unterstützen können.

Hierzu kann die **geno- und phänotypischen Resistenzprüfung** eingesetzt werden, dieses Verfahren ist derzeit keine Leistung der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung. Bei der phänotypischen Resistenzprüfung werden die Viren in der Gegenwart antiviraler Substanzen angezüchtet. Die genotypische Resistenzprüfung beruht auf der direkten Analyse von Mutationen in den viralen Genen für die Reverse Transkriptase und die Protease, die mit einer Medikamentenresistenz einhergehen. Vor allem die Genotypisierung wird bereits verstärkt angeboten und eingesetzt.

Die Resistenzprüfungen werden zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung eingesetzt werden, z.B. bei

- unbehandelten Patienten mit einem Primärinfekt
- einem frühen Therapieversagen (vor allem nach Erstbehandlung)
- Patienten, bei welchen bereits multiple Behandlungsschemata versagt haben

Oftmals ist jedoch nicht ausreichend klar, welche Empfehlungen (sofern überhaupt erforderlich) für eine Behandlung gegeben werden sollen. Daten aus der VIRADAPT<sup>5</sup> Studie deuten auf einen Nutzen der Resistenzprüfungen vor Umstellung einer antiretroviralen Therapie hin. Die Autoren warnen allerdings davor zu folgern, dass tatsächlich Resistenzen Grund für das Therapieversagen waren (so wurde beispielsweise die Compliance nicht erfasst). Aufgrund der vorliegenden Daten sei derzeit auch noch kein Transfer in die klinische Praxis möglich. Neuere Empfehlungen internationaler Leitlinien und Konsensuskonferenzen sehen den Einsatz der Resistenzbestimmung positiv<sup>6 7 8</sup>.

#### Zusammenfassung:

Die medizinische Notwendigkeit einer effektiven Therapie HIV-Infizierter ist unstrittig, die Therapie wird in weiten Teilen in der ambulanten, vertragsärztlichen Versorgung durchgeführt. Der Nutzen von HIV-Resistenzbestimmungen für die Therapieplanung

<sup>5</sup> Durant J, Clevenbergh P, Halfon P et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet 353:2195-2199 1999

<sup>6</sup> Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel JAMA 283:2417-26 2000

<sup>7</sup> The EuroGuidelines Group for HIV Resistance. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. AIDS 15:309-320 2001

<sup>8</sup> Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E et al. Use of genotypic resistance testing to guide hiv therapy: clinical impact and cost-effectiveness. Ann Intern Med 134(6):440-50 2001

Kassenärztliche Bundesvereinigung  
Dezernat 1 - Leistungsevaluation

KBV

Seite 3

und -umstellung ist bislang durch den Bundesausschuss nicht geprüft und diese Diagnostik kann bisher nicht ambulant zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen durchgeführt werden. Die versorgenden Ärzten sind vom Nutzen dieser Diagnostik jedoch überzeugt und verweisen u.a. auf entsprechende Empfehlungen aus neueren Leitlinien. Daher beantragt die Kassenärztliche Bundesvereinigung die Überprüfung der geno- und der phänotypischen Resistenzprüfung der HIV-Infektion (HIV-Resistenzprüfung, HI-Virogramm) gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V.

Mit freundlichen Grüßen

  
Dr. Rhenberger

Anlagen:

- Durant J, Clevenbergh P, Halfon P et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet 353:2195-2199 1999
- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel JAMA 283:2417-26 2000
- The EuroGuidelines Group for HIV Resistance. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. AIDS 15:309-320 2001
- Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E et al. Use of genotypic resistance testing to guide hiv therapy: clinical impact and cost-effectiveness. Ann Intern Med 134(6):440-50 2001

### **13.13 Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen**

#### **Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozial- gesetzbuch (BUB-Richtlinien)**

vom 01.12.2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 01. Dezember 2003 beschlossen, die Anlage A der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 01. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 989) wie folgt zu ergänzen:

#### „10. Genotypische HIV-Resistenztestung

Genotypische HIV-Resistenztestung bei HIV-Infizierten, wenn unter einer ausreichend langen und zuverlässigen Einnahme einer antiretroviralen Medikamentenkombination entsprechend dem Therapiestandard aktueller Behandlungsleitlinien (mit einer Kombination aus drei antiretroviralen Medikamenten aus mindestens zwei unterschiedlichen Substanzklassen, in der Regel einschließlich eines Protease-Hemmers oder eines Nicht-Nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmers)

- jeweils durch eine Kontrollmessung der Viruslast bestätigt -

a) die Viruslast innerhalb von vier bis sechs Monaten nicht unter die Nachweisgrenze zu senken ist

oder

b) ein erneuter, klinisch relevanter Anstieg der Viruslast auf mindestens das Dreifache des niedrigsten, unter der Therapie erreichten Viruslast-Niveaus festgestellt wurde

oder

c) ein Abfall der Viruslast bei zuvor klinisch relevant erhöhtem Viruslast-Niveau um weniger als 90 % des Ausgangswertes nach acht Wochen festgestellt wurde,

und

d) deshalb eine Therapieumstellung notwendig wird und beabsichtigt ist.

Es können nur solche genotypischen HIV-Resistenztests zur Anwendung kommen, durch welche die relevanten Genomabschnitte, die für die Reverse Transkriptase und die Protease kodieren, gemäß aktueller Standards hinreichend genau und reproduzierbar sequenziert werden. Die Interpretation der Testergebnisse und ggf. die weitere Therapieplanung sollen unter Einbeziehung eines in der HIV-Behandlung erfahrenen Arztes vorgenommen werden.

Eine labortechnische Voraussetzung für die Durchführung und Aussagefähigkeit einer HIV-Resistenztestung ist derzeit eine aktuelle Viruslast von ca. 1.000 Kopien/ml.“

Die vorstehende Änderung der Anlage A der BUB-Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 01.12.2003

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen  
Der Vorsitzende

Jung

### **13.14 Begründung zur Anerkennung der HIV-Resistenztestung**

#### Zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit:

Die Infektion mit dem Humanen Immunodefizienz-Virus (HIV) verursacht eine chronische Erkrankung und Schwächung des Immunsystems mit in der Regel tödlichem Verlauf. Die Schwächung des Immunsystems steht in einem engen Zusammenhang mit der hohen Vermehrungsrate der HI-Viren.

Die derzeit einzige wirksame Behandlungsmöglichkeit der HIV-Infektion besteht in der Einnahme von Medikamenten, welche die Vermehrung der HI-Viren im Körper hemmen und dadurch zu einer Besserung der Gesundheitssituation und zu einer Lebensverlängerung der HIV-infizierten Patienten führen.

Im wesentlichen gibt es derzeit drei verschiedene Klassen von antiretroviralen Arzneimitteln: Hemmstoffe der Reversen Transkriptase, der Protease und der Einschleusung von HIV in menschliche Zellen. Obwohl deren Wirksamkeit sehr gut belegt ist, entwickeln sich aufgrund der außerordentlich hohen Vermehrungsrate der HI-Viren bei gleichzeitig hoher Mutationsquote jedoch mit der Zeit regelhaft Viren, die gegen die antiretroviralen Substanzen resistent sind, so dass sich trotz Medikamentengabe der Gesundheitszustand der Patienten weiter verschlechtert.

Mit HIV-Resistenzprüfungen soll die Medikamentenauswahl für Kombinationstherapien in der Versorgungspraxis verbessert werden.

Es gibt genotypische und phänotypische HIV-Resistenztests. Beide Arten von HIV-Resistenzprüfungen wurden in klinischen Studien bei Patienten überprüft, die trotz ausreichend langer Behandlung mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie entsprechend dem gültigen Standard ein virologisches Therapieversagen aufwiesen. Es wurde untersucht, ob durch eine vor Behandlung durchgeführte Testung die Auswahl wirksamer Medikamente verbessert und dadurch die Virusvermehrung stärker gehemmt wird. In mehreren klinischen Studien wurde für die genotypische HIV-Resistenzprüfung nachgewiesen, dass nach einer testgesteuerten Medikamentenauswahl die Vermehrung bzw. die Blutkonzentrationen von HIV signifikant niedriger lagen als unter einer Standardtherapie ohne vorherige Testung. Die ausgewerteten wissenschaftlichen Unterlagen und Stellungnahmen belegen nach Auffassung des Ausschusses zuverlässig, dass hierdurch ein deutlicher klinischer Vorteil in der Behandlung von HIV-Infizierten mit virologischem Therapieversagen unter Vorbehandlung erreicht werden kann.

Aufgrund des vor einer Erstbehandlung unklaren therapeutischen Nutzens von HIV-Resistenztests für eine testgesteuerte Medikamentenauswahl kann eine Resistenzprüfung vor erstmaliger Verordnung antiretroviraler Substanzen bei derzeitigem Evaluationsstand außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden.

Für eine phänotypische Resistenzprüfung konnte ein therapeutischer Nutzen bisher nach Auffassung des Ausschusses nicht zweifelsfrei belegt werden.

Zur Wirtschaftlichkeit:

Die wenigen vorliegenden Unterlagen zur Wirtschaftlichkeit der genotypischen Resistenzprüfung weisen darauf hin, dass unter den im Anerkennungsbeschluss formulierten Voraussetzungen durch eine genotypische HIV-Resistenztestung ein gezielterer Einsatz von wirksamen antiretroviralen Substanzen mit möglichen Kosteneinsparungen realisiert werden kann.

## 13.15 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz

# Bundesanzeiger

www.bundesanzeiger.de

ISSN 0344-7634

Ausgegeben am Dienstag, dem 23. März 2004

G 777

Jahrgang 56

Nummer 57 – Seite 567

## Bekanntmachungen

### Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

[1689 A]

**Bekanntmachung  
des Bundesausschusses  
der Ärzte und Krankenkassen  
über einen Beschluss zur Änderung der Anlage A  
„Anerkannte Untersuchungs-  
und Behandlungsmethoden“  
der Richtlinie  
zur Bewertung medizinischer Untersuchungs-  
und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie)  
gemäß § 135 Abs. 1  
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
Vom 1. Dezember 2003**

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2003 beschlossen, die Anlage A der BUB-Richtlinien in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert am 1. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. ■ ■), wie folgt zu ändern:

**„10. Genotypische HIV-Resistenztestung**

Genotypische HIV-Resistenztestung bei HIV-Infizierten, wenn unter einer ausreichend langen und zuverlässigen Einnahme einer antiretroviralen Medikamentenkombination entsprechend dem Therapiestandard aktueller Behandlungsleitlinien (mit einer Kombination aus drei antiretroviralen Medikamenten aus mindestens zwei unterschiedlichen Substanzklassen, in der Regel einschließlich eines Protease-Hemmers oder eines Nicht-Nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmers)

— jeweils durch eine Kontrollmessung der Viruslast bestätigt —

- a) die Viruslast innerhalb von vier bis sechs Monaten nicht unter die Nachweisgrenze zu senken ist  
oder
- b) ein erneuter, klinisch relevanter Anstieg der Viruslast auf mindestens das Dreifache des niedrigsten, unter der Therapie erreichten Viruslast-Niveaus festgestellt wurde  
oder
- c) ein Abfall der Viruslast bei zuvor klinisch relevant erhöhtem Viruslast-Niveau um weniger als 90% des Ausgangswertes nach acht Wochen festgestellt wurde,  
und
- d) deshalb eine Therapieumstellung notwendig wird und beachtlich ist.

Es können nur solche genotypischen HIV-Resistenztests zur Anwendung kommen, durch welche die relevanten Genomabschnitte, die für die Reverse Transkriptase und die Protease kodieren, gemäß aktueller Standards hinreichend genau und reproduzierbar sequenziert werden. Die Interpretation der Testergebnisse und gegebenenfalls die weitere Therapieplanung sollen unter Einbeziehung eines in der HIV-Behandlung erfahrenen Arztes vorgenommen werden.

Eine labortechnische Voraussetzung für die Durchführung und Aussagefähigkeit einer HIV-Resistenztestung ist derzeit eine aktuelle Viruslast von ca. 1000 Kopien/ml.“

Die vorstehende Änderung der Anlage A der BUB-Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 1. Dezember 2003

Bundesausschuss  
der Ärzte und Krankenkassen  
Der Vorsitzende  
J u n g

## 13.16 Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt

Dt. Ärztebl 2004; 101 (Heft 14), A-S. 959-960

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

### Bekanntmachungen

## Änderung der Richtlinien

### über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)

vom 1. Dezember 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2003 beschlossen, die Anlage A der BUB-Richtlinien in der Fassung vom 1. Dezember 2003 (BAnz. 2004) wie folgt zu ergänzen:

#### „10. Genotypische HIV-Resistenztestung

Genotypische HIV-Resistenztestung bei HIV-Infizierten, wenn unter einer ausreichend langen und zuverlässigen Einnahme einer antiretroviralen Medikamentenkombination entsprechend dem Therapiestandard aktueller Behandlungsleitlinien (mit einer Kombination aus drei antiretroviralen Medikamenten aus mindestens zwei unterschiedlichen Substanzklassen, in der Regel einschließlich eines Protease-Hemmers oder eines Nicht-Nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmers)

- jeweils durch eine Kontrollmessung der Viruslast bestätigt -

- a) die Viruslast innerhalb von vier bis sechs Monaten nicht unter die Nachweisgrenze zu senken ist
- oder
- b) ein erneuter, klinisch relevanter Anstieg der Viruslast auf mindestens das Dreifache des niedrigsten, unter der Therapie erreichten Viruslast-Niveaus festgestellt wurde
- oder
- c) ein Abfall der Viruslast bei zuvor klinisch relevant erhöhtem Viruslast-Niveau um weniger als 90 Prozent des Ausgangswertes nach acht Wochen festgestellt wurde
- und

d) deshalb eine Therapieumstellung notwendig wird und beabsichtigt ist.

Es können nur solche genotypischen HIV-Resistenztests zur Anwendung kommen, durch welche die relevanten Genomabschnitte, die für die Reverse Transkriptase und die Protease kodieren, gemäß aktueller Standards hinreichend genau und reproduzierbar sequenziert werden. Die Interpretation der Testergebnisse und gegebenenfalls die weitere Therapieplanung sollen unter Einbeziehung eines in der HIV-Behandlung erfahrenen Arztes vorgenommen werden.

Eine labortechnische Voraussetzung für die Durchführung und Aussagefähigkeit einer HIV-Resistenztestung ist derzeit eine aktuelle Viruslast von circa 1 000 Kopien/ml.“

Die vorstehende Änderung der Anlage A der BUB-Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 1. 12. 2003

Bundesausschuss der Ärzte  
und Krankenkassen  
Der Vorsitzende  
J u n g

*Erläuterung der KBV: Der vorstehende Beschluss des Bundesausschusses ist am 23. März 2004 im Bundesanzeiger veröffentlicht und damit am Folgetag in Kraft gesetzt worden.* □