

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

**EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK
DER PRIMÄREN HIV-RESISTENZ:
DIE RESINA-STUDIE**

**Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Innere Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**Vorgelegt von
Dr. med. Mark Oette
2007**

Schriftenreihe Infektiologie

Band 10

Mark Oette

**Epidemiologie und Klinik
der primären HIV-Resistenz:
Die RESINA-Studie**

D 61 (Habil.-Schr. Universität Düsseldorf)

Shaker Verlag
Aachen 2009

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

Zugl.: Düsseldorf, Univ., Habil.-Schr., 2007

Kontakt zum Herausgeber: mark@oette.de

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

Copyright Shaker Verlag 2009

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

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-8487-9

ISSN 1614-4899

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

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

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

Vorwort

Die HIV-Infektion ist weltweit zu einer der bedeutendsten Infektionskrankheiten geworden und hat Millionen Todesopfer gefordert. In den vergangenen drei Jahrzehnten ist die Erkrankung nach ihrer erstmaligen Charakterisierung zu einer besonderen medizinischen Herausforderung geworden; mit der breiten Anwendung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) ist es gelungen, die Mortalität der Infizierten dramatisch zu senken. Mittlerweile ist die HIV-Infektion durch die umfassende Versorgung mit antiretroviralen Medikamenten in den entwickelten Ländern zu einer chronischen Erkrankung geworden.

Trotz der Erfolge entstehen immer wieder Probleme beim erfolgreichen Management der Patienten. Eines der wichtigsten Probleme in der Anwendung der HAART ist die Entwicklung von Resistenzen, die durch den hohen Selektionsdruck nicht suppressiver Kombinationstherapien induziert werden. Mit dem Auftreten der entsprechenden Mutationen geht der Verlust der Suppression der Virusreplikation einher. Dies bedeutet für den Patienten die Verschlechterung der immunologischen Situation und das Risiko des Auftretens opportunistischer Infektionen oder von Malignomen.

In den letzten Jahren entwickelte sich innerhalb der Resistenzforschung ein Zweig, der sich vor allem mit der Übertragung von Resistenzen im Rahmen der Transmission der HIV-Infektion befasste. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung der Epidemiologie und die Analyse der Implikationen für den Erfolg der ersten antiretroviralen Therapie im Raum Nordrhein-Westfalen. Herr Priv.-Doz. Dr. M. Oette hat als Initiator der RESINA-Studie hier einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der sogenannten primären HIV-Resistenz geleistet. Sein großes und langjährig erfolgreiches Studienprojekt wird in diesem Buch in Form seiner Habilitation vorgestellt, die unter meiner Leitung entstanden ist. Ich wünsche dieser Monographie eine weite Verbreitung.

Düsseldorf im Dezember 2008

Prof. Dr. med. D. Häussinger

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
Die HIV-Infektion	1
Das Virus.....	2
Natürlicher Verlauf der Erkrankung.....	5
Die antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion.....	7
Die HIV-Resistenz	11
Mechanismen der Resistenzentwicklung	13
Resistenz und Pharmakologie antiretroviraler Substanzen.....	16
Klinische Relevanz von Resistenzmutationen.....	18
Die Resistenztestung.....	20
Befundinterpretation, Bioinformatik	22
Klinische Studien.....	26
Empfehlungen zur klinischen Anwendung des Resistenztests.....	31
Die primäre HIV-Resistenz	33
Epidemiologie der primären HIV-Resistenz.....	36
Primärresistenz und Therapieversagen, gesundheitsökonomische Aspekte	40
DIE RESINA-STUDIE	42
Vorbemerkung, GRETNA-Studie	42
Ziele der RESINA-Studie	44
Studienzentren der RESINA-Studie.....	45
Methoden.....	47
Ergebnisse I: Basischarakteristika des Gesamtkollektivs	51
Ergebnisse II: Prävalenz der Primärresistenz im Gesamtkollektiv	54
Ergebnisse III: Risikofaktoren der primären HIV-Resistenz.....	56
Ergebnisse IV: Zeitlicher Verlauf der Epidemiologie der Primärresistenz	59

Ergebnisse V: Soziodemographische und psychosoziale Faktoren	63
Ergebnisse VI: Effektivität der antiretroviralen Therapie	68
Ergebnisse VII: Bioinformatische Analyse von Resistenzdaten	75
DISKUSSION	82
ZUSAMMENFASSUNG	91
LITERATUR	95
ANHANG 1: FRAGEBOGEN RESINA-STUDIE	110
ANHANG 2: EIGENE PUBLIKATIONEN	118
Originalarbeiten in peer-reviewed journals	118
Übersichten	120
Bücher	121
Buchbeiträge	122
Case reports	124
Sonstige Publikationen.....	125
Kongress-Beiträge mit Abstract-Publikation	126
Sonstige Kongressbeiträge.....	131
DANKSAGUNG	138