

Health Technology Assessment

Schriftenreihe des Deutschen Instituts für
Medizinische Dokumentation und Information
im Auftrag des Bundesministeriums für
Gesundheit und Soziale Sicherung

Reihenherausgeber:

Friedrich Wilhelm Schwartz

Ansgar Gerhardus

Johannes Köbberling

Heiner Raspe

J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Band 28

Wertigkeit des Einsatzes der genotypischen und phänotypischen HIV-Resistenzbestimmung im Rahmen der Behandlung von HIV-infizierten Patienten

Herausgeber:

**Dr. Michael Corzilius MPH¹, Dr. Nikolai Mühlberger MPH^{2,3}, Gaby Sroczynski MPH⁴,
Dr. Joanna Peeters MPH⁵, Uwe Siebert MPH, M.Sc.^{6,7}, Dr. Hans Jäger⁸,
Prof. Dr. Jürgen Wasem⁹**

¹ II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Christian-Albrechts-Universität Kiel

² GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung, Neuherberg

³ Institut für Tropenmedizin, Humboldt Universität, Berlin

⁴ Bayerische Forschungs- und Koordinierungsstelle Public Health, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

⁵ Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Postgradualer Studiengang Öffentliche Gesundheit und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

⁶ Arbeitsgruppe Health Technology Assessment and Decision Sciences, Bayerische Forschungs- und Koordinierungsstelle Public Health, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

⁷ Program on the Economic Evaluation of Medical Technology (PEEMT), Harvard Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health, Boston, USA

⁸ Kuratorium Immunschwäche, München

⁹ Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen, Standort Essen



Asgard-Verlag · Sankt Augustin

In der Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung werden Forschungsergebnisse, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt der jeweiligen Autorin bzw. dem jeweiligen Autor.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

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

Alle Rechte vorbehalten.

© 2003 by Asgard-Verlag Dr. Werner Hippe GmbH,

Einsteinstraße 10 · 53757 Sankt Augustin

Telefon (0 22 41) 31 64-0

Telefax (0 22 41) 31 64 36

Internet: www.asgard.de

E-Mail: Info@asgard.de

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme.

Titel-Nummer 270028

ISBN 3-537-27028-3

Druck: ICS Kommunikations-Service GmbH, Bergisch Gladbach

Gedruckt auf säurefreiem, alterungsbeständigem und chlorfreiem Papier.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------------|---|-----------|
| A | ABSTRACT | 1 |
| B | EXECUTIVE SUMMARY | 3 |
| I | MEDIZINISCHE EVALUATION | 6 |
| I C.1 | Policy Question | 6 |
| I C.2.1 | Beschreibung der Zielerkrankung | 8 |
| I C.2.1.1 | Risikofaktoren und Pathophysiologie..... | 8 |
| I C.2.1.2 | Epidemiologie | 9 |
| I C.2.1.3 | Diagnostik und Klinik von HIV-Infektion und AIDS..... | 9 |
| I C.2.1.4 | Therapie | 10 |
| I C.2.1.5 | Resistenzentwicklung | 12 |
| I C.2.2 | Beschreibung der Technologie..... | 15 |
| I C.2.2.1 | Lebenszyklus der Technologie | 15 |
| I C.2.2.1 | Technische Beschreibung der Testverfahren | 16 |
| I C.2.2.2 | Praktikabilität, Limitierungen | 17 |
| I C.2.2.4 | Klinische Relevanz | 20 |
| I C.2.2.5 | Potentielle Einsatzgebiete | 21 |
| I C.3 | Forschungsfrage | 22 |
| I C.4 | Methoden | 23 |
| I C.4.1 | Quellen und Recherche..... | 23 |
| I C.4.1.1 | Literaturdatenbanken..... | 23 |
| I C.4.1.2 | HTA-Berichte und Reviews..... | 24 |
| I C.4.1.3 | Internetseiten, Kongressbeiträge und Richtlinien | 25 |
| I C.4.1.4 | Expertenkontakte..... | 26 |
| I C.4.1.5 | Handsuche | 26 |
| I C.4.2 | Auswahl und Bewertung der Information | 27 |
| I C.4.2 | Ergebnisse der Literaturrecherche | 29 |
| I C.4.3 | Systematische Literatursichtung | 29 |
| I C.4.4 | Erhebung der Ergebnisparameter | 30 |
| I C.4.5 | Bewertung der Literaturstellen | 30 |
| I C.4.6 | Update nach Abschluss der Literaturrecherche | 30 |
| I C.5 | Ergebnisse | 31 |
| I C.5.1 | Ergebnisse der systematischen Literatursichtung | 31 |
| I C.5.1.1 | HIV-Resistenzbestimmungsverfahren | 31 |
| I C.5.1.2 | Antiretrovirale Resistenzen..... | 31 |
| I C.5.1.3 | Effektivität antiretroviraler Therapien | 32 |
| I C.5.1.4 | Viruslast als Surrogatmarker | 32 |
| I C.5.2 | Antiretrovirale Resistenzen | 33 |
| I C.5.2.1 | Prävalenz Resistenz-assoziiertes Mutationen bei therapie-naiven Patienten | 33 |

| | | |
|--|--|-----------|
| I C.5.2.2 | Prävalenz Resistenz-assoziiertes Mutationen unter Therapieerfahrenen | 33 |
| I C.5.2.3 | Entwicklungsrate antiretrovirale Resistenzen | 34 |
| I C.5.2.4 | Assoziation zwischen antiretrovirale Resistenz und Therapieversagen..... | 34 |
| I C.5.3 | Effektivität antiretrovirale Therapien..... | 35 |
| I C.5.4 | Viruslast als Surrogatmarker | 37 |
| I C.5.5 | HIV-Resistenzbestimmungsverfahren..... | 39 |
| I C.5.5.1 | Studien zur medizinischen Wirksamkeit | 39 |
| I C.5.5.2 | Qualität und Reproduzierbarkeit der Testergebnisse..... | 44 |
| I C.5.5.2.1 | Genotypische Resistenztestverfahren..... | 44 |
| I C.5.5.2.1 | Phänotypische Resistenztestverfahren | 45 |
| I C.5.5.3 | Vergleichbarkeit..... | 47 |
| I C.5.5.3.1 | Vergleichbarkeit verschiedener genotypischer Resistenzverfahren | 47 |
| I C.5.5.3.2 | Vergleichbarkeit verschiedener phänotypischer Resistenzverfahren..... | 49 |
| I C.5.5.3.3 | Vergleichbarkeit phänotypischer und genotypischer Resistenzverfahren | 49 |
| I C.5.5.4 | Expertenmeinungen und Empfehlungen..... | 50 |
| I C.5.6 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 56 |
| I C.6 | Diskussion | 57 |
| I C.6.1 | Diskussion der Methodik | 57 |
| I C.6.1.1 | Literaturrecherche und –auswahl | 57 |
| I C.6.1.2 | Vorgehensweise | 58 |
| I C.6.1.3 | Publikationen | 59 |
| I C.6.1.4 | Meta-Analysen..... | 60 |
| I C.6.2 | Diskussion der Ergebnisse..... | 60 |
| I C.6.2.1 | Notwendigkeit verbesserter Strategien gegen HIV-Resistenzen | 60 |
| I C.6.2.2 | Einsatz von HIV-Resistenztests vor Therapiewechsel..... | 62 |
| I C.6.2.3 | Einsatz von HIV-Resistenztests vor der Initialtherapie | 66 |
| I C.6.3 | Konsensus der Experten | 67 |
| I C.6.4 | Klinische Relevanz | 69 |
| I C.7 | Schlussfolgerungen | 70 |
| II ÖKONOMISCHE EVALUATION | | 72 |
| II C.1 | Policy Question | 72 |
| II C.2 | Hintergrund | 74 |
| II C.3 | Forschungsfragen | 75 |
| II C.4 | Methoden..... | 76 |
| II C.4.1 | Informationsgewinnung | 76 |
| II C.4.1.1 | Literaturdatenbanken..... | 76 |
| II C.4.1.2 | HTA-Organisationen..... | 76 |
| II C.4.1.3 | Internetseiten und Kongressbände | 77 |
| II C.4.1.4 | Neueste Fachliteratur | 78 |

| | | |
|---|--|------------|
| II C.4.1.5 | Expertenkontakte..... | 78 |
| II C.4.2 | Informationsauswahl | 79 |
| II C.4.3 | Informationsaufbereitung | 79 |
| II C.4.3.1 | Kurzberichte | 79 |
| II C.4.3.2 | Qualitative Bewertung..... | 80 |
| II C.4.3.3 | Extraktion ökonomischer Parameter..... | 80 |
| II C.4.3.4 | Währungskonversion und Inflationsbereinigung | 81 |
| II C.5 | Ergebnisse | 82 |
| II C.5.1 | Ergebnis der systematischen Informationsrecherche..... | 82 |
| II C.5.2 | Kosten genotypischer und phänotypischer Resistenztests | 83 |
| II C.5.3 | Ökonomische Konsequenzen der Resistenzbestimmung | 84 |
| II C.5.4 | Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten | 86 |
| II C.5.4.1 | Kosten- und Kosteneffektivitätsanalysen | 87 |
| II C.5.4.2 | Zusammenfassung der Informationen | 92 |
| II C.6 | Diskussion | 98 |
| II C.6.1 | Diskussion der Methodik | 98 |
| II C.6.2 | Diskussion der Ergebnisse..... | 99 |
| II C.6.2.1 | Berücksichtigte Information | 99 |
| II C.6.2.2 | Ökonomische Konsequenzen der HIV-Resistenzbestimmung | 100 |
| II C.6.3 | Gesundheitspolitische Relevanz der Ergebnisse | 104 |
| II C.7 | Schlussfolgerungen | 106 |
| III SYSTEMATISCHE ENTSCHEIDUNGSANALYSE | | 108 |
| III C.1 | Policy Question | 108 |
| III C.2 | Hintergrund | 109 |
| III C.3 | Forschungsfragen | 110 |
| III C.4 | Methoden..... | 111 |
| III C.4.1 | Struktur des Entscheidungsmodells | 111 |
| III C.4.2 | Parameter des Entscheidungsmodells | 117 |
| III C.4.3 | Sensitivitätsanalysen..... | 121 |
| III C.5 | Ergebnisse | 122 |
| III C.5.1 | Effektivität der Resistenzbestimmung ab ART2 | 122 |
| III C.5.2 | Kosten und Kosten-Effektivität der Resistenzbestimmung ab ART2 | 124 |
| III C.5.3 | Sensitivitätsanalysen..... | 126 |
| III C.5.4 | Untersuchung hypothetischer Testwirksamkeit bei ART1 | 132 |
| III C.5.5 | Untersuchung hypothetischer Einflüsse auf sekundäres ART-Versagen | 135 |
| III C.6 | Diskussion | 139 |
| III C.6.1 | Diskussion der Methodik | 139 |
| III C.6.2 | Diskussion der Ergebnisse..... | 140 |
| III C.7 | Schlussfolgerungen | 144 |

| | | |
|----------|--|------------|
| D | Literatur | 145 |
| | Dokumentation, Datenextraktion und Bewertung der Evidenz | 187 |
| 1 | HTA-Organisationen | 187 |
| 2 | Wissenschaftliche Literatur und Primärstudien | 187 |
| 3 | Datenbank-Suchstrategien..... | 188 |
| 4 | Bewertung der Evidenz (Checklisten) | 197 |
| 5 | Parameterextraktion..... | 216 |
| 6 | Systematische Übersicht zu ein- und ausgeschlossenen Studien und Parameterextraktion..... | 220 |
| 7 | Kodierung häufiger Resistenz-assoziiertes Mutationen | 291 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tabelle 1. Übersicht über die häufigsten Kodonmutationen, assoziiert mit antiretroviraler Resistenz. | 14 |
| Tabelle 2. Übersicht über genotypische und phänotypische Resistenztests. | 20 |
| Tabelle 3. Internetseiten der berücksichtigten Institutionen | 25 |
| Tabelle 4. Liste der berücksichtigten Kongresse mit Angabe der Quelle..... | 26 |
| Tabelle 5. Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Literaturstellen | 27 |
| Tabelle 6. Anzahl aufgenommener Literaturstellen..... | 29 |
| Tabelle 7. Studien zur medizinischen Wirksamkeit genotypischer Resistenzbestimmung..... | 41 |
| Tabelle 8. Qualität und Reproduzierbarkeit verschiedener Resistenztestverfahren. | 45 |
| Tabelle 9. Vergleichbarkeit verschiedener genotypischer Resistenztestverfahren .. | 48 |
| Tabelle 10. Vergleichbarkeit verschiedener phänotypischer Resistenztestverfahren | 49 |
| Tabelle 11. Vergleichbarkeit phänotypischer und genotypischer Testergebnisse.... | 50 |
| Tabelle 12. Reviews und Konsensbeiträge zu Resistenzbestimmungsverfahren | 52 |
| Tabelle 13. Internetseiten der berücksichtigten Institutionen | 77 |
| Tabelle 14. Liste der berücksichtigten Kongresse mit Angabe der Quelle..... | 78 |
| Tabelle 15. Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Kosten-Literaturstellen | 80 |
| Tabelle 16. Ergebnis der manuellen Selektion gesundheitsökonomischer Literatur (Gruppe E)..... | 82 |
| Tabelle 17. Anbieter und Preisangaben verschiedener HIV-Resistenztests. | 84 |
| Tabelle 18. Übersicht der in den evaluierten gesundheitsökonomischen Studien berücksichtigten Kostenarten | 95 |
| Tabelle 19. Berücksichtigte Studien zu Kosten antiretroviraler Kombinationstherapien | 96 |
| Tabelle 20. Beschreibung der im Modell verwendeten Parameter..... | 119 |
| Tabelle 21. Basis-Fall Szenario: Kosten-Effektivitäts-Analysen mit und ohne Diskontierung. Effektivität = Lebenserwartung in Halbjahren (HJ)..... | 126 |
| Tabelle 22. Optimistisches Szenario: Kosten-Effektivitäts-Analysen mit und ohne Diskontierung. Effektivität = Lebenserwartung in Halbjahren (HJ)..... | 126 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 23. Pessimistisches Szenario: Kosten-Effektivitäts-Analysen mit und ohne Diskontierung. Effektivität = Lebenserwartung in Halbjahren (HJ)..... | 126 |
| Tabelle 24. Perzentile der in Abbildung 13 bis Abbildung 15 dargestellten Verteilungen. 95% Konfidenzintervall grau unterlegt. | 132 |
| Tabelle 25. Basis-Fall Szenario inkl. Strategie „Jede ART mit Test“: Kosten-Effektivitäts-Analysen mit und ohne Diskontierung. Effekt = Restlebenserwartung in Halbjahren (HJ). | 133 |
| Tabelle 26. Basis-Fall Szenario bei angenommenem Einfluss der Resistenzbestimmung auf das sekundäre Therapieversagen: Kosten-Effektivitäts-Analysen mit und ohne Diskontierung..... | 137 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abbildung 1. Darstellung der Zustände und Übergangsmöglichkeiten im verwendeten Markov-State-Transition-Modell | 113 |
| Abbildung 2. „Jede ART ohne Test“ Modellstruktur und Parametereinsatz in der Hauptanalyse..... | 114 |
| Abbildung 3. „Erste ART ohne Test“ Modellstruktur und Parametereinsatz in der Hauptanalyse..... | 115 |
| Abbildung 4. „Jede ART mit Test“ Modellstruktur und Parametereinsatz in der Nebenanalyse..... | 116 |
| Abbildung 5. Prognostizierte Entwicklung der AIDS-Prävalenz in der HIV-Kohorte bei konventioneller und testgesteuerter Therapiezusammenstellung. (Markov Wahrscheinlichkeitsdiagramm des Basis-Fall Szenarios ohne Diskontierung) | 123 |
| Abbildung 6. Prognostiziertes Absterben der therapienaiven HIV-Kohorte, stratifiziert nach Todesursachen und Strategie der Therapiezusammenstellung. (Markov Wahrscheinlichkeitsdiagramm des Basis-Fall Szenarios ohne Diskontierung) | 123 |
| Abbildung 7. Prognostizierte Abnahme der Behandlungsoptionen bei konventioneller und testgesteuerter Therapiezusammenstellung. (Markov Wahrscheinlichkeitsdiagramm des Basis-Fall Szenarios ohne Diskontierung) | 124 |
| Abbildung 8. Tornado-Diagramm - Einfluss einzelner Parameter auf die Restlebenserwartung..... | 128 |
| Abbildung 9. Tornado-Diagramm - Einfluss einzelner Parameter auf die erwarteten Kosten | 128 |
| Abbildung 10. Tornado-Diagramm - Einfluss einzelner Parameter auf die erwarteten Kosten pro Restlebenserwartung | 129 |
| Abbildung 11. Anstieg der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation bei abnehmendem Testeffekt, dargestellt als relatives Risiko. Hohe relative Risiken stellen einen geringen medizinischen Nutzen durch den Test dar. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung) | 129 |
| Abbildung 12. Anstieg der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation bei abnehmendem Testeffekt dargestellt als relatives Risiko. Hohe relative Risiken stellen einen geringen medizinischen Nutzen durch den Test dar. (Basis-Fall Szenario mit 5% Diskontierung) ... | 130 |
| Abbildung 13. Probabilistische Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Parameterunsicherheit auf die Lebenserwartung (Monte-Carlo Simulation mit 5000 Läufen)..... | 130 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 14. Probabilistische Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Parameterunsicherheit auf die erwarteten Kosten (Monte-Carlo Simulation mit 5000 Läufen)..... | 131 |
| Abbildung 15. Probabilistische Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Parameterunsicherheit auf die erwartete inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (Monte-Carlo Simulation mit 5000 Läufen). In dieser Abbildung wurde in Euro pro gewonnenes Lebensjahr umgerechnet. | 131 |
| Abbildung 16. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit bei ART1 auf die Restlebenserwartung von HIV-Patienten. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung) | 134 |
| Abbildung 17. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit bei ART1 auf die erwarteten Gesamtkosten pro HIV-Patient. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung) | 134 |
| Abbildung 18. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit bei ART1 auf die erwarteten Kosten pro gewonnenes Lebenshalbjahr. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung) | 135 |
| Abbildung 19. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit hinsichtlich sekundären ART-Versagens auf die Restlebenserwartung von HIV-Patienten. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung) | 137 |
| Abbildung 20. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit hinsichtlich sekundären ART-Versagens auf die erwarteten Gesamtkosten pro HIV-Patient. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung) | 138 |
| Abbildung 21. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit hinsichtlich sekundären ART-Versagens auf die erwarteten Kosten pro gewonnenes Lebensjahr. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung)..... | 138 |

Abkürzungsverzeichnis

A

ABC: Abacavir
ADE: Aids Defining Event
ADV: Adefovir
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome
APV: Amprenavir
ARC: Aids Related Complex
ART: Antiretrovirale Therapie
AZT: Zidovudin; siehe auch ZDV

B

BMG: Bundesministerium für Gesundheit

C

CDSC: Communicable Disease Surveillance Centre
CRX: Indinavir

D

d4T: Stavudin
ddC: Zalcitabin
ddl: Didanosin
DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLV: Delavirdin
DNA: Desoxyribonucleicacid

E

EFV: Efavirenz

F

G

GART: Genotypic Analysis for Resistance Testing

H

HTA: Health-Technology-Assessment-Projects
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

I

ISTAHC: International Society of Technology Assessment in Health Care“
IC: Inhibitory Concentration

J

K

KI: Konfidenzintervall
KEA: Kosten-Effektivitäts-Analyse

L

LAS: Lymphadenopathiesyndrom
LiPA: Line Probe Assay

M

Mut/WT: Mutanten-Wildtyp-Mixprobe

N

NFV: Nelfinavir
NNRTI: Nicht Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NVP: Nevirapin

O

P

P: p-Wert
P: Protease
PBMC: Periphere mononukleäre Blutzellen
PCR: Polymerase-Chain-Reaction
PI: Protease-Inhibitoren

Q

QALM: Quality-Adjusted-Life-Months
QALY: Quality-Adjusted-Life-Year

R

r: Korrelationskoeffizient
RCT: Randomised controlled trial
RNA: Ribonucleicacid
RT: Reverse Transkriptase
RTV: Ritonavir

S

SHCS: Schweizer HIV-Kohorten Studie
SQV: Saquinavir

T

3TC: Lamivudin

U**V****W**

WHO: Weltgesundheitsorganisation

X**Y****Z**

ZDV: Zidovudin

Abstract (English)

M. Corzillius, N. Mühlberger, G. Sroczynski, J. Peeters, U. Siebert, H. Jäger, J. Wasem

Introduction: HIV mutations that confer resistance to antiretroviral drug therapy and lead to virologic treatment failure are a major problem in the care of individuals with HIV. Genotypic and phenotypic antiretroviral resistance testing may help clinicians choose effective antiretroviral drug regimes. Although these technologies are increasingly used, they are not part of routine HIV care.

Objective: This health technology assessment evaluated the medical benefits, costs, and cost-effectiveness of using genotypic and/or phenotypic antiretroviral resistance testing.

Methods: A systematic literature search was conducted that included electronic databases as well as manual searches in relevant journals, on the Internet, and in HIV congress abstracts published since 1998. The review focused on quality, medical efficacy and costs of antiretroviral resistance testing. In addition, literature regarding the frequency and consequences of antiretroviral resistance, the effectiveness of antiretroviral therapies without resistance testing, and the predictive value of virologic surrogate markers with respect to clinical outcomes were reviewed in order to assess these technologies in the context of standard clinical practice. Systematic literature selection was conducted independently by two experts using predefined inclusion / exclusion criteria. Study quality was assessed using instruments developed by the German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care. A decision-analytic Markov state transition model was developed to assess long-term clinical effectiveness, lifetime costs and cost-effectiveness of using antiretroviral resistance testing in the clinical care of HIV patients. Different strategies of using this approach were evaluated.

Results: The literature search did not identify any systematic reviews or HTA reports on the topic. Systematic synthesis of the primary literature showed a considerably high frequency of virologic treatment failure, a low success rate of follow-up therapies following treatment failure, and a link between HIV resistance and treatment failure. Using the surrogate outcome of virus load, randomised controlled clinical trials with pre-treated patients demonstrated that genotypic antiretroviral resistance testing was superior to standard care. No published evidence was available for treatment-naïve patients. Several studies demonstrated an association between plasma HIV virus load as a virologic surrogate marker and long-term clinical outcomes, such as progression to AIDS or mortality. Therefore, it can be assumed that improved virologic effectiveness might also lead to superiority with regard to final clinical endpoints. For phenotypic antiretroviral resistance testing, only abstracts of trials were identified.

These did not uniformly demonstrate that this method was superior to routine care. For both technologies, a lack of reproducibility and standardisation has been observed. Based on the decision analysis, genotypic antiretroviral resistance testing after an initial treatment failure leads to a delay of disease progression, an increase in life expectancy of 9 months, and an increase in costs of EUR 16,361 per patient. In the base-case analysis, the discounted incremental cost-effectiveness ratio for genotyping prior to choosing an antiretroviral drug regimen was EUR 22,327 per life-year gained.

Conclusions: Despite problems with regard to the standardisation, reproducibility and sensitivity of genotypic antiretroviral resistance testing, randomised controlled trials have demonstrated the superiority of HIV-treatment decisions based on genotyping. Evidence from studies that analysed the relation between surrogate outcomes and long-term clinical endpoints also indicated a benefit with regard to long-term outcomes, such as AIDS-free survival and mortality. The substantially smaller body of data regarding phenotypic antiretroviral resistance testing provides little evidence that this approach is the equivalent of, or superior to, genotyping or standard care. Based on the decision analysis, genotyping increased total costs for HIV therapy because of (1) testing costs and (2) increased treatment duration due to improved life expectancy. However, the incremental cost-effectiveness ratio is in a range that is generally considered acceptable for medical interventions. Use of genotypic antiretroviral resistance testing following the initial treatment failure appears to be both clinically effective and cost-effective.

A Abstract

M. Corzillius, N. Mühlberger, G. Sroczynski, J. Peeters, U. Siebert, H. Jäger, J. Wasmann

Fragestellung: Das Auftreten von HIV-Mutanten, die Resistenzen gegen antiretrovirale Pharmaka aufweisen und zu Therapieversagen führen, gilt als ernsthaftes Problem der gegenwärtigen Behandlung von HIV-Infektionen. Genotypische und phänotypische Verfahren zur Feststellung von Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen sollen dem Kliniker die Zusammenstellung wirksamer Kombinationstherapien erleichtern. Diese Technologien werden zunehmend eingesetzt, sind aber noch nicht routinemäßiger Bestandteil der HIV-Therapie. Dieses Health Technology Assessment untersucht die Wertigkeit des Einsatzes genotypischer und phänotypischer HIV-Resistenzbestimmungen unter Berücksichtigung medizinischer und ökonomischer Aspekte sowie der Kosten-Effektivität.

Methodik: Ein systematischer Review der Literatur wurde erstellt, ergänzt um eine manuelle Sichtung relevanter Fachzeitschriften, Internetseiten einschlägiger Fachgesellschaften und Abstracts von HIV-Fachkongressen seit 1998. Der Fokus des Reviews war die Qualität und Effektivität der Resistenztests. Systematische Kontext-Reviews zur besseren Beurteilung der Forschungsfragen bezogen sich auf die Häufigkeit und Konsequenzen von HIV-Resistenzen, die Wirksamkeit antiretroviraler Therapien ohne Resistenztests sowie die Prädiktion klinischer Outcomes durch virologische Surrogatmarker. Die Literaturselektion erfolgte anhand a priori definierter Ein-/Ausschlusskriterien unabhängig von zwei Gutachtern. Zur Abschätzung mittelfristiger Konsequenzen und zur Beurteilung der Kosten-Effektivität wurde ein entscheidungsanalytisches Markov State Transition Modell entwickelt, mit dem verschiedene Strategien des Einsatzes von HIV-Resistenztests verglichen und analysiert werden konnten.

Ergebnisse: Systematische Reviews oder HTA Reports zum Thema konnten nicht identifiziert werden. Die Analyse der Primärliteratur belegte das häufige Auftreten von Therapieversagen, die deutlich geringere Erfolgswahrscheinlichkeit von Folgetherapien und den Zusammenhang von HIV-Resistenzen und Therapieversagen. Randomisierte Trials an vorbehandelten Patienten nach Therapieversagen zeigten die Überlegenheit genotypischer Resistenztests im Vergleich zur Standardversorgung in Bezug auf die Viruslastsenkung. Empirische Daten zur Überlegenheit auch bei Ersttherapien lagen nicht vor. Diverse Studien demonstrierten den Zusammenhang zwischen der HIV-Viruslast im Plasma als virologischem Surrogatmarker und klinischen Outcomes (Progression zum AIDS-Stadium, Mortalität), so dass bei verbesserter virologischer Wirksamkeit auch eine Überlegenheit bezüglich klinischer Endpunkte

anzunehmen ist. Interventionsstudien zur Effektivität der phänotypischen Resistenzbestimmung lagen nur als Abstracts vor und konnten einen Vorteil der Technologie über die Standardversorgung nicht einheitlich demonstrieren. Bei Standardisierung und Reproduzierbarkeit bestehen Defizite der Technologie ebenso wie bei der Detektierung resistenter Mutanten, wenn diese nur eine Minderheit der Viruspopulation ausmacht. Im Markov-Modell wurde bei Einsatz der Genotypisierung ab dem ersten Therapieversagen eine Verzögerung der Krankheitsprogression mit Anstieg der durchschnittlichen Restlebenserwartung um ca. 0,75 Jahre ermittelt sowie ein Anstieg der Behandlungskosten um ca. 16361 € pro Fall. Die inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation für Genotypisierung vor jeder Therapiezusammenstellung beträgt im diskontierten Basis-Fall-Modell 22 327 Euro pro gewonnenem Lebensjahr.

Schlussfolgerung: Trotz Defiziten bei Standardisierung, Reproduzierbarkeit und Sensitivität der genotypischen Resistenzbestimmung haben randomisierte Studien mit virologischen Surrogatmarkern die Überlegenheit Genotyping-basierter Therapieentscheidungen gezeigt. Aus diversen Surrogatmarkerstudien ist eine Übertragung des Nutzens auch auf klinische Endpunkte glaubhaft abzuleiten. Interventionsstudien zur Effektivität der kostenintensiveren phänotypischen Resistenzbestimmung liegen derzeit nur als Abstracts vor und können weder eine Überlegenheit über genotypische Resistenztests noch über die Standardversorgung schlüssig demonstrieren.

In den Kosteneffektivitäts-Analysen erhöht Genotypisierung die Gesamtkosten der HIV-Therapie sowohl durch Testkosten, vor allem aber durch verlängerte Therapiekosten bei steigender Lebenserwartung. Die inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation liegt jedoch im Bereich akzeptierter medizinischer Interventionen. Der Einsatz genotypischer Resistenztests ab dem ersten Therapieversagen erscheint als sowohl effektive als auch kosteneffektive Technologie.

B Executive Summary

M. Corzillius, N. Mühlberger, G. Sroczynski, J. Peeters, U. Siebert, H. Jäger, J. Wasmann

Fragestellung: Durch neue Medikamentenklassen und Kombination von drei oder mehr Substanzen wurden in der Therapie der HIV-Infektion in den vergangenen Jahren weitreichende Fortschritte erzielt. Die so mögliche Suppression der HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze der Viruslast-Tests ermöglichte eine Verlangsamung der Progression zum AIDS-Stadium und erstmals einen Rückgang AIDS-bedingter Mortalität. Ein bedeutendes Problem ist jedoch das Auftreten von Resistenzen des Human Immunodeficiency Virus gegen antiretrovirale Pharmaka, die zu Therapieversagen führen, d.h. zur erneuten Zunahme der HIV-Replikation trotz fortgeführter Therapie. Genotypische und phänotypische Verfahren sind verfügbar, um Resistenzen gegen einzelne Pharmaka festzustellen. Sie sollen dem Kliniker die Zusammenstellung maximal suppressiver Kombinationstherapien erleichtern. Diese Technologien werden zunehmend eingesetzt, sind aber bislang weder Bestandteil der Behandlungsroutine noch eine Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung. Dieses Health Technology Assessment untersucht die Wertigkeit des Einsatzes genotypischer und phänotypischer HIV-Resistenzbestimmungen in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten unter Berücksichtigung medizinischer und ökonomischer Aspekte.

Methodik: Ein systematischer Review wurde erstellt unter Verwendung der Datenbanken Medline, Embase, HealthStar, Current Contents/Clinical Medicine, DARE, NEED, Cochrane Library, AIDSLine, AIDSTrials sowie Dissertation Abstracts. Eine zusätzliche manuelle Sichtung relevanter Fachzeitschriften wurde für die Monate Januar bis Juni 1999 durchgeführt. Die Internetseiten der einschlägigen Fachgesellschaften wurden einbezogen, ebenso die Abstracts von HIV-Fachkongressen seit 1998. Nach grauer Literatur wurde durch persönliche Kontaktaufnahme mit akademischen Institutionen und Industrieunternehmen geforscht. Der Fokus der Recherche lag auf der Testqualität und der Effektivität der Resistenztests. Systematische Kontext-Reviews zur besseren Beurteilung der Forschungsfragen bezogen sich auf die Häufigkeit und Konsequenzen von HIV-Resistenzen, die Wirksamkeit antiretroviraler Therapien ohne Resistenztests sowie die Prädiktion klinischer Outcomes durch virologische Surrogatmarker. Die Literaturselektion erfolgte anhand a priori definierter Ein-/Ausschlusskriterien unabhängig von zwei Gutachtern.

Weiterhin wurde zur Abschätzung mittelfristiger Konsequenzen und zur Beurteilung

der Kosten-Effektivität der Technologie ein Markov State Transition Modell entwickelt. Das Modell simuliert den Krankheitsverlauf einer Kohorte HIV-positiver Patienten ab Beginn der antiretroviralen Therapie, wozu Daten aus klinischen Studien und Kohortenstudien zu Wirksamkeit und Wirkdauer von Initial- und Salvage-Therapien, Effektivität von Resistenztests, Progressions- und Mortalitätswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der Viruslast sowie Kostendaten eingegeben wurden. Anhand des Modells wurde der Einsatz genotypischer Resistenztests ab dem ersten Therapieversagen, d.h. zur Zusammenstellung von Folgetherapien beginnend mit dem zweiten antiretroviralen Regime, simuliert. In einer Nebenanalyse wurde auch die zusätzliche Resistenztestung schon vor der ersten antiretroviralen Kombinationstherapie untersucht. Sensitivitätsanalysen erfolgten deterministisch und probabilistisch mit Monte Carlo-Simulationen.

Ergebnisse: Systematische Reviews oder HTA Reports zum Thema konnten nicht identifiziert werden. Die Analyse der Primärliteratur belegt das häufige Auftreten von Therapieversagen, die deutlich geringere Erfolgswahrscheinlichkeit von Folgetherapien und den Zusammenhang von HIV-Resistenzen und Therapieversagen. Insgesamt vier randomisierte klinische Studien an vorbehandelten Patienten nach Therapieversagen, von denen zwei als Fachartikel vorliegen, zeigen die Überlegenheit Genotyping-basierter Therapieauswahl. Mehrere Studien demonstrieren den engen Zusammenhang zwischen virologischen und klinischen Outcomes, so dass bei verbesserten virologischen Ergebnissen eine Überlegenheit bezüglich klinischer Endpunkte glaubhaft anzunehmen ist, was jedoch noch nicht durch Langzeitstudien belegt ist. Bei Sensitivität, Standardisierung und Reproduzierbarkeit sind noch Defizite der Technologie erkennbar. Klinische Studien zur Effektivität der Genotypisierung bei therapienaiven Patienten fehlen bislang.

Interventionsstudien zur Effektivität der phänotypischen Resistenzbestimmung liegen derzeit nur in Abstractform vor und konnten weder eine Überlegenheit dieser Technologie über die Genotypisierung noch über die Standardversorgung konsistent belegen.

Ökonomische Analyse und Kosteneffektivitätsanalyse anhand des Markov-Modells ergeben, dass durch den Einsatz von Genotypisierung ab dem ersten Therapieversagen mit einer Verzögerung der Krankheitsprogression sowie mit erhöhten Behandlungskosten zu rechnen ist. Im Markov-Modell wurde eine Verzögerung der Krankheitsprogression mit Anstieg der Restlebenserwartung um ca. 0,75 Jahre ermittelt sowie ein Anstieg der Behandlungskosten um 16361 € pro Fall. Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation für Genotypisierung vor jeder Therapieumstellung beträgt im diskontierten Basis-Fall-Modell 22 327 € pro gewonnenem Lebensjahr. Sensitivitätsanalysen zeigen die Robustheit der Ergebnisse auch bei Variation der Wirksamkeit genotypischer Tests über einen weiten Bereich. In einer Schwellenwertanalyse wurde der minimal notwendige Effekt der Genotypisierung schon bei Zusammensetzung der Ersttherapie für bislang therapienaive Patienten geschätzt, bei der das Kosten-Effektivitätsverhältnis günstiger wird als bei Einsatz erst nach dem ersten

Therapieversagen. Dies ist der Fall, sobald die Versagenswahrscheinlichkeit der Ersttherapie *mit* Resistenztest 74% oder weniger der Versagenswahrscheinlichkeit *ohne* Resistenztest beträgt, d.h. eine *relative* Reduktion der Wahrscheinlichkeit für Ersttherapieversagen von 26% vorliegt.

Schlussfolgerung: Trotz Limitationen bei Standardisierung und Reproduzierbarkeit der genotypischen Resistenzbestimmung haben mehrere randomisierte Studien die Überlegenheit Genotyping-basierter Therapieentscheidungen bei vorbehandelten Patienten nach Therapieversagen anhand virologischer Endpunkte gezeigt. Diverse Surrogatmarkerstudien haben den Zusammenhang von virologischen und klinischen Outcomes demonstriert, so dass eine Umsetzung der Überlegenheit auch in einen klinischen Benefit glaubhaft abgeleitet werden kann.

In den Kosteneffektivitäts-Analysen erhöht Genotypisierung die Gesamtkosten der HIV-Therapie sowohl durch Testkosten, vor allem aber durch verlängerte Therapiekosten bei steigender Lebenserwartung. Die inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation liegt jedoch im Bereich akzeptierter medizinischer Interventionen. Der Einsatz genotypischer Resistenztests zur Therapieentscheidung bei Patienten mit virologischem Therapieversagen erscheint als effektive und kosteneffektive Technologie.

Interventionsstudien zur Effektivität phänotypischer Resistenzbestimmung liegen gegenwärtig nur als Abstracts vor und können eine Überlegenheit gegenüber der Genotypisierung oder der Standardversorgung nicht konsistent demonstrieren. Daher lässt sich für diese Technologie zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine medizinische Effektivität und damit auch die Kosten-Effektivität nicht sicher konstatieren.

I Medizinische Evaluation

M. Corzillius, G. Sroczynski, N. Mühlberger, J. Peeters, U. Siebert, H. Jäger, J. Wasmann

I C.1 Policy Question

Im Rahmen dieses vom BMG in Auftrag gegebenen Health Technology Assessments soll die „Wertigkeit des Einsatzes genotypischer und phänotypischer HIV-Resistenzbestimmungen in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten“ unter Berücksichtigung medizinischer und ökonomischer Aspekte evaluiert werden.

In Deutschland sind ca. 50.000 bis 60.000 Menschen HIV-infiziert¹³⁴ und bekommen entweder bereits antiretrovirale Therapien oder werden diese in den nächsten Jahren benötigen. Bei deutlichem Rückgang der Mortalität während der zurückliegenden Jahre seit Einführung hochaktiver antiretroviraler Therapien³¹⁰ und nur geringfügig rückläufiger HIV-Inzidenz ist mit steigender Prävalenz zu rechnen. Nach dem heutigen Wissensstand bleibt die HIV-Infektion ohne effektive, lebenslange Therapie eine tödliche Infektionskrankheit.

Die medizinische Wirksamkeit antiretroviraler Therapien wird durch die Entwicklung von Resistenzen und dem resultierenden Wirkungsverlust der Medikamente^{63,189,213,235,303} limitiert. Da die Zahl der verfügbaren und neu auf den Markt kommenden Substanzen begrenzt ist und Resistenzen nicht nur gegen einzelne Medikamente, sondern auch Kreuzresistenzen gegen ganze Gruppen verwandter Pharmaka auftreten, droht bei fortschreitender Resistenzentwicklung ein Wirkungsverlust des gesamten Repertoires antiretroviraler Stoffe ohne weitere therapeutische Option für den betreffenden Patienten.

Maximal suppressive Medikamentenkombinationen, welche die Replikation des Human Immunodeficiency Virus fast vollständig unterbinden, sind einerseits essentiell, um die Progression von AIDS zu verzögern, gleichzeitig aber auch die beste Möglichkeit, das Entstehen von Resistenzen zu vermeiden. Hierbei könnten HIV-Resistenztests eine wichtige Rolle spielen. Es kommen verschiedene Indikationen in Frage: Als Hauptindikation wird diskutiert, die Technologie einzusetzen bei bereits behandelten Patienten, bei denen es zu einem Wiederanstieg der Viruslast im Plasma kommt (virologisches Therapieversagen), um für Folgetherapien solche Medikamente auswählen zu können, gegen die das Virus noch empfindlich ist. Die in jüngerer Zeit gemachte Beobachtung, dass resistente Viren auch bei bislang unbehandelten Patienten vorkommen können, wirft die Frage nach einem Einsatz der Resistenztests bereits vor der Zusammenstellung der ersten Medikamentenkombination auf.

Bisher ist noch keine vollständige Standardisierung der Technologie genotypischer und phänotypischer HIV-Resistenzbestimmungen erfolgt. Beide Verfahren unterliegen spezifischen Vor- und Nachteilen sowie technischen Limitierungen. Vor einer klinischen Implementierung der HIV-Resistenzbestimmungen in der Behandlung HIV-infizierter Patienten sollten die genannten medizinischen und technischen Aspekte sowie die sinnvollen Einsatzgebiete dieser Verfahren in einer systematischen Evaluation Eingang finden und gewichtet werden.^{85,155}

Die Ergebnisse der Evaluation sind in hohem Maße relevant für den gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess in der Ressourcenallokation, insbesondere für die Frage der Aufnahme von HIV-Resistenztests nach Therapieversagen in den GKV-Leistungskatalog.

I C.2 Hintergrund

I C.2.1 Beschreibung der Zielerkrankung

I C 2.1.1 Risikofaktoren und Pathophysiologie

Das Human Immunodeficiency Virus (HIV) ist ein Retrovirus, das überwiegend durch ungeschützten Anal-, Vaginal-, Oralverkehr, durch Mutter-Kind-Transmission während Schwangerschaft und Geburt sowie durch Kontakt mit kontaminiertem Blut oder Blutprodukten in die Blutbahn gelangt.^{310,358} Aus den Übertragungswegen gehen die im folgenden aufgelisteten Risikoverhaltensweisen für eine HIV-Infektion hervor (in Klammern der Anteil 1998 in der BRD diagnostizierter HIV-Infektionen):

- Ungeschützter homosexueller Verkehr bei Männern (50 %).
- Ungeschützter heterosexueller Verkehr (17 %).
- Intravenöse Drogeninjektion (14 %).
- Patienten aus Endemiegebieten (18 %)
- Transfusion kontaminierter Blutkonserven; Transfusion kontaminierter Blutgerinnungspräparate (< 1 %).
- Vertikale Transmission Mutter-Kind (keine Angabe).

Durch ungeschützte sexuelle Kontakte werden weltweit die meisten HIV-Infektionen verursacht, in Deutschland liegt der Anteil bei ca. 85%. Analverkehr birgt ein höheres Risiko als Vaginalverkehr und beide Risiken sind deutlich höher als das des Oralverkehrs.

Die HIV-Infektion geht mit einer allmählichen, irreversiblen Schädigung des Immunsystems insbesondere durch Verlust der CD4-positiven T-Lymphozyten einher, welches sich im Endstadium in der Ausbildung zahlreicher opportunistischer Erkrankungen, dem Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), mit tödlichem Ausgang manifestiert. Der Zeitraum zwischen der HIV-Infektion und dem Auftreten von AIDS ist individuell unterschiedlich lang und betrug in der BRD 1998 im Mittel 10 Jahre.³⁰⁹

I C.2.1.2 Epidemiologie

Die HIV-Infektion gehört weltweit zu den größten Gesundheitsproblemen unserer Zeit. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) berichtete für 1998 eine globale HIV/AIDS-Prävalenz von 33,4 Millionen.⁴⁷

In Deutschland wurden seit Beginn der Epidemie Anfang der achtziger Jahre ca. 50.000 bis 60.000 HIV-Infektionen registriert^{134,310}. Achtzig Prozent der HIV-Infizierten sind Männer. Das Robert-Koch-Institut berichtet eine jährliche HIV-Neuerkrankungsrate von 2.000 bis 2.500. Die HIV-Inzidenz ist nur langsam und leicht rückläufig, während die AIDS-Mortalität in den letzten Jahren mit der Einführung von antiretroviralen Kombinationstherapien deutlich gesunken ist.^{263,310} Hieraus ergibt sich für die HIV-Prävalenz ein steigender Trend.

HIV-Infektion und AIDS betreffen eine relevante Anzahl vornehmlich junger Menschen. 1996 waren in Deutschland 80% aller Patienten zum Zeitpunkt der AIDS-Diagnose zwischen 25 und 49 Jahre alt.³⁵⁸ Regionale Ungleichverteilungen der HIV-Infektion in der Bevölkerung führen in manchen Regionen Deutschlands, vor allem in urbanen Ballungszentren, zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität in bestimmten Altersgruppen.

I C.2.1.3 Diagnostik und Klinik von HIV-Infektion und AIDS

Eine HIV-Infektion wird durch den Nachweis von Antikörpern gegen HIV im Patientenblut mit etablierten molekularbiologischen Verfahren (Westernblot, Immunofluoreszenz) diagnostiziert.

Die Replikationsaktivität von HIV wird durch die Viruslastbestimmung im Plasma gemessen. Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion wird hierbei die Zahl der HIV-RNA-Kopien pro Volumen Blutplasma (üblicherweise pro Milliliter) quantifiziert. Es ist inzwischen Standard geworden, die Viruslast des Patienten in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Ziel einer medikamentösen Therapie ist, die Viruslast soweit zu senken, dass sie unterhalb der Empfindlichkeitsschwelle des benutzten Testverfahrens liegt. Diese Nachweisgrenze betrug in den ersten Generationen der Viruslast-Tests 500 oder 400 Kopien/ml. Inzwischen sind auch ultrasensitive Verfahren erhältlich, deren Nachweisgrenze bei 50 oder sogar 20 Kopien/ml liegt.

Der Verlauf von HIV-Infektion und AIDS lässt sich in verschiedene klinische Phasen gliedern. In der Phase der akuten HIV-Infektion kommt es wenige Tage nach Eindringen des Virus in den Organismus zur Reaktion des Immunsystems gegen HIV. Die hohe Replikationsrate des Virus zeigt sich in einer initial hohen Viruslast bereits einhergehend mit einem erstem deutlichen Anfall der CD4-T-Zellen. Klinisch treten vorübergehende Lymphknotenschwellungen und grippeähnliche Symptome auf, die

jedoch unspezifisch sind und daher meistens unbemerkt bleiben. Bedingt durch die allmähliche Reduktion der CD4-T-Zellen und die einhergehende Schädigung des Immunsystems treten nach einer meist Jahre währenden klinischen Latenzzeit zunehmend leichte Infektionen auf. Im Endstadium von AIDS treten in Folge der fortschreitenden Zerstörung des Immunsystems zahlreiche opportunistische Infektionen und Tumorbildung auf, welche als Acquired Immunodeficiency Syndrome zusammengefasst sind. Die häufigsten Infektionen sind Pneumocystis Carinii-Pneumonie, Candida Albicans-Infektion der Speiseröhre und zerebrale Toxoplasmose. Unter den Tumorbildungen sind das Kaposi-Sarkom, B-Zell-Lymphome und Zervix-Karzinome zu nennen. Nach dem Auftreten von AIDS endet die Erkrankung im Mittel nach 22 Monaten mit dem Tod.³⁰⁹

I C.2.1.4 Therapie

Ziel der antiretroviralen HIV-Therapie (ART) ist es, die Rekonstitution der Immunfunktion (Anstieg der CD4-Zellzahl) zu fördern und die Erkrankungsprogression bis zum Vollbild AIDS zu verzögern, um Lebenserwartung und Lebensqualität des Patienten zu maximieren⁴⁵. Nebenwirkungen sollen dabei minimiert und die Ausbildung von Resistenzen weitgehend verhindert werden.³³⁰ Das seit ca. 1995 eingeführte und weiter gültige Behandlungskonzept wird als hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) bezeichnet und besteht in der kombinierten Verabreichung von mindestens drei Substanzen, wobei zumeist zwei der drei verfügbaren Medikamentenklassen vertreten sind.

Diese drei Klassen antiretroviraler Medikamente werden bezeichnet als:

- Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
- Nicht Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
- Protease-Inhibitoren (PI)

NRTI (auch Nukleosid-Analoga genannt) müssen in der Wirtszelle durch Phosphorylierung zum Triphosphat über zelluläre Kinasen aktiviert werden.⁵ Diese konkurrieren mit zellulären Desoxynukleosid-Triphosphaten um die Bindung an der Reversen Transkriptase (Kompetitive Inhibition). Der Einbau dieser Nukleosid-Analoga in die provirale DNA während der HIV-RNA-Transkription bewirkt einen DNA-Kettenabbruch und verhindert somit die virale Replikation.

NNRTI inhibieren die Reverse-Transkriptase durch eine reversible Bindung und hiermit einhergehende Konformationsänderung am aktiven Zentrum des Enzyms (Nicht kompetitive Inhibition). Die Transkription der HIV-RNA in eine HIV-DNA wird verhindert.

PI sind Peptidomimetika und inhibieren reversibel das aktive Zentrum der HIV-

Protease, die die Aufgabe hat, HIV-Polypeptide in funktionsfähige Struktur- und Enzymproteine aufzutrennen. Es werden somit nur unreife, nicht infektiöse Viruspartikel gebildet und ein neuer Infektionszyklus verhindert.

Insgesamt stehen derzeit 15 antiretrovirale Substanzen für die Therapie HIV-infizierter Patienten zur Verfügung (siehe Tabelle 1).

Wann eine antiretrovirale Therapie indiziert und welche Therapieform sinnvoll ist, ist neben der Viruslast und der immunologischen (CD4-Zellzahl) und klinischen (HIV-assoziierte Erkrankungen) Konstitution des Patienten von vielen anderen Faktoren (Risiken, Compliance, Nebenwirkungen, Verträglichkeit und bestehende Resistenzen) abhängig. Richtlinien^{1-3,45,330} empfehlen bei asymptomatischen Patienten eine Therapie, wenn die Zahl der CD4-T-Lymphozyten unter 500 Zellen/mm³ Plasma sinkt oder die HIV-RNA über 10.000-20.000 Kopien/ml (je nach Nachweismethode) ansteigt. Alle symptomatischen Patienten sind unabhängig von der Viruslast mit antiretroviralen Medikamenten zu behandeln.

Antiretrovirale Therapien haben unerwünschte Nebenwirkungen, die sich auf Gesundheitszustand, Lebensqualität und Compliance des Patienten negativ auswirken können. Neben häufig auftretenden Symptomen wie Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Schlafstörungen birgt jede antiretrovirale Substanzklasse spezifische Nebenwirkungen.

NRTI zeigen eine charakteristische mitochondriale Toxizität, die zu einer reduzierten ATP-Synthese in den Zellen führt. Organe und Gewebe, die im hohen Maße vom oxidativen Metabolismus abhängig sind (z. B. Leber, Pankreas, Nervenzellen etc.) können mit Funktionsstörungen (Hepatitis, Pankreatitis, Laktatazidose, Polyneuropathien etc.) reagieren. Diese Auswirkungen treten meist erst nach Monaten auf und sind nicht alle nach Absetzen des Medikaments vollständig reversibel.

Die häufigsten Nebenwirkungen von NNRTI sind Exantheme an Haut und Schleimhäuten sowie Leberparenchymschäden.

PI-Therapien können zu einem Syndrom mit peripherer Lipodystrophie, Stammfettsucht, Hyperlipidämie und Insulinresistenz beitragen. Weitere Nebenwirkungen können erhöhte Leberfunktionsparameter, erhöhte Blutungsneigung (Hämophilie) und gastrointestinale Beschwerden sein. Da Protease-Inhibitoren über ein Enzym des Cytochrom-P450-Komplexes hepatisch metabolisiert werden, sind Arzneimittelinteraktionen mit allen von diesem Enzym-Komplex metabolisierten Medikamenten möglich.

Seit der Verfügbarkeit der neueren antiretroviralen Medikamente (PI und NNRTI) hat sich die HIV-Therapie in den letzten Jahren grundlegend geändert. Wurden früher (1987-1995) noch sequentielle Mono- und Zweifach-Kombinationstherapien durchgeführt, sind heute komplexe Dreifach- oder Mehrfachkombinationen Therapiestandard, die als *hochaktive antiretrovirale Therapien* (HAART) bezeichnet werden. Diese ha-

ben in Verbindung mit einem früheren Behandlungsbeginn HIV-infizierter Patienten in den vergangenen Jahren erstmals zu einer deutlichen Verzögerung der Erkrankungsprogression zum Vollbild AIDS und zu einem deutlichen Rückgang der AIDS-Mortalität geführt.^{263,264}

Grenzen und ernsthafte Probleme der neuen antiretroviralen Therapien sind jedoch auch zu erkennen. Die vollständige Eradikation von HIV aus dem Organismus ist auch mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten nicht zu erreichen. Es ist deshalb davon auszugehen, dass eine lebenslange Therapie zur Suppression von HIV notwendig ist. Bei einer Minderheit der Patienten gelingt jedoch eine Suppression der Virusreplikation unterhalb der Nachweisgrenze der Viruslasttests gar nicht erst. Häufig kommt es nach initialer vollständiger Suppression von HIV zu einem Wiederanstieg der Viruslast. Beides wird als virologisches Therapieversagen bezeichnet. In einigen Untersuchungen wurde eine Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze nur bei etwa 50% der Patienten erreicht.^{101,232} Wirksamkeit und Wirkdauer von Folgekombinationen nach virologischem Versagen der vorherigen Kombinationen (Salvage-Therapie) sind meist deutlich geringer als die der Initialtherapie. Neben unvollständiger oder unsachgemäßer Einnahme der Medikamente und zu niedrigen Plasmakonzentrationen, z.B. aufgrund pharmakokinetischer Interaktionen mit anderen Substanzen, ist Resistenzentwicklung eine zentrale Ursache für Therapieversagen.

I C.2.1.5 Resistenzentwicklung

Resistenzen gegen antiretrovirale Pharmaka entstehen durch Mutationen in denjenigen Abschnitten des viralen Genoms, die für die Zielenzyme der Substanzen (Reverse-Transkriptase und Protease) kodieren. Das Risiko für Mutationen ist per se hoch, da die Reverse-Transkriptase, die die Virus-RNA in einen DNA-Strang transkribiert, bevor dieser in das Wirtsgenom integriert wird, eine sehr hohe Fehlerrate (10^{-3} - 10^{-5} pro Basenpaar und Zyklus) aufweist.¹⁸⁹ Dieses führt gepaart mit einer sehr hohen Replikationsrate von 10^8 bis 10^{10} Virionen pro Tag zu einer großen genetischen Vielfalt der Viruspopulation. Mutationen bedingen die Produktion von Virusproteinen, die die Fitness und das Überleben der Viren unter antiretroviraler Therapie modifizieren.

Primärmutationen bewirken Modifikationen an den Zielenzymen der antiretroviralen Substanzen. Sie verändern Form, Länge oder Ladung des aktiven Zentrums des Enzyms, der Substratbindestelle oder ihrer Umgebung, welches die Affinität und Bindungsfähigkeit des Enzyms für antiretrovirale Substanzen vermindert. Eine höhere Konzentration des Medikaments wird notwendig, um eine Enzyminhibition zu bewirken. Primäre Resistenz-assoziierte Mutationen verleihen den Virusvarianten unter der gegebenen Therapie Wachstumsvorteile.

Sekundärmutationen erhöhen dagegen die Fitness des Virusstamms mit Primärmuta-

tionen, sie haben meist keinen direkten Einfluss auf die Resistenz selbst.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über häufige Mutationen, die zur Resistenz gegen antiretrovirale Substanzen führen.

Unter der Einnahme antiretroviraler Medikamente werden zwangsläufig resistente Virusstämme selektiert, die zu dominanten Quasispezies werden können. Dies führt zu einer verminderten Wirkung der antiretroviralen Therapie und äußert sich in einem Anstieg der Viruslast (virologisches Therapieversagen). Kreuzresistenzen zu anderen antiretroviralen Medikamenten einer Substanzklasse können mittelfristig zum Wirkungsverlust der verfügbaren Medikamente ohne weitere therapeutische Option für den betreffenden Patienten führen.³⁰⁰

Resistenz-assoziierte Mutationen finden sich teilweise schon bei Patienten, die noch gar nicht mit antiretroviralen Substanzen behandelt wurden (therapienaive Patienten).^{41,56,75,111,145} Aufgrund der breiten Anwendung von Kombinationstherapien könnte die Prävalenz von Resistenzen bei therapienaiven Infizierten durch Infektion mit einem resistenten Virus vermutlich ansteigen. So konnte für Deutschland bereits eine Zunahme von Mutationen gegen Proteaseinhibitoren bei therapienaiven Patienten seit Einführung der Protease-Inhibitoren Ende 1995 festgestellt werden.⁸⁶

Die einzige Möglichkeit, Resistenzentwicklung weitgehend zu verhindern, ist die Zusammenstellung maximal suppressiver Medikamentenkombinationen, die die Virusreplikation möglichst vollständig unterbinden.

Tabelle 1. Übersicht über die häufigsten Kodonmutationen assoziiert mit antiretroviraler Resistenz.

| Substanz | Abkürzung | Kodonmutation* | Kreuzresistenz |
|---------------------|-----------|--|---|
| NRTI | | | |
| Zidovudin | ZDV, AZT | M41L , D67N, K70R , L210W, T215Y/F , K219Q | gegen d4T, ddl, ddC, ABC |
| Didanosin | ddl | K65R, T69D, L74V , V75T, M184V | ddC, 3TC, d4T |
| Zalcitabin | ddC | K65R, T69D, L74V, M184V | ddl, 3TC |
| Stavudin | d4T | M41L, K70R, V75T, L210W, T215Y/F | ddC, ddl, 3TC |
| Lamivudin | 3TC | K65R, M184I/V | ddl, ddC |
| Abacavir | ABC | K65R, L74V, Y115F, M184V , M41L, L210W, T215Y/F | ddC, ddl, 3TC |
| NRTI-Multiresistenz | | A62V, F77L, Y116F, Q151M | Kreuzresistenz gegen alle NRTI |
| NNRTI | | | |
| Nevirapin | NVP | A98G, L100I, K103N , V106A, V108I, Y181C/I , Y188C, G190A | DLV, EFV |
| Delavirdin | DLV | K103N/T , Y181C , P236L | NVP, EFV |
| Efavirenz | EFV | L100I, K101E/Q, K103N , V106A, V108I, Y181C, Y188C/H/L, G190E/A/S, P225H | DLV, NVP |
| PI | | | |
| Saquinavir | SQV | L10I, M36I, G48V , I54V, L63P, A71V, G73S, V82A, I84V, L90M | Breite Kreuzresistenz gegen alle PI bei Akkumulation mehrerer (≥ 5) Mutationen |
| Ritonavir | RTV | 10, K20R, L33F, M36I, M46I, I54L/V, L63P, A71V, V82A/F/S/T , I84V, L90M | Breite Kreuzresistenz gegen alle PI bei Akkumulation mehrerer (≥ 5) Mutationen |
| Indinavir | CRX | L10I/R/V, K20R/M, L24I, M46I/L , I54V, L63P, 64, A71T/V, G73S, V82A/F/T , I84V, L90M | Breite Kreuzresistenz gegen alle PI bei Akkumulation mehrerer (≥ 5) Mutationen |
| Nelfinavir | NFV | D30N , M36I, M46I, L63P, A71V, V77I, N88D, L90M | Breite Kreuzresistenz gegen alle PI bei Akkumulation mehrerer (≥ 5) Mutationen |
| Amprenavir | APV | L10I, L33F, M46I, I47V, I50V , I54V, I84V | Breite Kreuzresistenz gegen alle PI bei Akkumulation mehrerer (≥ 5) Mutationen |
| Lopinavir | LPV | Noch unbekannt | Noch unbekannt |

Fettgedruckt die wichtigsten Primärmutationen.

* Beschreibung der Kodierung und Tabelle des Aminosäurenkodes im Anhang Nr. 1

I C 2.2 Beschreibung der Technologie

I C.2.2.1 Lebenszyklus der Technologie

Der Lebenszyklus einer medizinischen Technologie lässt sich in verschiedene Phasen gliedern. Diese erstrecken sich von einem experimentellen Stadium über die Einführung der Technologie, die Akzeptanz und den routinemäßigen Einsatz der Technologie hin zu einer Phase des Niedergangs und der Ablösung durch neuere Verfahren.

Bei der Beurteilung einer Technologie ist der gegenwärtige Stand im Lebenszyklus von besonderer Bedeutung, da mit zunehmendem Voranschreiten im Lebenszyklus der Technologie zum einen die zur Evaluation verfügbaren Daten, ihre Qualität, sowie durch die zunehmende Erfahrung der Anwender die Stabilität der Daten zunehmen, gleichzeitig jedoch der mögliche Einfluss einer Technologiefolgenabschätzung auf die Verbreitung und Anwendung der Technologie abnimmt.¹⁹⁵

Phänotypische und genotypische HIV-Resistenzbestimmungsverfahren sind relativ neue Testverfahren. Dieses geht auch aus der Qualität der Publikationen hervor. Aggregierte Informationen in Form von systematischen Reviews oder Meta-Analysen stehen bisher nicht zur Verfügung. Unsystematische Reviews haben zumeist einen narrativen Übersichtscharakter.

Im Lebenszyklus steht die Technologie der HIV-Resistenzbestimmung gegenwärtig zwischen den Phasen der Einführung und der Akzeptanz. Für die Überwindung des experimentellen Stadiums spricht das Vorliegen von Studien zur Qualität und Reproduzierbarkeit sowie der Vergleichbarkeit der verschiedenen Verfahren. Dem entgegen steht die lückenhafte Standardisierung der Durchführung der Verfahren und der Interpretation der Testergebnisse, sowie die einheitliche Definition einer Indikation für den Einsatz von HIV-Resistenztestverfahren im Therapiemanagement von HIV-infizierten/AIDS-Patienten. Erste Durchführungen randomisierter kontrollierter Wirksamkeitsstudien, Empfehlungen von Experten und die zunehmend auf den Markt drängenden kommerziellen Testverfahren sprechen jedoch für eine zunehmende Akzeptanz der Technologie und für einen zukünftigen Einsatz im klinischen Therapiemanagement.

I C.2.2.1 Technische Beschreibung der Testverfahren

Es sind grundsätzlich zwei Methoden von Resistenztestverfahren zu unterscheiden, genotypische und phänotypische Methoden.

Genotypische Resistenzbestimmungsverfahren

Genotypische Resistenzbestimmungen stellen eine indirekte Methode dar, Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen festzustellen. Sie basieren auf einer molekulargenetischen Identifikation von Punktmutationen in den Genabschnitten des Virusgenoms, die für die Zielenzyme (Reverse-Transkriptase und Protease) der Medikamente kodieren. Mutationen in diesen Genabschnitten können zu einer herabgesetzten Empfindlichkeit gegenüber antiretroviralen Substanzen führen.

Der gegenwärtige Goldstandard der genotypischen Resistenzbestimmung ist die Nukleotid-Sequenzierung des HIV-Genoms, bei der alle Punktmutationen in den Genabschnitten der Reversen Transkriptase (RT) und Protease (P) simultan detektiert werden. Aus dem Blutplasma des Patienten gewonnene HIV-RNA wird hierfür in vitro in HIV-cDNA transkribiert und diese mittels Polymerase-Chain-Reaction (PCR) amplifiziert. In einem zweiten Schritt erfolgt eine manuelle oder automatisierte Sequenzierung der Genabschnitte. Mutationen in den Genabschnitten, die für die Zielenzyme der antiretroviralen Medikamente kodieren, werden über einen Vergleich mit dem HIV-Wildtyp (d.h. dem in der Population verbreiteten HIV-1 Genotyp ohne Resistenz-assoziierte Mutationen) identifiziert. Eine andere Methode stellen mutationsspezifische Hybridisierungsverfahren dar. Hier werden kurze Oligonukleotidsonden eingesetzt, die basierend auf dem Prinzip der komplementären Basenpaar-Bindung der DNA spezifisch an die Genabschnitte mit Wildtyp-Basen-Sequenz oder einer mutierten Basen-Sequenz binden. Mutationen in den relevanten Genabschnitten können auf diese Weise kolorimetrisch nachgewiesen werden.^{85,155,364}

Ein kommerziell erhältlicher Test dieser Art ist der Line Probe Assay (LiPA) zur Detektion von Mutationen im RT-Gen.³⁶⁴ Abschnitte des RT-Gens werden über PCR so amplifiziert, dass Biotin als Marker in die DNA inkorporiert wird. Bei der nachfolgenden inversen Hybridisierungsreaktion bindet die amplifizierte DNA sequenzspezifisch an die entsprechenden Oligonukleotidsonden, die fest an Nitrozellulose-Streifen gebunden sind, und kann nachfolgend über den Biotinmarker kolorimetrisch als Bande sichtbar gemacht werden. Die Oligonukleotidsonden decken die häufigsten spezifischen Mutationen im RT-Gen ab. Ein weiteres kommerzielles Verfahren ist der Affymetrix GeneChip Assay, bei dem die DNA-Probe im Hybridisierungsverfahren auf einem Silikonchip gebunden wird. Durch die Lage der DNA auf dem Chip und ihre Länge kann mit Hilfe eines konfokalen Mikroskops über Fluoreszenzmarker die genaue DNA-Sequenz der Probe ermittelt werden. Diese Methoden bieten den Vorteil einer automatisierten, computergesteuerten Sequenzanalyse.

Phänotypische Resistenzbestimmungsverfahren

Phänotypische Resistenzbestimmungsverfahren messen *in vitro* die Empfindlichkeit der Virusisolate HIV-infizierter Patienten gegenüber steigenden Konzentrationen antiretroviraler Substanzen. Sie liefern ein direktes Maß für die antiretrovirale Resistenz. In der Regel wird die Empfindlichkeit als IC_{50} -Wert (IC = Inhibitor Concentration) oder IC_{90} -Wert angegeben, die einer Konzentration antiretroviraler Substanzen entspricht, die die Virus-Replikation im Vergleich zur Kontrolle um 50 % bzw. 90 % inhibiert. Um die Replikation resistenter Viren zu inhibieren, werden höhere Konzentrationen antiretroviraler Substanzen benötigt. Entsprechend werden höhere IC-Werte gegenüber dem Wildtyp angezeigt und die antiretrovirale Resistenz auf diese Weise quantitativ (X-facher Anstieg im IC_{50} -Wert) ermittelt.⁸⁵ Die Messung der Sensitivität erfolgt durch Bestimmung der Virusreplikation mittels eines Markers, welches zum Beispiel die Reverse-Transkriptase-Aktivität oder der p24-Antigen-Test sein kann.

Es lassen sich zwei Methoden der phänotypischen Resistenzbestimmung voneinander unterscheiden. In der direkten phänotypischen Resistenzbestimmung werden periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) HIV-infizierter Patienten mit gesunden mitogenstimulierten Spenderzellen kokultiviert. Nach einer Anreicherungsphase wird die RT-Aktivität bzw. p24-Antigen gemessen. In einem zweiten Schritt wird eine definierte Menge dieser infektiösen Zellen mit den PBMC der Patienten bei steigenden Konzentrationen antiretroviraler Substanzen kultiviert und die IC_{50} -Konzentration ermittelt.

In der rekombinanten phänotypischen Resistenzbestimmung werden Genabschnitte des Patientenvirus, die für die Zielenzyme der antiretroviralen Substanzen kodieren, mittels PCR amplifiziert und in defekte, das heißt für diese Gene deletierte, HIV-Laborkulturen mittels Plasmid-Vektor integriert. Zelllinien werden mit den hergestellten rekombinanten HIV-Viren infiziert und unter steigenden Konzentrationen antiretroviraler Substanzen kultiviert, um die IC_{50} -Konzentration zu ermitteln.¹⁵¹ Bei dieser Technik fällt die zeitaufwendige Kultivierung und Anreicherung der PBMC weg. Darüber hinaus treten mutierte HIV-Varianten im Plasma, welches als Startmaterial für die Extraktion der HIV-RNA dient, früher auf als in PBMC.

I C.2.2.2 Praktikabilität, Limitierungen

Genotypische und phänotypische Methoden der Resistenzbestimmung vermögen vornehmlich Angaben über das Resistenzverhalten der zum Untersuchungszeitpunkt dominierenden Virusvarianten zu geben. Varianten, die nur einen geringen Teil der Viruspopulation ausmachen (Minoritäten), werden mit den verfügbaren Methoden in der Regel nicht erfasst. So können zum Beispiel resistente Minoritäten nach früheren Therapien in einem nur noch so geringen Anteil vorhanden sein, dass sie mit Resistenztests nicht nachweisbar sind, aber bei erneutem Selektionsdruck trotzdem rasch

dominant werden und zu einem Therapieversagen führen.

Genotypische Resistenzbestimmungsverfahren sind experimentell weniger aufwendig und damit kostengünstiger als phänotypische Verfahren. Das Ergebnis ist bereits innerhalb weniger Tage zugänglich. Resistenzassoziierte Mutationen können bereits zu einem frühen Zeitpunkt festgestellt werden, zu dem im phänotypischen Test noch keine signifikanten Resistenzen darstellbar sind.

Hybridisierungsverfahren haben gegenüber der direkten Sequenzierung den Vorteil, dass sie methodisch einfacher zu handhaben und die Ergebnisse schneller erhältlich sind. Darüber hinaus detektiert LiPA im Gegensatz zu Sequenziermethoden und dem GeneChip Assay minore HIV-Varianten bereits bei einem Anteil von 2-12%.^{92,113} Ein Nachteil ist jedoch die limitierte Anzahl von DNA-Kodons, die analysiert werden können. Die Oligonukleotidsonden zur Detektion von Mutationen müssen stets an neue Virusvarianten bzw. Resistenz-assoziierte Mutationen angepasst werden, während bei der Sequenzierung alle Mutationen des Genabschnitts zwangsläufig simultan erfasst werden.

Nachteil genotypischer gegenüber phänotypischer Resistenzbestimmungen ist, dass die identifizierten Mutationen kein direktes Maß für das tatsächliche Resistenzniveau des HIV-infizierten Patienten geben, da während der Kombinationstherapie mehrere Mutationen auftreten können, die sich gegenseitig beeinflussen können. Die Interpretation von Mutationsmustern bezüglich des klinisch relevanten Resistenzverhaltens ist ein zentrales Problem der genotypischen Resistenzbestimmung. Während in einigen Fällen einzelne Punktmutationen zu einer hochgradigen Resistenz gegenüber einer antiretroviralen Substanz führen, ist die Ausbildung und Stärke einer Resistenz oft von der Anzahl und der Kombination verschiedener Mutationen abhängig. Im Fall der Protease-Inhibitoren treten Resistenz-assoziierte Mutationen sequentiell auf und es bedarf zur Ausbildung einer Resistenz einer bestimmten Kombination von Mutationen im PI-Gen. Erschwerend für die Interpretation von Mutationsmustern ist zusätzlich die Interaktion verschiedener Mutationen, die zum einen die Resistenzbildung gegenüber einer antiretroviralen Substanz kompensieren, zum anderen jedoch auch Kreuzresistenzen zu mehreren antiretroviralen Substanzen bilden können.¹⁵⁵ Diese Methode erfordert deshalb neben der Kenntnis der spezifischen Resistenz-assoziierten Mutationen ebenso Erfahrung und Kenntnis über die Interaktion und gegenseitige Beeinflussung mehrerer Mutationen.

Verlässliche Ergebnisse genotypischer Resistenzbestimmungen sind meist an eine Mindestviruslast von 1000 Kopien/ml Blutplasma gebunden, was eine valide Detektion von Resistenz-assoziierten Mutationen bei Patienten mit niedrigerer Viruslast behindert. Dieses Problem kann dann relevant sein, wenn eine frühzeitige Umstellung der Therapie nach noch moderatem Wiederanstieg der Viruslast angestrebt wird.

Phänotypische Resistenzbestimmungen haben den Vorteil, direkte Angaben über das Ausmaß der antiretroviralen Resistenz und über Kreuzresistenzen zwischen den

antiretroviralen Substanzklassen zu liefern. Unabhängig von der Kenntnis der Mutationen, die antiretrovirale Resistenzen verursachen, und ihrer Interaktion miteinander, kann mit diesem Verfahren die biologische Resistenz der HIV-Quasispezies eines Patienten ermittelt werden.

Diese Methode ist jedoch im Vergleich zur genotypischen Resistenzbestimmung experimentell aufwendiger und entsprechend kostenintensiv. Sie stellt höhere Anforderungen an die Laborausstattung und erfordert qualifiziertes Personal und wird aus diesem Grund zur Zeit nur in wenigen Institutionen in Europa durchgeführt. Die Testergebnisse liegen aufgrund der zeitintensiven Zellkultivierung, je nach Verfahren, erst nach 2 bis 10 Wochen vor. Rekombinante phänotypische Resistenzbestimmungsverfahren haben gegenüber konventionellen den Vorteil, dass mutierte HIV-Varianten im Plasma, welches als Startmaterial in diesem Verfahren eingesetzt wird, früher auftreten als in PBMC. Resistenzen können mit dieser Methode früher nachgewiesen werden. Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch die Abhängigkeit des Tests von der Amplifizierbarkeit der RT- und P-Genabschnitte der Patientenisolate. Ein Problem der phänotypischen Verfahren ist, dass die Übereinstimmung der in vitro gemessenen Resistenzen mit denen der HIV-Quasispezies in vivo nicht gesichert ist, da im Zuge der Zellkultivierung bestimmte Virusvarianten selektiert werden können. Klinische Validierungsstudien wurden bisher nicht durchgeführt und klinisch relevante IC-Werte noch nicht einheitlich definiert.

Tabelle 2. Übersicht über genotypische und phänotypische Resistenztests.

| Genotypische Resistenzbestimmungsverfahren | | | |
|---|------------------|---|--|
| Methode | Zeitdauer | Vorteile | Nachteile |
| Direkte Sequenzierung | Tage | Schnell. Alle Mutationen im RT- und P-Gen simultan analysierbar. | Detektion von Mutationen < 25% Mut/WT –Anteil nicht valide. Interpretation erfordert hohe Expertise. |
| GeneChip Assay | Tage | Schnell. Einfache Handhabung. Alle Mutationen im RT- und P-Gen simultan analysierbar. | Detektion von Mutationen < 25% Mut/WT –Anteil nicht valide. Spezielle technische Geräte erforderlich. |
| Line Probe Assay (LiPA) | Tage | Schnell. Einfache Handhabung. Höhere Sensitivität: 2-12% Mut/WT-Anteil. Geringer technischer Aufwand. | Limitierte Anzahl DNA-Kodons analysierbar. Nicht alle relevanten Mutationen werden erfasst. |
| Point Mutation Assay (PMA) | Tage | Schnell. Einfache Handhabung. Höhere Sensitivität: ca. 5% Mut/WT-Anteil. | Geringe Anzahl DNA-Kodons können analysiert werden. |
| Phänotypische Resistenzbestimmungsverfahren | | | |
| Virusisolation durch PBMC-Kokultur und konventionelle IC-Wert Bestimmung. | 4-10 Wochen | Einfache Interpretation. Direktes Maß für antiretrovirale Resistenz. | Technisch und personell aufwendig. Selektion von bestimmten Varianten durch Kultivierung. Schlechte Erfassung minoritärer Varianten. |
| Rekombinante Virusassays | 2-4 Wochen | Einfache Interpretation. Direktes Maß für antiretrovirale Resistenz. Aufwand durch Automatisierung reduzierbar. | Technisch und personell aufwendig. Schlechte Erfassung minoritärer Varianten. |

I C.2.2.4 Klinische Relevanz

Die Entwicklung von Resistenzen und der daraus resultierende Wirkungsverlust antiretroviraler Substanzen sind ein zentrales Problem in der gegenwärtigen Behandlung der HIV-Infektion. Suboptimal suppressive Therapien begünstigen die weitere Selektion resistenter Virusvarianten. Der klinische Nutzen von Resistenzbestimmungen bestünde deshalb darin, bestehende Unempfindlichkeiten gegen einzelne antiretrovirale Medikamente zu erkennen und vorherzusagen, ob ein geplantes Therapieschema bei einem Patienten Erfolg versprechend sein wird. Effektive, maximal suppressive Medikamentenkombination sollen auf Basis der Resistenzbestimmungstests für den individuellen Patienten zusammengestellt werden können. Die Wirksamkeit antiretroviraler Therapien könnte somit gesteigert, das Entstehen weiterer Resistenzen behindert und daraus resultierend die Lebenserwartung der HIV-infizierten Patienten erhöht werden.

I C.2.2.5 Potentielle Einsatzgebiete

Die Zusammenstellung wirksamer Kombinationstherapien bei bereits antiretroviral vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen gilt als bedeutendste potentielle Indikation für den Einsatz von HIV-Resistenzbestimmungen.¹⁵⁵ Bei Patienten mit Therapieversagen nach einer oder mehreren Kombinationstherapien bei gleichzeitig limitierter Anzahl antiretroviraler Substanzen wird es immer schwieriger, neue maximal suppressive Therapiekombinationen zusammenzustellen. Besonders schwierig ist hierbei die Entwicklung von Kreuzresistenzen unter suboptimaler Therapie, die mittelfristig zum Wirkungsverlust aller verfügbaren Medikamente ohne weitere therapeutische Option für den betreffenden Patienten führen könnten.

Resistenz-assoziierte Mutationen treten jedoch bereits bei therapienaiven Patienten auf. Aufgrund der breiten Anwendung von Kombinationstherapien könnte die Prävalenz von Resistenzen bei therapienaiven Patienten durch Infektion mit einem resistenten Virus ansteigen. Aus diesem Grund wird eine Anwendung von Resistenztests bereits vor der Zusammenstellung der ersten antiretroviralen Therapie diskutiert. Eine maximal suppressive initiale Kombinationstherapie ist nach heutigem Erkenntnisstand von großer Bedeutung, da nachfolgende Kombinationen nach initialem Therapieversagen häufig von geringerer Effektivität und Dauer sind.

Eine weitere potentielle Anwendung stellt die Therapie schwangerer HIV-infizierter Patientinnen dar, um eine maximale Suppression der Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung sicherzustellen. Darüber hinaus findet die Genotypisierung bei einer noch experimentellen Behandlungsstrategie Verwendung, den so genannten strategischen Therapiepausen: Hier werden bei Patienten mit multiresistentem Virus alle antiretroviralen Medikamente abgesetzt. Da das nicht-resistente Wildtypvirus den resistenten Stämmen in der Regel überlegen ist, sobald der Selektionsdruck durch Medikamente entfällt, setzt dieses sich durch und dominiert nach einer Weile erneut die Viruspopulation des Patienten. Dieser Zeitpunkt kann durch Genotypisierung bestimmt werden, was insofern von klinischer Relevanz ist, da anschließend wieder antiretrovirale Medikamente mit Aussicht auf Erfolg angesetzt werden können. Diese Indikation spielt in der Regelversorgung jedoch noch keine Rolle, da der grundsätzliche Nutzen strategischer Therapiepausen derzeit noch untersucht wird.

I C.3 Forschungsfrage

Im medizinischen Teil des HTA-Reports soll folgende Frage beantwortet werden:

Wie stellt sich die medizinische Effektivität des Einsatzes genotypischer und phänotypischer Resistenzbestimmungen in der Behandlung HIV-infizierter Patienten dar? Dies bedeutet: Es ist zu klären, ob und in welcher Größenordnung vom Einsatz der Technologie nach gegenwärtiger Evidenzlage eine stärkere und/oder länger anhaltende Wirkung der antiretroviralen Behandlung erwartet werden kann und ob und in welcher Größenordnung sich diese in einem relevanten Nutzen für Patienten in Form von höherer Lebenserwartung oder höherer Lebensqualität niederschlägt.

Die Technologiebewertung nimmt Bezug auf diejenigen möglichen Indikationen der Technologie, die in der Praxis am häufigsten auftreten:

1. Resistenzbestimmung vor jeder Therapie*zusammenstellung*, d.h. auch bei therapie-naiven Patienten für die Zusammenstellung der initialen antiretroviralen Kombinationstherapie
2. Resistenzbestimmung nach jedem Therapie*versagen*, d.h. vor der Zusammenstellung der zweiten und dann jeder weiteren Kombinationstherapie

Für diese Indikationen ist die medizinische Wertigkeit des Einsatzes der Resistenztests zu evaluieren. Zusätzlich ist, soweit die vorhandenen Evidenzen dies zulassen, abzuwägen, welcher Technologie der Vorzug zu geben ist.

I C.4 Methoden

Vorbemerkung

Zwar steht die Frage nach der Effektivität der Resistenzbestimmung im Zentrum der medizinischen Evaluation (Fokus-Review), um die Ergebnisse jedoch adäquat interpretieren zu können, sind zusätzlich Reviews zu drei verwandten Themenkomplexen nötig, die ebenfalls systematisch erhoben wurden und im Sinne einer Kontextinformation integriert sind (Kontext-Review):

- A** Die Wertigkeit von Resistenztests hängt davon ab, wie häufig und folgenreich Resistenzen des Human Immunodeficiency Virus gegen antiretrovirale Substanzen sind. Diese Technologiebewertung enthält daher auch eine Übersicht der Evidenzen zu Häufigkeit und Relevanz von Resistenzentwicklungen und resistenzbedingtem Therapieversagen.
- B** Um die Größenordnung zusätzlicher Benefits durch Einsatz von Resistenztests abzuschätzen, erfolgt eine Übersicht zur Wirksamkeit antiretroviraler Therapien. Besonderer Schwerpunkt ist die Effektivität von Salvage-Therapien, also Folgekombinationen nach Therapieversagen.
- C** Studien zur Wirksamkeit medikamentöser Therapien in der Behandlung HIV-infizierter Patienten und auch zur Effektivität von Resistenztests benutzen überwiegend virologische Surrogatmarker als Endpunkte. Zur Abschätzung der Validität dieser Marker werden Informationen zur Assoziation von virologischen Markern und klinischem Outcome zusammengeführt. Dies ist relevant für die Beurteilung, inwieweit aus den Ergebnissen klinischer Studien mit virologischen Endpunkten Rückschlüsse auf klinische Outcomes gezogen werden können.

Die Reviews dieser drei Themenkomplexe sind als Kontextinformation zu verstehen, um die Relevanz der untersuchten Evidenzen zu Qualität und Effektivität der Resistenztests beurteilen zu können.

I C.4.1 Quellen und Recherchen

I C 4.1.1 Literaturdatenbanken

Folgende Datenbanken wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche

durchsucht: Medline, Embase, HealthStar, Current Contents/Clinical Medicine, DARE, NEED, Cochrane Library, AIDSLine, AIDSTrials sowie Dissertation Abstracts. Die genutzten Datenbanken mit den jeweils berücksichtigten Jahrgängen sind in Dokument 2 im Anhang 2 aufgeführt.

Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND/OR-Operatoren durchgeführt. Auf eine zeitliche Beschränkung der Recherche wurde bewusst verzichtet. Die Suche erfolgte nach folgenden Themengruppen unterteilt:

Fokus:

Resistenzbestimmungsverfahren

Kontext:

A. Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen und ihre Auswirkungen

B. Antiretrovirale Therapien: Effektivität und Therapieversagen

C. Assoziation zwischen Surrogatmarker (viral load) und klinischen Outcome-Parametern

Die genauen Suchstrategien zur Literaturrecherche in diesen Gruppen wurden in Dokument 2a (Anhang 3) dokumentiert.

I C.4.1.2 HTA-Berichte und Reviews

In den Publikationslisten der in Dokument 1 (Anhang 1) aufgelisteten Einrichtungen wurde nach relevanten HTA-Berichten und Reviews zum Thema gesucht. Die genauen Suchstrategien sind in Dokument 2a (Anhang 3) aufgeführt.

I C.4.1.3 Internetseiten, Kongressbeiträge und Richtlinien

Die in Tabelle 3 aufgeführten Internetseiten wurden nach relevanter (Hintergrund-) Information und epidemiologischen Daten sowie Kongressbeiträgen, Richtlinien und Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie durchsucht.

Tabelle 3. Internetseiten der berücksichtigten Institutionen

| | |
|--|---|
| 12th World AIDS Conference in Geneva | http://www.aids98.ch |
| 4th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection | http://www.hiv98.com |
| 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections | http://www.retroconference.org |
| AEGiS, HIV Information and AIDS Information online Service | http://www.aegis.com |
| Centre Europeen pour la Surveillance Epidemiologique du SIDA | http://www.ceses.org |
| Centres for Disease Control | http://www.cdc.gov |
| HIV Netzwerk Deutschland | http://hiv.net/index.htm |
| IAS International AIDS Society Online Journal | http://www.aidsonline.com |
| John Hopkins University AIDS Service | http://www.hopkins-aids.edu |
| National AIDS Treatment Advocacy Project | http://www.natap.org |
| NIH, National Institute of Health NLM, National Library of Medicine | http://sis.nlm.nih.gov/aids/ahcpr.html http://sis.nlm.nih.gov/aidswww.htm http://igm.nlm.nih.gov |
| Robert-Koch-Institut | http://www.rki.de |
| UNAIDS | http://www.unaids.org |
| World Health Organization | http://www.who.int |

Auf den Internetseiten von HIVNet und AEGiS wurde der e-mail-Service zur Information über neu erscheinende Literatur zum Thema während der Erstellung dieses HTA-Reports in Anspruch genommen. Relevante Publikationen aus dem e-mail-Service wurden berücksichtigt.

Die Publikationslisten der in Tabelle 4 aufgeführten Kongresse wurden nach relevanten Abstracts durchsucht.

Tabelle 4. Liste der berücksichtigten Kongresse mit Angabe der Quelle

| | |
|--|--|
| 12th World AIDS Conference in Geneva, June 28-July 3, 1998 | http://www.aids98.ch |
| 4th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, in Glasgow, November 8-12, 1998 | CD-ROM |
| 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections in Chicago, January 31-February 4, 1999 | http://www.retroconference.org |
| 7. Deutscher AIDS-Kongreß in Essen, 2-6 Juni, 1999 | CD-ROM |
| 39th ICAAC September 24-27, 1999 | http://hiv.net/index.htm . |
| 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, in Lisbon, October 23-27, 1999 | Abstract-Book http://www.euro-aids99.com |

Ferner wurden die Referenzlisten der Publikationen auf relevante Beiträge gesichtet.

I C.4.1.4 Expertenkontakte

Bezüglich „grauer Literatur“ und zum Einholen einzelner Informationen wurden die folgenden Institutionen kontaktiert.

- Hoffman La Roche, Grenzach/Wylen
- Virco Laboratories Inc., Belgien
- Visible Genetics GmbH, Mannheim
- Labor Dres. Fenner, Hamburg
- Priv. Doz. Dr. M. Harder, Institut für Med. Mikrobiologie, Universität Kiel
- Prof. Dr. Weinstein, Prof. Dr. Goldie, Harvard Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health, Boston, USA

I C.4.1.5 Handsuche

Die manuelle Sichtung der 1999 erschienenen Ausgaben der folgenden relevanten Fachzeitschriften wurde für die Monate Januar bis Juni 1999 durchgeführt:

- AIDS
- Annals of Internal Medicine
- Archive of Internal Medicine

- British Medical Journal
- Canadian Medical Association Journal
- Drugs
- Journal of the American Medical Association
- European Journal of Clinical Investigation
- Journal of Infectious Diseases
- Nature Medicine
- New England Journal of Medicine
- The Lancet

C I.4.2 Auswahl und Bewertung der Information

Die gefundenen Literaturstellen wurden in eine Literaturdatenbank (EndNote Plus) importiert und durch Sichtung der Titel und Abstracts themenbezogen nach den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Publikationen, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden berücksichtigt.

Tabelle 5. Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Literaturstellen

| Gruppe | Einschlusskriterien |
|--------|---|
| Fokus | Es werden wissenschaftliche Publikationen, Peer-reviewed Publikationen, Briefe, Internetinformationen, Kongress-Abstracts und persönliche Auskünfte zur technischen Funktion der genotypischen und phänotypischen HIV- Resistenzbestimmungsverfahren eingeschlossen. |
| | Klinische Studien, Reviews, Briefe, Kongress-Abstracts und persönliche Auskünfte, die Angaben zu Testcharakteristika, insbesondere über Sensitivität und Spezifität der Tests sowie zur Reliabilität und Validität der Messergebnisse geben, werden eingeschlossen. |
| | Alle oben aufgeführten Publikationen, die Angaben zur Qualität der Testverfahren, zu ihrem Prädiktionwert bezüglich eines Therapieversagens aufgrund von Resistenzbildungen sowie ihrer experimentellen Wirksamkeit und ihrer Wirksamkeit unter „Alltagsbedingungen“ enthalten, gehen in die Analyse ein. |
| | Es werden alle oben genannten Publikationen, die Bezug auf die Praktikabilität der Anwendung und die Qualifikationsanforderungen der Testverfahren nehmen, eingeschlossen. |
| | Practice-Guidelines, systematische Reviews und Meta-Analysen zu obigen Themen werden eingeschlossen. |
| | Ausschlusskriterien |
| | Alle Publikationen, die persönliche Bemerkungen ohne Bezug zu Originaldaten beinhalten sowie reine Marketing- und Werbematerialien von Testherstellern, werden ausgeschlossen. |

| Gruppe | Einschlusskriterien |
|---|---|
| Kontext A | Es werden wissenschaftliche Publikationen und klinische Studien eingeschlossen, die Informationen zu den Ursachen für die Entstehung von Resistenzen gegen antiretrovirale Therapien beinhalten. |
| | Wissenschaftliche Publikationen, Reviews und klinische Studien zu Mechanismen der Resistenzbildung werden eingeschlossen. |
| | Klinische Studien, die die Assoziation zwischen der Ausbildung von Resistenzen und dem Auftreten von Therapieversagen, Krankheitsprogression und Mortalität untersuchen, werden eingeschlossen. |
| | Es werden alle Publikationen eingeschlossen, die Angaben über die Prävalenz und Inzidenz von Resistenz-assoziierten Mutationen bei antiretroviral therapierten und therapie-naiven Patienten in Europa und USA/Canada beinhalten. |
| | Systematische Reviews und Meta-Analysen zu den genannten Themen werden eingeschlossen. |
| | Ausschlusskriterien |
| | Es werden Publikationen ausgeschlossen, die ausschließlich die molekulargenetische Deskription von HIV-Mutationen beinhalten, ohne jedoch Bezug zu klinischen Parametern zu diskutieren. |
| Gruppe | Einschlusskriterien |
| Kontext B | Eingeschlossen werden dem aktuellen Wissensstand entsprechende internationale Richtlinien und Empfehlungen zur antiretroviralen Behandlung von HIV-infizierten Patienten. |
| | Wissenschaftliche Publikationen und Reviews, die Angaben zu derzeit praktizierten antiretroviralen Therapieformen beinhalten, werden eingeschlossen. |
| | Alle Publikationen, insbesondere klinische Studien, die Daten zur Wirksamkeit von antiretroviralen Therapien in Bezug auf klinische Outcome-Parameter beinhalten, werden eingeschlossen. |
| | Eingeschlossen werden alle klinischen Studien und wissenschaftliche Publikationen, die Angaben zur Prävalenz von Therapieversagen bei antiretroviral behandelten HIV-infizierten Patienten, zu Risikofaktoren von Therapieversagen und - zum Zeitpunkt des Auftretens - ausgehend vom Therapiebeginn enthalten. |
| | Alle klinischen Studien, die die Wirksamkeit von Salvage-Therapien nach bestehendem Therapieversagens untersuchen, werden eingeschlossen. |
| | Systematische Reviews und Meta-Analysen zu den genannten Themen werden eingeschlossen. |
| | Ausschlusskriterien |
| | Ausgeschlossen werden klinische Studien und wissenschaftliche Publikationen, die ausschließlich Angaben zu antiretroviralen Therapieformen, die nach dem aktuellen medizinischen Wissensstand nicht mehr praktiziert werden (z. B. Monotherapien), beinhalten. |
| Klinische Studien, die Therapien mit neuen antiretroviralen Medikamenten untersuchen, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht vertrieben werden und in der klinischen Praxis nicht relevant sind, werden ausgeschlossen. | |
| Klinische Studien, die ausschließlich Angaben zur kurzfristigen virologischen Wirksamkeit einzelner Therapiekombinationen enthalten, werden ausgeschlossen. | |

| Gruppe | Einschlusskriterien |
|------------------|--|
| Kontext C | Eingeschlossen werden alle wissenschaftlichen Publikationen und klinischen Studien, die Angaben zur Eignung von virologischen (HIV-RNA-Level) Surrogatmarkern als Prädiktoren für ein klinisches Event (z. B. Erkrankung an AIDS, Tod) beinhalten. |
| | Systematische Reviews zu den genannten Themen werden eingeschlossen. |
| | Ausschlusskriterien |
| | Ausgeschlossen werden alle Publikationen und klinischen Studien, die ausschließlich Angaben zu Surrogatmarkern beinhalten, die nach dem aktuellen medizinischen Wissensstand zur Prädiktion des Krankheitsverlaufes nicht effektiv sind und in der klinischen Praxis nicht (mehr) angewendet werden (z. B. p24). |

I C.4.2 Ergebnisse der Literaturrecherche

Insgesamt wurden nach Sichtung der Titel und Abstracts 349 Literaturstellen, die die beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten, berücksichtigt. In Tabelle 6 ist eine Übersicht der Anzahl aufgenommener Literaturstellen - nach Themen-Gruppen unterteilt - angegeben.

Es wurden keine systematischen Reviews oder HTA-Berichte, die den Einsatz phänotypischer und genotypischer Resistenzbestimmungsverfahren bei der Behandlung HIV-infizierter Patienten zum Gegenstand haben, identifiziert.

Tabelle 6. Anzahl aufgenommener Literaturstellen

| Gruppe | Literaturstellen insgesamt | Abstracts | Meta-Analysen | Reviews, Consensus Statements | Guidelines | Journal Articles |
|-----------|----------------------------|-----------|---------------|-------------------------------|------------|------------------|
| Fokus | 59 | 37 | - | 6 | - | 16 |
| Kontext A | 124 | 63 | - | 10 | - | 51 |
| Kontext B | 124 | 43 | 1 | 10 | 7 | 63 |
| Kontext C | 42 | 9 | 1 | 4 | - | 28 |

I C.4.3 Systematische Literatursichtung

Die aufgenommenen Literaturstellen wurden parallel von zwei Mitarbeitern des HTA-Teams unabhängig voneinander systematisch gesichtet. Zur Selektion der ein- und auszuschließenden Literaturstellen wurden neben den bereits beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 5) folgende Kriterien berücksichtigt: die Publikation sollte empirische Daten beinhalten; die Ergebnisse sollten auf die medizinischen Verhältnisse in der BRD übertragbar sein.

I C.4.4 Erhebung der Ergebnisparameter

Qualitative und quantitative Ergebnisparameter wurden themenbezogen anhand einer Kodierungsmatrix (Anhang 5) im Sinne einer Datenbank tabellarisch dokumentiert. Für jede Literaturstelle wurden zusätzlich die spezifischen Kodierungen in der EndNote-Datenbank vermerkt, um das spätere Auffinden aller essentieller Daten für die systematische Evaluation und die entscheidungsanalytische Modellierung zu erleichtern.

I C.4.5 Bewertung der Literaturstellen

Zur Beurteilung der methodischen Qualität von Studien zur medizinischen Effektivität von genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmungsverfahren (Fokus-Review) werden die im Anhang befindlichen Checklisten 1a, 2a, 2b auf publizierte Artikel angewandt. Abstracts und Internet-Informationen wurden hiervon ausgeschlossen. Bei Abstracts wurden zusätzliche Informationen aus ausführlicheren Kongressbeiträgen (Poster und Vorträge) berücksichtigt, soweit diese erhältlich waren. Bei Unklarheiten im Abstract zu Methodik oder Ergebnisparametern wurden die Autoren kontaktiert.

Checkliste 1a dient zur qualitativen Beurteilung von HTA-Berichten, Leitlinienpublikationen etc. und wurde auf Consensus Statements und Empfehlungsrichtlinien angewandt. In Checkliste 2a wird die methodische Qualität von Primärstudien dokumentiert. Diese Checkliste wurde auf publizierte Wirksamkeitsstudien angewandt. Checkliste 2b beurteilt die Qualität von Diagnosestudien und wurde zur Qualitätsbeurteilung von Vergleichbarkeits- und Reproduzierbarkeitsstudien herangezogen.

Auf die Literaturstellen der Kontext-Reviews A, B und C wurden keine Checklisten angewandt. Die Daten dieser Publikationen wurden tabellarisch zusammengestellt.

I C 4.6 Update nach Abschluss der Literaturrecherche

Einige Studien, die direkt den Fokus dieser Technologiebewertung betrafen, wurden nach Abschluss der Literaturrecherche erstmals auf Fachkongressen veröffentlicht. Wegen der unmittelbaren Relevanz wurden sie nachträglich in den Text aufgenommen und besprochen. Kriterien für die nachträgliche Aufnahme waren: randomisierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Resistenztests, Publikationen zur Testqualität der Resistenzbestimmungsverfahren und für Deutschland gültige Expertenempfehlungen für den Einsatz der Technologie.

I C.5 Ergebnisse

I C.5.1 Ergebnisse der systematischen Literatursichtung

Nach systematischer Sichtung der Literatur wurden von insgesamt 349 Publikationen 203 eingeschlossen.

I C.5.1.1 HIV-Resistenzbestimmungsverfahren

Es wurden 39 Literaturstellen, darunter 13 Journal Articles, 6 Reviews und 20 Abstracts zu genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmungsverfahren in den systematischen Review aufgenommen:

8,22,29,38,53,61,80,82,91,92,103,113,136,139,142,147,148,151,153,155,247,249,289,292,293,313,336,338,341,343,363,365,367,371,384,386,388,395,399

Zur medizinischen Wirksamkeit genotypischer Resistenzbestimmungsverfahren wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien gefunden. Insgesamt wurden 10 Literaturstellen zur medizinischen Wirksamkeit der Resistenztests, 5 Publikationen zur Reproduzierbarkeit der Testergebnisse und 17 Literaturstellen zur Vergleichbarkeit verschiedener Resistenztestverfahren eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden nach den beschriebenen Kriterien 20 Literaturstellen:

98,99,120,194,203,244,255,267,276,294,295,331,337,345,351,361,364,375,391,410

Tabelle A im Anhang 6 enthält die wichtigsten Daten der ein- und ausgeschlossenen Publikationen.

I C.5.1.2 Antiretrovirale Resistenzen

79 Literaturstellen zum Thema der Resistenzentwicklung wurden eingeschlossen:

6,7,19,23,24,36,43,60,62,64,67,69,70,72,81,95,96,102,111,112,122,123,127,135,138,141,145,152,165,170,177,180,190,192,196,197,200,207,211,222,224,225,227,229,230,235,236,240,257,261,272,275,283,291,296,302,304,307,315,316,319,321,332,335,347,354,376,381,383,387,390,406

Darunter waren 29 Journal Articles, 6 Reviews und 44 Abstracts. Ausgeschlossen wurden 45 Publikationen:

10,17,18,20,33,35,75,86,88,110,117,126,168,169,171,179,181,182,187,189,198,201,204,208,212,213,222,223,233,246,254,266,277,285,300,301,314,320,362,379,385,389,409

In Tabelle B (Anhang 6) werden die ein- und ausgeschlossenen Literaturstellen beschrieben.

I C.5.1.3 Effektivität antiretroviraler Therapien

Zum Themengebiet „Wirksamkeit antiretroviraler Therapien und Therapieversagen“ wurden 64 Publikationen berücksichtigt

9,21,27,41,45,46,59,71,73,76,77,83,84,90,93,94,101,109,118,128,131,133,137,143,149,150,156,157,159,164,185,193,199,209,210,232,234,239,248,252,263,264,278,282,290,312,324,327,329,340,346,349,353,356,357,368,370,380,400,401.

61 Literaturstellen wurden ausgeschlossen:

1,2,3,4,25,31,37,39,44,49,51,52,56,58,65,66,74,87,89,104,108,115,121,129,132,144,154,160,166,172,176,202,205,231,238,243,250,251,260,298,299,306,311,317,318,326,330,360,366,372,374,402,403,407,408,411.

Unter den eingeschlossenen Literaturstellen waren 43 Journal Articles, 1 Meta-Analyse, 2 Reviews, 2 Guidelines und 15 Abstracts. Die ein- und ausgeschlossenen Publikationen sind in Tabelle C (Anhang 6) beschrieben.

I C.5.1.4 Viruslast als Surrogatmarker

Hierzu wurden 23 Publikationen zum Themengebiet „Surrogatmarker“ für Therapieerfolg/-versagen eingeschlossen:

68,79,100,140,163,167,174,175,184,206,216-219,228,237,258,268,284,322,355,397,405

Darunter waren 19 Journal Articles, 1 Meta-Analyse und 3 Abstracts. Ausgeschlossen wurden 19 Literaturstellen:

26,40,78,97,125,130,161,183,186,215,226,253,297,305,323,325,328,339,404

Tabelle D im Anhang 6 beschreibt die ein- und ausgeschlossenen Literaturstellen.

I C.5.2 Antiretrovirale Resistenzen

I C.5.2.1 Prävalenz von Resistenz-assoziierten Mutationen bei therapie-naiven Patienten

Kasuistiken konnten die sexuelle Transmission resistenter HIV-Spezies von Patienten unter antiretroviraler Therapie auf andere Individuen demonstrieren.^{145,165}

Multizentrische Beobachtungsstudien in Spanien beschrieben die Prävalenz für RT-Genmutationen zwischen 10,9% und 17% und für P-Genmutationen zwischen 6% und 14,7%.^{122,123,127,177,321} In Italien ermittelten Corsi et al.⁶⁷ eine Prävalenz von 11,1% für RT-Resistenzmutationen, Le Monnier et al.¹⁹¹ berichteten für Frankreich eine Gesamtprävalenz für Resistenz-assoziierte Mutationen im RT- und P-Gen von 10,5% und Yerly et al.⁴⁰⁶ konnten für die Schweiz eine Prävalenz von 10% für Mutationen im RT-Gen und 4,3% im P-Gen zeigen.

Für Deutschland berichten Perrin et al.²⁷⁵ eine Prävalenz Resistenz-assoziiierter Mutationen gegen NRTI von 0%, gegen NNRTI von 9,6%, primäre Mutationen gegen PI von 4,3% und sekundäre Mutationen gegen PI von 41%. Miller et al.²²⁵ beschreiben in therapie-naiven Patienten eine phänotypische Resistenz-Prävalenz gegen NRTI unter 1% und gegen NNRTI zwischen 4% und 25%.

Unter den Resistenz-assoziierten Mutationen treten am häufigsten Mutationen am Kodon 41, 70, 184, 215, die mit einem Sensitivitätsverlust für die NRTI einhergehen (ZDV, 3TC, ddC, ddi) sowie Mutationen am Kodon 103, 181, die mit einer Resistenz gegen die meisten NNRTI verbunden sind, auf.^{275,321,381} Die häufigsten primären Mutationen im P-Gen werden am Kodon 82 und 90, assoziiert mit Resistenzen gegen Ritonavir, Saquinavir und Indinavir, beobachtet.

I C.5.2.2 Prävalenz Resistenz-assoziiierter Mutationen unter Therapieerfahrenen

Eine hohe Prävalenz antiretroviraler Resistenz-assoziiierter Mutationen zwischen 70% und 90% wurde in zahlreichen Studien bei mehrfach vortherapierten Patienten mit virologischem Therapieversagen festgestellt.^{43,123,200,201,203,227,283,381} Gomez-Cano et al.¹²³ zeigten eine Prävalenz Resistenz-assoziiierter Mutationen von 92% gegen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren unter RTI-vorbehandelten Patienten. In einer Kohorte mehrfach vortherapierter Patienten, die auf eine Salvage-Therapie umgestellt wurden, konnten Lorenzi et al.²⁰⁰ eine Prävalenz von 90% für RT- Mutationen, von 69% für primäre und 89% für sekundäre P-Genmutationen nachweisen.

Unter PI-erfahrenen Patienten zeigten Piketty et al.²⁸³ eine phänotypische Resistenz von insgesamt 81% gegen verschiedene Protease-Inhibitoren. Die häufigsten Resistenz-assoziierten Mutationen traten gegen Zidovudin und Lamivudin in der Gruppe der RTI und gegen Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir und Saquinavir in der Gruppe der PI auf.^{43,123,200,201,203,283}

I C.5.2.3 Entwicklungsrate antiretroviraler Resistenzen

Eine zunehmende Entwicklung von Resistenz-assoziierten Mutationen unter antiretroviraler Therapie in Abhängigkeit von der Therapiedauer konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden.^{38,192,240,257,273,296,303,332,337}

Perez-Elias et al.²⁷³ konnten in einer Studie mit einer Kohorte NRTI-vortherapierter Patienten zeigen, dass bei jeder neuen antiretroviralen Therapie, die einen PI und 2 NRTI enthielt, die Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen gegen NRTI und PI zunahm.

Montaner et al.²⁴⁰ berechneten 1993 eine kumulative Entwicklungsrate der in-vitro-Resistenz gegen Zidovudin (ZDV) von 64% (95% KI: 41-78%) nach 180 Wochen ZDV-Monotherapie. Nielsen et al.²⁵⁷ zeigten eine geno- und phänotypische Resistenzentwicklung gegen ZDV und ddl während 24-monatiger Mono- bzw. monatlich alternierender Therapie von 82% bzw. 73%. Leal et al.¹⁹² untersuchten 1996 in einer Kohorte HIV-infizierter Patienten unter ZDV-Therapie die Entwicklungsrate der Kodon 215-Mutation im RT-Gen und berechneten eine Kaplan-Meier-Probability für den HIV-Wildtyp von 0,82 (95% KI: 0,73-0,90) nach 24 Wochen, 0,70 (95% KI: 0,60-0,80) nach 48 Wochen und von 0,53 (95% KI: 0,41-0,66) nach 96 Wochen Therapie.

I C.5.2.4 Assoziation zwischen antiretroviraler Resistenz und Therapieversagen

In zahlreichen Studien konnte die Korrelation einer bestehenden Resistenz-assoziierten Mutation mit einem Anstieg der Viruslast und einer Reduktion der CD4-Zellzahl^{6,196,200,201,347} sowie eine Assoziation zwischen den bestehenden Resistenz-assoziierten Mutationen und dem Auftreten eines virologischen Therapieversagens^{69,81,135,190,200,201,227} gezeigt werden.

Lorenzi et al.²⁰⁰ beschrieben 1999 in einer Untersuchung der prognostischen Signifikanz Resistenz-assoziiierter Mutationen auf das virologische Outcome von Salvagetherapien eine Korrelation der Plasmaviruslast mit bereits bestehenden Resistenz-assoziierten Mutationen gegen PI von 0,62 ($p < 0,001$) sowie gegen RTI von 0,27 ($p = 0,004$). In der multivariaten Regression konnte die Anzahl der RT- und P-

Genmutationen als einziger unabhängiger Prädiktor für das virologische Outcome identifiziert werden.

Miller et al.²²⁷ untersuchten 1998 retrospektiv in einer Kohorte von Patienten unter ZDV+3TC-Therapie die Assoziation zwischen phänotypischer und genotypischer Resistenz gegen ZDV und 3TC und dem virologischen Therapie-Erfolg. In der multivariaten Analyse wurde für ein besseres virologisches Ansprechen auf die Therapie eine für Baselinefaktoren adjustierte relative Odds von 6,00 (95% KI:1,88-19,0; p=0,002) bei einer im IC₅₀-Wert um 1 log geringeren phänotypischen Resistenz und von 2,02 (95% KI: 1,21-3,35; p=0,006) bei einer um eine Resistenz-assoziierte Mutation geringeren Mutationsanzahl berechnet. Nach Adjustierung für genotypische Resistenz konnte die phänotypische Resistenz als einzig unabhängiger Prädiktor mit einer relativen Odds für ein virologisch besseres Outcome von 4,67 (95%KI 1,09-19,9; p=0,04) ermittelt werden.

Ferner wurde in einigen Studien die Assoziation zwischen bestehender antiretroviraler Resistenz und einem erhöhten Risiko für die Erkrankungsprogression zu einem AIDS Defining Event bzw. einem erhöhten Sterberisiko gezeigt.^{72,170,196,240}

So berichteten Montaner et al.²⁴⁰ ein relatives Risiko für die Erkrankungsprogression von 1,98 (95% KI:1,36-2,89) bei Resistenzentwicklung und Leriche-Guerin et al.¹⁹⁶ berechneten in der multivariaten Analyse eine Odds Ratio von 1,8 (p=0,0044) für die Progression zu einem ADE und von 3,7 (p=0,0849) für das Sterberisiko nach einer Mutation am Kodon 215 unter ZDV-Monotherapie. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass ein Großteil der klinischen Studien zur Untersuchung der Resistenzentwicklung unter antiretroviraler Therapie in der Zeit der Durchführung von Mono- und Dualtherapien durchgeführt wurden. Insbesondere zum Zusammenhang zwischen der Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen und der Progression zu AIDS bzw. des Sterberisikos liegen keine Daten von klinischen Studien mit Patienten unter HAART vor. Unter antiretroviraler Kombinationstherapie verläuft die Selektion Resistenz-assoziiierter Mutationen kumulativ. Einzelne Mutationen resultieren nicht zwangsläufig in einer phänotypischen Resistenz oder einem virologischen Therapieversagen. In der Gruppe der Protease-Inhibitoren erfolgt eine phänotypische Resistenzbildung erst nach Akkumulation von Kombinationen Resistenz-assoziiierter Mutationen im P-Gen. Anzahl und Kombinationen von Resistenz-assoziierten Mutationen haben einen Einfluss auf die Stärke der phänotypischen Resistenz. Unter antiretroviraler Kombinationstherapie ist deshalb die Auswirkung von Resistenz-assoziierten Mutationen auf das klinische Outcome des Patienten ein komplizierter Vorgang.

I C.5.3 Effektivität antiretroviraler Therapien

Die Verfügbarkeit zahlreicher neuer antiretroviraler Medikamente, insbesondere die Einführung der Substanzklasse der Protease-Inhibitoren, hat die antiretrovirale The-

rapie von Patienten seit 1995 grundlegend geändert. Während in früheren Jahren Monotherapien und Dualtherapien durchgeführt wurden, werden in den heutigen Therapierichtlinien kombinierte Dreifach- oder Mehrfachtherapien (sog. hochaktive antiretrovirale Therapie, HAART) als Standard empfohlen.^{1-3,45,84,118}

Antiretrovirale Kombinationstherapien führten in den letzten Jahren erstmals zu einer deutlichen Verzögerung der Erkrankungsprogression zum Vollbild AIDS und zu einer signifikanten Reduktion der AIDS-Mortalität.^{4,25,39,57,58,66,263,264,278} Zahlreiche klinische Studien zeigten eine hohe Effektivität antiretroviraler Kombinationstherapien hinsichtlich der Abnahme des Risikos einer Progression zu AIDS und der Sterbewahrscheinlichkeit für HIV-infizierte Patienten.^{9,25,27,37,83,93,94,279,370}

Eine vollständige HIV-Eradikation ist jedoch auch mit den heute zur Verfügung stehenden antiretroviralen Medikamenten nicht zu erreichen.^{104,115,164} Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass eine lebenslange antiretrovirale Therapie mit dem Ziel einer dauerhaften und möglichst vollständigen Suppression der Virusreplikation notwendig ist.

Bei einem relevanten Teil der HIV-infizierten Patienten gelingt jedoch eine Virus-Suppression unter die Nachweisgrenze der Viruslasttests gar nicht erst. Diverse klinische Studien erzielten eine Reduktion der Viruslast unter 500 Kopien/ml bei ca. 70 – 80% der HIV-infizierten Patienten.^{129,133,252,357} Außerhalb klinischer Studien dürfte eher eine geringere Erfolgsrate zu erwarten sein.

Mocroft et al.²³² untersuchten bei HIV-infizierten Patienten unter antiretroviraler Therapie mit einem Protease-Inhibitor Viruslast-Reduktion unter die Nachweisgrenze und Wiederanstieg der Viruslast. Nach 6 Monaten Therapie betrug die Kaplan-Meier-Schätzung für eine Viruslast unter 50 Kopien/ml 52,8% (95% KI: 45,2-56,6). Die Wahrscheinlichkeit für einen Wiederanstieg der Viruslast betrug 15,5% (95% KI: 8,2-22,8) nach 6 Monaten und 25% nach 9 Monaten.

Häufig kommt es nach initialer Virus-Suppression unter die Nachweisgrenze zu einem Wiederanstieg der Viruslast, welches als virologisches Therapieversagen bezeichnet wird. In diversen Studien konnte ein virologisches Versagen nach 12 Monaten antiretroviraler Kombinationstherapie bei 30 - 40% der HIV-infizierten Patienten gezeigt werden.^{329,357,368,400}

Temesgen et al.³⁶⁸ beschrieben ein virologisches Therapieversagen nach 12 Monaten Therapie bei 31% (95% KI: 16-46) der antiretroviral behandelten HIV-infizierten Patienten. Dabei war die Proportion unter den Therapienaiven 16% (95% KI: 0-33) und unter den Therapieerfahrenen 47% (95% KI: 25-69). Das relative Risiko für ein virologisches Therapieversagen wurde durch vorherige antiretrovirale Therapien signifikant erhöht (RR 3,9; 95% KI: 1,3-12,2; p=0,018). Wit et al.⁴⁰⁰ fanden nach 12 Monaten antiretroviraler Kombinationstherapie bei 40% der HIV-infizierten Patienten ein virologisches Versagen. Therapieerfahrene hatten im Vergleich zu Therapienaiven Patienten hierfür ein größeres Risiko (43% vs. 27%; p=0,02).

Das Risiko eines virologischen Therapieversagens ist bei vorbehandelten Patienten im Vergleich zu therapienaiven größer. Wirksamkeit und Wirkdauer von Folgeregimen nach Therapieversagen (Salvage-Therapien) sind geringer. Studien zeigten, dass zwischen 20% und 70% der therapieerfahrenen HIV-infizierten Patienten unter Salvage-Therapie eine Reduktion der Viruslast unter 500 Kopien/ml erzielen.^{76,131,187,210,280,282,346,401}

Phillips et al.²⁸⁰ untersuchten in einem multizentrischen, prospektiven RCT das virologische und klinische Outcome einer Zweittherapie mit Protease-Inhibitoren und berechneten für eine Viruslast-Reduktion unter 400 Kopien/ml eine Wahrscheinlichkeit von nur 32% nach 6 Monaten und von 46% nach 12 Monaten Therapie. Hall et al.¹³¹ beschrieben bei 56.5% der HIV-infizierten Patienten unter Salvage-Therapie mit Protease-Inhibitoren eine VL-Reduktion unter 400 Kopien/ml, während Deeks et al.⁷⁶ nach 6 Monaten Therapie nur bei 22% der HIV-infizierten Patienten unter Folgetherapie eine Viruslastsenkung unter die Nachweisgrenze von 500 Kopien/ml beobachteten.

Picketty et al.²⁸³ konnten einen Zusammenhang zwischen der phänotypischen Baseline-Resistenz gegen Saquinavir (SQV) und der geringeren Viruslastsenkung bei therapieerfahrenen Patienten unter einer Salvage-Therapie mit Ritonavir, Saquinavir und Efavirenz zeigen. Eine Viruslast-Reduktion unter die Nachweisgrenze konnte bei 71% aller Patienten erzielt werden. In Abwesenheit einer SQV-Resistenz war die Therapie signifikant erfolgreicher (84% vs. 50% mit Viruslast unter 500 Kopien/ml; $p=0,05$).

Shulman et al.³⁴⁶ zeigten in einer Studie mit NNRTI-naiven und NNRTI-erfahrenen HIV-infizierten Patienten unter einer Salvage-Therapie mit Efavirenz und Adefovir, dass nach 24 Wochen Therapie 67% der NNRTI-naiven, jedoch keiner der NNRTI-erfahrenen Patienten eine Viruslast unter 500 Kopien/ml erzielten. Kein Patient mit einer Mutation im RT-Gen, die mit einer Resistenz gegen NNRTI assoziiert ist, erreichte eine Viruslastsenkung unter 500 Kopien/ml. Diese Ergebnisse deuten auf das zentrale Problem der Resistenzentwicklung und die Konsequenz des Wirkungsverlustes von Folgetherapien hin.

I C.5.4 Viruslast als Surrogatmarker

Die HIV-Viruslast, gemessen an der Anzahl nachweisbarer HIV-RNA-Kopien pro Volumeneinheit Blutplasma, ist in den letzten Jahren zum bedeutendsten Parameter der Therapie-Effektivität und in klinischen Studien zum gebräuchlichsten Endpunkt geworden.

Zahlreiche Studien konnten einen engen Zusammenhang zwischen der Suppression der HIV-Replikation, gemessen an der Viruslast, und einer Verzögerung der Progres-

sion zum Vollbild AIDS, einer Rekonstitution des Immunsystems, gemessen an der CD4-Zellzahl, sowie einer niedrigeren Mortalität zeigen^{125,130,167,174,186,215-219,228,237,258,268,322,355,397,405}

Sowohl die Baseline-Viruslast als auch die Veränderung der Viruslast unter der anti-retroviralen Therapie konnten in diversen Studien als prognostischer Faktor für das klinische Outcome, d.h. Progression zum AIDS-Stadium und Mortalität, evaluiert werden.

Merigan et al.²¹⁹ berechneten für eine Baseline-Viruslast über 20000 K/ml ein relatives Risiko von 5,5 ($p=0,002$) und für eine CD4-Zahl unter $350 \cdot 10^6$ /l ein relatives Risiko von 2,2 ($p=0,042$) für eine Progression zu einem AIDS definierenden Ereignis (ADE). Pederson et al.²⁶⁸ evaluierten den prognostischen Wert der steady state Viruslast 6-24 Monate nach Serokonversion für das klinische Outcome. Sie ermittelten eine hoch signifikante Assoziation zwischen Viruslast, CD4-Zellzahl und einer Progression zu AIDS. Das relative Risiko für eine Progression zu AIDS betrug 2,4 (95% KI: 1,1-5,5) für eine geringe CD4-Zellzahl und 2,7 (95% KI:1,2-6,1) für eine hohe Viruslast.

Staszewski et al.³⁵⁵ beschrieben für eine Viruslast-Reduktion um 1 log/ml eine Reduktion der Erkrankungsprogression um 59%. Montaner et al.²³⁷ zeigten eine Reduktion in der klinischen Progression um 49% (HR 0,51; 95% KI: 0,30-0,73) bei einer Viruslast-Reduktion um 1 log/ml und um 51% (HR 0,49; 95% KI: 0,33-0,73) bei einem Anstieg der CD4-Zahl um $50 \cdot 10^6$ /l. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Viruslast und der CD4-Zellzahl ($r = -0,52$ $p < 0,001$) berechnet. Pederson et al.²⁶⁸ zeigten eine Korrelation zwischen CD4-Zahl und Viruslast von $r = -0,353$ ($P < 0,001$).

Diese Ergebnisse zeigen einen engen Zusammenhang zwischen der Virus-Suppression, gemessen an der Viruslast und der Rekonstitution des Immunsystems gemessen an der CD4-Zellzahl, sowie der Viruslastsenkung unter antiretroviraler Therapie und der Verminderung des Risikos für eine Progression zu AIDS. Vor diesem Hintergrund wird eine Viruslast-Reduktion um 1 log Kopien/ml während der ersten 4 Wochen einer antiretroviralen Therapie oder eine Viruslast-Reduktion unter die Nachweisgrenze der Viruslasttests innerhalb 6 Monate in aktuellen Therapie-Richtlinien als Therapieerfolg definiert.⁸⁴

O'Brien et al.²⁵⁸ zeigten bei HIV-infizierten Patienten unter einer Therapie mit Zidovudin, dass bei einem Wiederanstieg der Viruslast auf Baseline-Niveau innerhalb von 6 Monaten das relative Risiko für eine Progression zum AIDS-Stadium 4,28 betrug (95% KI: 1,59-11,6; $p=0,004$). Miller et al.²²⁸ untersuchten den prognostischen Wert der Viruslast in HIV-infizierten Patienten unter HAART und berechneten ein relatives Risiko für eine Progression zu AIDS von 1,9 bei einem Anstieg der Viruslast um 1 log und ein relatives Risiko für Tod von 1,69. Ein drei- bis sechsfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von opportunistischen Erkrankungen bei einer höheren Viruslast und

einen Anstieg des Risikos um 40%-50% bei einer Reduktion der CD4-Zellzahl um 50 Zellen/mm³ beschrieben Williams et al.³⁹⁷

Diese Ergebnisse zeigen eine deutliche Assoziation zwischen zunehmender Viruslast im Blutplasma (*virologisches* Therapieversagen) und dem *klinischen* Therapieversagen, gemessen an der Erkrankungsprogression.

I C.5.5 HIV-Resistenzbestimmungsverfahren

I C.5.5.1 Studien zur medizinische Wirksamkeit

Zur medizinischen Wirksamkeit von Resistenzbestimmungsverfahren wurden insgesamt 10 Literaturstellen identifiziert. Berücksichtigt wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zum Einsatz genotypischer Resistenztests vor Therapiewechsel bei mehrfach vortherapierten HIV-infizierten Patienten mit Therapieversagen. Beide Studien liegen als Journal Article vor. Die Studien haben relativ kurze Beobachtungszeiten und bemessen die Wirksamkeit anhand der Viruslastsenkung. Studien mit klinischen Outcomes (wie z.B. Progression zum AIDS-Stadium oder Mortalität liegen noch nicht vor und benötigten erheblich längeres Follow-up). In der folgenden Kurzbeschreibung werden die Fragestellung, Methodik, Ergebnisse und Schlussfolgerung der Autoren wiedergegeben.

Durant et al. 1999 ⁹¹: Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial; Lancet 1999, 353, 2195-2199.

VIRADAPT ist eine prospektive, offene, randomisierte, kontrollierte Studie mit dem Ziel der Evaluation der virologischen und immunologischen Wirksamkeit des Einsatzes genotypischer Resistenztests im Therapiemanagement.

HIV-infizierte Patienten mit vorherigem zum Teil mehrfachem Therapieversagen wurden, basierend auf ihrem individuellen genotypischen Resistenzprofil, in ihrer anti-retroviralen Therapie umgestellt (n=65). In der Kontrollgruppe (n=43) erfolgte die Therapieumstellung nach Standardrichtlinien. Endpoint der Studie ist die Änderung der Plasma-Viruslast. Zur Genotypisierung wurde die direkte Sequenzanalyse der Abschnitte des RT- und P-Gens durchgeführt.

Nach 3 Monaten Therapie wurde eine Viruslaständerung von -1,04 log Kopien/ml versus -0,46 log Kopien/ml in der Kontrollgruppe gemessen. Die mittlere Differenz betrug 0,58 log Kopien/ml (95% KI: 0,14-1,02; p=0,01). Bei 29% der HIV-infizierten Patienten in der Versuchsgruppe versus 14% in der Kontrollgruppe wurde eine Virus-

lastsenkung unter die Nachweisgrenze von 200 Kopien/ml erzielt ($p=0,017$). Nach 6 Monaten wurde eine Viruslaständerung von $-1,15$ log Kopien/ml versus $-0,67$ log Kopien/ml in der Kontrollgruppe gemessen. Die mittlere Differenz betrug $0,48$ log Kopien/ml (95% KI: $0,01-0,97$; $p=0,05$). Bei 32% der HIV-infizierten Patienten in der Versuchsgruppe versus 14% in der Kontrollgruppe wurde eine Viruslastsenkung unter die Nachweisgrenze von 200 Kopien/ml erzielt ($p=0,067$). Der Anteil der Patienten, die keine Viruslastsenkung nach Therapieumstellung erzielten, war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Versuchsgruppe (32% vs. 6%, $p=0,01$). Patienten, die bereits zwei oder mehr Therapieversagen erlitten hatten, hatten ein signifikant ($p=0,02$) schlechteres virologisches Outcome.

Die Autoren interpretieren die Ergebnisse als Evidenz für einen signifikanten Benefit durch die genotypische Resistenzbestimmung als Entscheidungshilfe zur Auswahl von Therapiealternativen in Hinblick auf das virologische Outcome. Die Möglichkeit eines Einsatzes genotypischer Resistenzbestimmung in der klinischen Praxis sei gegeben. Es wird jedoch empfohlen, weitere Studien durchzuführen, um optimale Indikationen des Einsatzes genotypischer Resistenztests generell und Langzeiteffekte der Strategie zu untersuchen.

Literatur Update:

Zur Viradapt-Studie wurden kürzlich Daten nach 48 Wochen Beobachtungszeit veröffentlicht⁵⁴. Hierbei blieb im Resistenztest-Arm der Studie der Anteil der Patienten, deren Viruslast bei Monat 6 unter der Nachweisgrenze lag, auch über die Weiterbeobachtungszeit nahezu konstant (31.3% bei Monat 9, 30% bei Monat 12). Ein direkter Vergleich zum Kontrollarm war nicht mehr möglich, da für diese Patienten nach Monat 6 die Genotypisierung freigegeben wurde. Bei 69% der Patienten in der Kontrollgruppe wurde daraufhin eine Genotypisierung vorgenommen und die Patienten entsprechend medikamentös umgestellt. Dies hatte zur Folge, dass der Anteil der Patienten mit Viruslasten unter der Nachweisgrenze von 14% bei Monat 6 auf 30,5% bei Monat 12 stieg.

Baxter et al. 1999 28,29: 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): F83-93.

Hier handelt es sich um eine multizentrische randomisierte Studie mit dem Ziel der Evaluation des klinischen Einsatzes genotypischer Resistenzbestimmung bei HIV-infizierten Patienten mit Therapieversagen unter einer Dreifachtherapie mit einem Protease-Inhibitor und zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

HIV-infizierte Patienten mit Therapieversagen unter Dreifach-Kombinationstherapie ($n=153$) wurden zwischen 7/1997 und 12/1998 rekrutiert, genotypisiert und anschlie-

ßend 1:1 randomisiert in zwei Gruppen unterteilt. Bei der Interventionsgruppe wurde den Klinikern ein genotypischer Resistenztest inklusive Experten-Interpretation mit Empfehlung zur Therapieumstellung zugeführt. Zur Genotypisierung wurde eine direkte Sequenzanalyse durchgeführt. Die Therapie in der Kontrollgruppe wurde von den Klinikern ohne diese Informationen umgestellt. Viruslast und CD4-Zellzahl wurden über 12 Wochen analysiert. Endpunkt war die Viruslaständerung ausgehend vom Therapiebeginn im Vergleich zu der gemittelten Viruslast nach 4 und 8 Wochen Therapie.

Die mittlere Reduktion der Viruslast nach 4-8 Wochen betrug $-1,14$ log Kopien/ml unter Genotypisierung versus $-0,65$ log Kopien/ml unter konventioneller Therapiewahl. Eine Viruslastsenkung unter 500 Kopien/ml nach 8 Wochen Therapie konnte bei 50% der HIV-infizierten Patienten mit Genotypisierung versus 23% unter konventioneller Therapiewahl erzielt werden ($p=0,002$). Die durchschnittliche Differenz der Viruslast in den beiden Gruppen betrug nach 12 Wochen Therapie $-0,39$ log Kopien/ml ($p=0,02$).

Die Autoren schlussfolgern hieraus hinsichtlich des virologischen Kurzzeiteffekts eine Überlegenheit der durch Resistenztest gestützten Therapiewahl im Vergleich zur konventionellen Therapiewahl.

In Tabelle 7 werden die wichtigsten Ergebnisse der beiden Studien dargestellt.

Tabelle 7. Studien zur medizinischen Wirksamkeit genotypischer Resistenzbestimmung.

| Quelle | Studien- typ | VL-Reduktion (log/ml) | | Differenz (log/ml) | p- Wert | VL unter Nachweis- grenze (%) | p- Wert | |
|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--|-------------------------|-------|
| | | Test | Kontrolle | | | | | |
| Durant et al. 1999 91 | Journal Article | RCT | 1,15 ^{*1} | 0,67 ^{*1} | 0,48 ^{*1} | 0,05 | 32 vs. 14 ^{*4} | 0,01 |
| Baxter et al. 2000 28 | Journal Article | RCT | 1,14 ^{*2} | 0,65 ^{*2} | 0,39 ^{*3} | 0,02 | 50 vs. 23 ^{*5} | 0,002 |

*¹ nach 6 Monaten Therapie

*² nach 4-8 Wochen Therapie

*³ nach 12 Wochen Therapie

*⁴ VL < 200 Kopien/ml

*⁵ VL < 500 Kopien/ml

In beiden Studien wurde durch Therapieumstellung mit Genotypisierung bei HIV-infizierten Patienten mit vorherigem Therapieversagen unter konventioneller anti-retroviraler Therapie eine Viruslastsenkung von ungefähr 1 log Kopien/ml erzielt, welches in derzeitigen Therapierichtlinien als Therapieerfolg gewertet wird. Ferner konnten beide Studien die Überlegenheit des Einsatzes genotypischer Resistenzbestimmungen vor einer Therapieumstellung bei HIV-infizierten Patienten mit Therapieversagen gegenüber der konventionellen Therapiewahl hinsichtlich der Senkung des

virologischen Surrogatmarkers signifikant nachweisen. Der Anteil der HIV-infizierten Patienten, die eine Viruslastsenkung unter die Nachweisgrenze des Viruslasttests erreichten, war in beiden Studien unter der Resistenztest-gestützten Therapie signifikant höher als in der Gruppe unter konventionell zusammengestellter Therapie. Obgleich nicht Gegenstand dieses Reports sollte erwähnt werden, dass in den Studien die Kombination von Resistenztests mit Messung der Medikamentenkonzentration im Plasma die Ergebnisse nochmals verbessern konnte. Dies könnte auf einen eigenständigen Nutzen der Plasmaspiegelbestimmung antiretroviraler Substanzen hinweisen.

Klinische Studien mit dem Einsatz phänotypischer Resistenzbestimmung zur Auswahl eines antiretroviralen Regimes bei Therapieversagen sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt als Journal Article nicht verfügbar (jüngst veröffentlichte erste Abstracts werden im Abschnitt „Literatur Update“ behandelt). Ferner konnten keine klinischen Studien zur Effektivität genotypischer oder phänotypischer Resistenzbestimmungsverfahren bei der Auswahl der initialen Therapie naiver HIV-infizierter Patienten gefunden werden.

Tural C et al., 2000³⁷⁸: 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. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Canada. Abstract 698.

Diese randomisierte klinische Studie untersucht mit einem 2 x 2-Design den Nutzen von genotypischen Resistenztests und von Beratung des Klinikers durch Resistenz-Experten getrennt, indem 326 Patienten mit virologischem Therapieversagen folgenden Gruppen zugeteilt wurden: 1) Genotypisierung plus Expertenberatung, 2) Genotypisierung ohne Expertenberatung, 3) Expertenberatung ohne Genotypisierung und 4) Standardvorgehensweise (Therapieumstellung durch Kliniker ohne Expertenberatung und ohne Resistenztest). Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze (400 Kopien/ml) nach 24 Wochen. Die Patienten in dieser Studie waren vergleichsweise stark vorbehandelt. Die Resultate der genotypischen Resistenzanalyse waren mit einer computerisierten Interpretation des Testergebnisses (RetrogramTM) versehen. In einer vorläufigen Intent-to-treat-Analyse von 274 Patienten lauteten die Ergebnisse: Gruppe 1: 69%; Gruppe 2: 46%; Gruppe 3: 49% und Gruppe 4: 36%. Die jeweiligen Unterschiede zwischen Gruppe 4 und den Gruppen 1-3 waren statistisch signifikant. Der Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 war nicht signifikant.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der genotypische Resistenztest der Standardversorgung überlegen ist. Zusätzliche Expertenberatung durch einen Virologen verbessert das Ergebnis ein weiteres Mal. Es fand sich keine Überlegenheit der Ge-

notypisierung ohne virologische Expertenberatung im Vergleich zu einer nur auf die Therapieanamnese gestützten Expertenberatung.

Cohen C et al. 2000⁵⁵: Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: Final analysis of a randomized trial (VIRA 3001). Antiviral Ther. 2000, 5 (Suppl.3): 67

Diese randomisierte klinische Studie untersuchte die Effektivität des phänotypischen Resistenztests gegenüber der Standardversorgung (Umstellung durch den Kliniker ohne Resistenztests) bei 221 Patienten mit dem ersten virologischen Versagen einer Proteasehemmer-haltigen Therapie. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze (400 Kopien/ml) nach 16 Wochen. Sekundärer Endpunkt war das Ausmaß der Viruslastsenkung (gemessen in Log-Stufen) nach 16 Wochen. Benutzt wurde ein kommerziell vertriebener phänotypischer Resistenztest (AntivirogramTM). In einer „Intent to treat“-Analyse, bei der fehlende Patientendaten als Versagen gewertet wurden, ergab sich ein Unterschied von 45% vs. 34% Patienten unter der Nachweisgrenze zugunsten des phänotypischen Resistenztests. Dies erreichte nicht ganz statistische Signifikanz ($p = 0.099$). In der „As Observed“-Analyse, in der nur die tatsächlich vorliegenden Daten einbezogen waren, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 59% vs. 42% zugunsten des Resistenztests ($p = 0.033$). Auch ergab sich für den sekundären Endpunkt ein signifikanter Unterschied: Bei den Patienten in der Resistenztest-Gruppe sank die Viruslast um $1,23 \log_{10}$ vs. $0.87 \log_{10}$ in der Kontrollgruppe ($p = 0.04$).

Die Ergebnisse zeigen einen Trend zur Überlegenheit der Phänotypisierung gegenüber der Standardversorgung, obgleich die „Intent to treat“-Auswertung des primären Endpunktes nicht ganz statistisch signifikante Ergebnisse zeigte.

Meynard JL et al., 2000²²¹: Impact of treatment guided by phenotypic or genotypic resistance test on the response to antiretroviral therapy (ART): A randomized trial (NARVAL, ARNS 008). Antiviral Therapy 2000: 5 (Suppl.3), 67-68

Die Narval-Studie verglich erstmalig genotypische und phänotypische Resistenztests simultan in einer Studie mit der Standardvorgehensweise. Hierzu wurden 541 Patienten mit virologischem Therapieversagen in eine von drei Gruppen randomisiert: 1) Therapieumstellung mit phänotypischem Resistenztest, 2) Therapieumstellung mit genotypischem Resistenztest, 3) Umstellung ohne Resistenztest durch den Kliniker. Der benutzte phänotypische Test war eine institutseigene Entwicklung. Die Ergebnisse beider Resistenztest-Methoden wurden mit Experteninterpretationen an die Kliniker weitergereicht. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten unter der Nachweisgrenze (200 Kopien/ml) nach 12 Wochen, weitere Endpunkte waren der Patientenanteil mit Viruslastreduktion um mehr als eine Log-Stufe und der Anteil unter der

Nachweisgrenze nach 24 Wochen, sowie nach 12 und 24 Wochen. Die Patienten waren stark vortherapiert mit im Median 7 zuvor eingesetzten Substanzen. Die Studie fand keine signifikanten Unterschiede zwischen der Standardversorgung und dem phänotypischen Resistenztest. Auch zwischen Standardversorgung und Genotypisierung fand sich für den primären Endpunkt kein signifikanter Unterschied. Der kombinierte Endpunkt (unter 200 Kopien/ml nach 12 und 24 Wochen) ergab einen signifikanten Vorteil für die Genotypisierung (29% vs. 17%, $p = 0.008$), für den Anteil unter 200 Kopien/ml allein nach 24 Wochen zeigte sich ein Trend zugunsten der Genotypisierung ($p = 0.85$).

Die Studie konnte somit keinen Vorteil des phänotypischen Resistenztests gegenüber der Standardversorgung demonstrieren. Für den genotypischen Resistenztest ergab sich eine Überlegenheit erst bei Einbeziehung einer längeren Beobachtungszeit von 24 Wochen.

I C.5.5.2 Qualität und Reproduzierbarkeit der Testergebnisse

I C.5.5.2.1 Genotypische Resistenztestverfahren

Der gegenwärtige Goldstandard genotypischer Resistenztestverfahren ist die direkte Sequenzanalyse der Genabschnitte für die Reverse-Transkriptase und die Protease, wobei simultan alle auftretenden Punktmutationen detektiert werden. Die Sensitivität der direkten Sequenzanalyse beträgt 96% bei einem Anteil von 30% mutierten HIV-Spezies in einer Mutanten-Wildtyp-Mixprobe (Mut/WT), sinkt jedoch mit abnehmendem Anteil mutierter HIV-Spezies und beträgt bei einem Anteil von 6% Mut/WT nur noch 62%.⁸⁰ Valide Sequenzierergebnisse sind somit an einen relativ hohen Anteil mutierter HIV-Spezies im Mut/WT-Mix gebunden. Minore HIV-Varianten können also relativ häufig nicht detektiert werden.

Genotypische Hybridisierungsverfahren detektieren minore HIV-Varianten bereits bei einem Anteil von 2-12% Mut/WT.^{92,113,139} Edelstein et al.⁹² geben bei einem Anteil von 5-12% mutierter HIV-Spezies in der Plasmaprobe eine Sensitivität von 97,9% an. Hybridisierungstests erzielten in Studien eine hohe Spezifität zwischen 98% und 100%.^{92,139}

Die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse der direkten Sequenzanalyse variiert je nach Genabschnitt und Anteil der HIV-Mutanten- und Wildtyp-Population in der Probe. Demeter et al.⁸⁰ und Shafer et al.³⁴³ geben eine generelle Reproduzierbarkeit zwischen 87% und 100% an. In der zweiten internationalen Evaluationsstudie zur Qualität genotypischer Resistenzbestimmung (ENVA-2), in der 5 verblindete Plasmaproben von 60 Laboratorien genotypisiert wurden, wurde eine hohe Reproduzierbarkeit von 94-100% für die Genotypisierung 100% reiner Wildtypisolate erzielt.³⁴¹

Reine Mutantenisolate wurden jedoch nur noch mit einer Reproduzierbarkeit von 66-71% analysiert. Plasmaproben mit einem 1:1-Anteil mutierter HIV- und Wildtyp-Spezies konnten mit einer nur relativ geringen Reproduzierbarkeit von 37-49% genotypisiert werden. Es wurde eine Varianz von 0,0-1,5% für die Testergebnisse der direkten Sequenzanalyse angegeben.^{80,386}

I C.5.5.2.2 Phänotypische Resistenztestverfahren

Zur Qualität und Reproduzierbarkeit phänotypischer Resistenztestverfahren wurden bisher keine großen internationalen oder nationalen Studien publiziert. Zellkultivierung und anschließender antiretroviraler Sensitivitätstest wurden bisher laborspezifisch nach der in dem Labor gebräuchlichen Prozedur durchgeführt.

Tabelle 8. Qualität und Reproduzierbarkeit verschiedener Resistenztestverfahren

| Genotypische Resistenzbestimmungsverfahren | | | | | | |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------|--|--|-------------|
| Quelle | Technik | Sensitivität (%) | Spezifität (%) | Reproduzierbarkeit (%) | Diskrepanz (%) | Varianz (%) |
| Demeter et al. 1998 ⁸⁰ | Sequenzanalyse | – | – | >99 (Laborisolate) | 0,29 (0,25-0,32) klinische Isolate | 0,0-1,48 |
| Schuurman et al. 1999* ³⁴¹ | Sequenzanalyse | – | – | 100%WT: 94 P-Gen 100 RT-Gen 100%Mut: 71 P-Gen 66 RT-Gen 1:1 Mut/WT-Mix: 49 P-Gen 37 RT-Gen | – | – |
| Shafer et al. 1996 ³⁴³ | Selektive Sequenzanalyse Kodon 215 | Mut/WT 96 30% 62 6% 29 0,6% | – | 87-100 78 RT-Gen 91 100% WT | – | – |

| Quelle | Technik | Sensitivität (%) | Spezifität (%) | Reproduzierbarkeit (%) | Diskordanz (%) | Varianz (fache IC ₅₀) |
|------------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------|------------------------|----------------|--|
| Vingerhoets et al. 1999* 386 | Genotypischer Test | – | – | – | – | 0,30 (± 0,19) Nukleotidsequenz 0,14 (± 0,11) Aminosäurenlevel |
| Edelstein et al. 1998 92 | Oligonucleotid Ligation Assay (OLA) | Mut/WT 97,9 5-12% | 97,9 | – | – | – |
| Fontaine et al. 1998 113 | Line Probe Assay (LiPA-HIV-1 RT) | Mut/WT 2-4% | – | – | – | – |
| Harzic et al. 1998* 139 | Hybridisierungstest RT 184,215 | Mut/WT 12,5% | 100 | – | – | – |

Phänotypische Resistenzbestimmungsverfahren

| | | | | | | |
|------------------------------|---------------------|----------------------|-----|--|-------------------------------|-----------|
| Haubrich et al. 1999* 142 | Pheno-Sense™ HIV | – | – | 78 – 100 PI 65 – 100 NRTI 88 NNRTI | 6-8 PI 5-9 NRTI 3 NNRTI | – |
| Hellmann et al. 1999* 147 | Pheno-Sense™ HIV | WT/Mut >90 10-20% | 100 | – | – | < 2,5 |
| Vingerhoets et al. 1999* 386 | Phänotypischer Test | – | – | – | – | 1,2 - 2,5 |

* Abstracts

Auf dem ICAAC-Kongress 1999 wurden jedoch zwei Beiträge zu dem seit kurzem kommerziell erhältlichen rekombinanten phänotypischen Test Pheno-Sense™ HIV vorgestellt.^{141,147}

Haubrich et al.¹⁴² untersuchten die Reproduzierbarkeit der phänotypischen Tester-

gebnisse an 32 Patienten unter gleichbleibender Therapie im zeitlichen Abstand von 30 Tagen. Die geschätzte Test/Re-Test-Reliabilität (Kappa-Statistik) betrug für PI-Resistenz 0,78-1,0 ($p < 0,0001$), für NRTI-Resistenz 0,65-1,0 ($p < 0,0003$) und für NNRTI-Resistenz 0,88 ($p < 0,0001$). 8 % der Ergebnisse für PI-, 9% für NRTI- und 3% für NNRTI-Resistenz waren unterschiedlich in den beiden Tests. Sechs Prozent der PI-, 5% der NRTI- und 3% der NNRTI-Resistenz-Grade waren in Hellmann et al.¹⁴⁷ beschreiben für PhenoSense™ HIV eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von über 90% bei einem Anteil von 10-20% mutierter HIV-Spezies im Mutanten-Wildtyp-Mix. Die Test-Varianz lag unter IC₅₀ 2,5-fach. Tabelle 8. gibt eine Übersicht der Qualität und Reproduzierbarkeit verschiedener Resistenztestverfahren.

Zusammenfassend werden noch deutliche Mängel in Bezug auf Sensitivität der Erfassung minorer Virusvarianten und der Reproduzierbarkeit genotypischer Testergebnisse insbesondere bei Mutanten-Wildtyp-Mixturen angegeben. Studien zur Qualität und Reproduzierbarkeit phänotypischer Resistenztests wurden bisher nicht durchgeführt. Ferner liegt bisher keine Standardisierung der Durchführung genotypischer und phänotypischer Resistenzbestimmung vor.

I C.5.5.3 Vergleichbarkeit

I C.5.5.3.1 Vergleichbarkeit verschiedener genotypischer Resistenzverfahren

In zahlreichen Studien^{38,53,82,92,136,293,336,365,399} wurde die Vergleichbarkeit genotypischer Hybridisierungsverfahren mit der direkten Sequenzanalyse untersucht (Tabelle 9.).

Der genotypische Hybridisierungstest LiPA HIV RT detektiert Mutationen im Gensequenzabschnitt für die Reverse-Transkriptase. In Studien wurden zwischen 80% und 96% interpretierbare Ergebnisse mit diesem Test erzielt.^{82,293,336} Die Testergebnisse sind jedoch Kodon-spezifisch variabel. Besonders häufig treten Probleme für das Kodon 41 auf. Interpretierbare Ergebnisse variieren hier zwischen 59% und 81%. Im Vergleich mit der direkten Sequenzanalyse erzielte LiPA HIV RT zwischen 52% und 100% identische Ergebnisse. Diskordante Ergebnisse waren oft auf Hybridisierungsschwierigkeiten insbesondere am Kodon 41 durch den natürlichen Polymorphismus in der Gensequenz des Virus zurückzuführen.

LiPA HIV PI, ein neuer Hybridisierungstest zur Detektion von Resistenz-assoziierten Mutationen im P-Genabschnitt, erzielte im Vergleich mit der direkten Sequenzanalyse 92% identische Ergebnisse.³⁸ Die Fehlerrate des Tests betrug 8,4%.

Tabelle 9. Vergleichbarkeit verschiedener genotypischer Resistenztestverfahren

| Quelle | Technik | Interpretierbare Ergebnisse (%) | Fehlerrate (%) | Konkordanz (%) | Diskordanz [%] |
|-----------------------------------|--|---|----------------|-------------------------------------|----------------|
| Descamps et al. 1998 82 | LiPA HIV-1 RT versus Sequenzanalyse | 91,5 Kodon 41 (81) Kodon 69, 70 (86) | – | 83-98 | 8,6 |
| Puchhammer-Stöckl et al. 1999 293 | LiPA HIV-1 RT versus Sequenzanalyse | 90-95 Kodon 41 (75) | – | – | – |
| Schmit et al. 1998 336 | LiPA HIV-1 RT versus Sequenzanalyse | 80-96 | – | 74-100 | – |
| Tamalet et al. 1999* 365 | LiPA HIV-1 RT versus Sequenzanalyse | Kodon 41 (59) Kodon 184 (85) Kodon 215 (70) | – | 52- 85 | – |
| Wilson et al. 1999* 399 | LiPA HIV-1 RT versus Sequenzanalyse | – | – | 81 | – |
| Clarke et al. 1999* 53 | LiPA HIV-1 RT versus Point Mutation Assay | 97,8 | – | – | 1,9 |
| Briones et al. 1999* 38 | LiPA HIV-1 PI versus Sequenzanalyse | – | 8,4 | 92 | – |
| Edelstein et al. 1998 92 | OLA versus Sequenzanalyse | – | 2,1 | – | – |
| Harris et al. 1999* 136 | Affymetrix GeneChip versus Sequenzanalyse | – | – | 94,2 Subtyp B (97,4) C (93,1) | – |
| Wilson et al. 1999* 399 | Affymetrix GeneChip versus Sequenzanalyse | – | – | 73 (P-Gen) 84 (RT-Gen) | – |
| Schmit et al. 1998 336 | Selektive Sequenzanalyse versus Sequenzanalyse | – | 14 | 83,3 | – |

*Abstracts

Der Hybridisierungstest Affymetrix GeneChip Assay, der Resistenz-assoziierte Mutationen im RT- und P-Genabschnitt simultan detektiert, erzielte in Vergleichbarkeitsstudien mit der direkten Sequenzanalyse zwischen 73% und 94% identische Ergebnisse. 136,399

Die selektive Sequenzanalyse, die selektiv spezifische Kodonbereiche auf Resistenz-assoziierte Mutationen analysiert, erzielte in einer Studie im Vergleich zur vollständigen direkten Sequenzierung 83% identische Ergebnisse. 336

Gemessen an dem gegenwärtigen Goldstandard der genotypischen Resistenzbestimmungsverfahren weist keines der alternativen Testverfahren eine eindeutige Überlegenheit auf. Probleme in der Hybridisierungstechnik machen sich als nicht interpretierbare und unstimmmige Testergebnisse bemerkbar.

I C 5.5.3.2 Vergleichbarkeit verschiedener phänotypischer Resistenzverfahren

Es wurden zwei publizierte Studien zur Vergleichbarkeit rekombinanter phänotypischer non-culture-based Resistenztestverfahren mit herkömmlichen culture-based Testverfahren gefunden (Tabelle 10.). In beiden Studien konnte eine signifikant hohe Korrelation ($r = 0,8-0,97$) zwischen den beiden phänotypischen Resistenztestverfahren festgestellt werden.^{151,384}

Tabelle 10. Vergleichbarkeit verschiedener phänotypischer Resistenztestverfahren

| Quelle | Technik | Korrelation (r) | Fehlerrate (%) | Konkordanz (%) | Diskordanz (%) |
|--|--|--------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Hertogs et al. 1998 ¹⁵¹ | Rekombinanter phänotypischer Test vs. Culture-based Test | 0,8 ($p < 0,00001$) | – | – | – |
| Vazquez-Rosales et al. 1999 ³⁸⁴ | Non-culture-based phänotypischer Test vs. Culture-based Test | 0,97 ($p < 0,001$) | – | – | – |

I C.5.5.3.3 Vergleichbarkeit phänotypischer und genotypischer Resistenzverfahren

In allen aufgeführten Studien zur Vergleichbarkeit phänotypischer und genotypischer Resistenztestverfahren (Tabelle 11) wird eine hohe Übereinstimmung phänotypischer mit genotypischen Testergebnissen gezeigt.^{148,367,384,386} Tedder et al.³⁶⁷ berechneten eine Korrelation (Spearman) von 0,85 für die Vergleichbarkeit phänotypischer Resistenz mit dem Auftreten Resistenz-assoziiertes Mutationen. Vingerhoets et al.³⁸⁶ berichteten eine Übereinstimmung phänotypischer Resistenztestergebnisse mit genotypischen von 98,1%.

Zusammenfassend gehen aus den vorliegenden Studien zur Vergleichbarkeit und Qualität der verschiedenen Technologien zur antiretroviralen Resistenzbestimmung für alle derzeit verfügbaren genotypischen und phänotypischen Testverfahren Defizite und Limitierungen hervor. Keine der Technologien zeigt sich qualitativ den anderen als eindeutig überlegen. Genotypische und phänotypische Resistenztestverfahren geben zumeist vergleichbare Testergebnisse. Standardisierte Richtlinien zur

Durchführung genotypischer und phänotypischer Resistenztests liegen bisher nicht vor.

Tabelle 11: Vergleichbarkeit phänotypischer und genotypischen Testergebnisse

| Quelle | Technik | Korrelation (r) | Konkordanz (%) | Diskordanz (%) |
|---------------------------------|--|---|-----------------------------|----------------|
| Tedder et al. 1998 367 | Culture-based phänotypischer Test vs. Point Mutation Assay | 0,85 gewichteter Resistenz-Score 0,59 Kodon 41 0,70 Kodon 67 0,73 Kodon 70 0,62 Kodon 215 0,50 Kodon 219 | – | – |
| Vazquez-Rosales et al. 1999 384 | Non-culture-based phänotypischer Test vs. Hybridisierungs-Assay RT-Kodon 181 | Gute Korrelation des relativen Anteils an Mutationen am Kodon 181 und phänotypischer Resistenz IC ₅₀ | – | – |
| Heneine et al. 1998 148 | Non-culture based phänotypischer Test vs. Sequenzanalyse | – | 88,9 3TC 100,0 NVP | – |
| Vingerhoets et al. 1999* 386 | Phänotypischer Test vs. Genotypischer Test | – | 98,1 | – |

* Abstracts

I C5.5.4 Expertenmeinungen und Empfehlungen

In diversen Publikationen (Tabelle 12) nehmen wissenschaftliche Experten Stellung zur Bedeutung und Indikation des Einsatzes genotypischer und phänotypischer Resistenzbestimmung im klinischen Therapiemanagement. 22,155,247,292,313

Die Notwendigkeit einer Intervention gegen die zunehmende Bedrohung durch eine steigende Resistenzentwicklung gegen antiretrovirale Medikamente wird in allen Publikationen hervorgehoben. Sowohl genotypische als auch phänotypische Resistenzbestimmungsverfahren sind nach Expertenmeinungen geeignet, antiretrovirale Resistenzen aufzudecken. Ihre Wirksamkeit hinsichtlich eines höheren Therapieerfolgs durch Therapieoptimierung und Vermeidung weiterer Resistenzbildung wird von Experten vor dem Hintergrund des gegenwärtigen Technologiestands der Resistenztests jedoch kontrovers diskutiert. Ferner werden unterschiedliche Empfehlungen hinsichtlich der Indikation der Durchführung von Resistenzbestimmungen gegeben.

Der erste von der International-AIDS-Society-USA in Auftrag gegebene Konsensus zu genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmungsmethoden und ihren

Einsatz in der klinischen Praxis wurde 1998 von Hirsch et al.¹⁵⁵ publiziert. Dreizehn Experten diskutierten im Zeitraum von Oktober 1997 bis April 1998 die bis dato publizierten Daten, Reports und Kongressbeiträge, sowie Expertenmeinungen, Ergebnisse aus klinischen Studien und Daten von Testherstellern und bildeten einen gemeinsamen Konsensbeitrag. Aufgrund deutlicher Limitationen und Defiziten der Technologien, sowie der zu diesem Zeitpunkt noch fehlenden Daten aus Studien zur Validität und Wirksamkeit der Resistenztestverfahren (VIRADAPT-Studie) wurde keine Empfehlung für den Einsatz von Resistenzbestimmungsverfahren im klinischen Therapiemanagement gegeben. Der mögliche Nutzen genotypischer und phänotypischer Tests im individuellen Patienten-Management wurde zwar angezeigt, die dringende Notwendigkeit einer Validierung und Standardisierung der Tests sowie einer klaren Definition ihrer klinischen Indikation jedoch vor einem klinischen Einsatz eingefordert.

In einem deutschen Konsens zur HIV-Resistenzbestimmung 1998¹⁰³, der im Rahmen eines Workshops zur „Bedeutung der Resistenzbestimmung für die antiretrovirale Therapie“ von den 7 Vortragenden Experten erarbeitet wurde, wurde der Einsatz von Resistenzbestimmungen für indiziert gehalten, wenn 1) die Viruslast unter antiretroviraler Therapie zunächst unter der Nachweisgrenze abfällt, es im folgenden jedoch zu einem Wiederanstieg kommt, 2) die Viruslast unter antiretroviraler Therapie nicht signifikant abfällt, 3) ein Verdacht auf eine HIV-Infektion mit primärresistenten Viren besteht. Eine regelhafte Resistenztestung vor initialer Therapie wurde nicht befürwortet.

Erste Daten zur Prädiktion von Therapieversagen durch die Detektion von Resistenzassoziierten Mutationen^{153,338,363} sowie erste Ergebnisse von Studien zur Wirksamkeit genotypischer Resistenzbestimmung vor Therapieumstellung bei mehrfach vorthera-pierten HIV-infizierten Patienten mit Therapieversagen^{91,256} haben dazu beigetragen, dass in jüngster Zeit häufiger Empfehlungen für einen Einsatz von HIV-Resistenztestverfahren gegeben werden. In der neuesten Deutsch-Österreichischen Richtlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion⁸⁴ (Stand Juni 1999) wird die Durchführung von HIV-Resistenzbestimmungen 1) vor einem notwendigen Therapiewechsel aufgrund von Therapieversagen und 2) bei Verdacht auf eine HIV-Infektion mit einem primär resistenten Virus empfohlen. Rodriguez-Rosado et al.³¹³ schreiben, dass erst die HIV-Resistenzbestimmung zusammen mit Informationen zur Viruslast und CD4-Zellstatus für den Kliniker ein vollständiges Bild für eine Prognose und zur Wahl einer optimaler Therapiestrategie gibt und dass ein weitverbreiteter Einsatz der Resistenztests in der klinischen Praxis in näherer Zukunft absehbar und wünschenswert ist.

Tabelle 12. Reviews und Konsensbeiträge zu Resistenzbestimmungsverfahren

| Quelle | Typ | Fragestellung | Technik | Ergebnisse |
|---|--------------------|--|---|---|
| Ballard et al. ²² 1998 | Review | Review der verschiedenen Technologien der Resistenzbestimmung, ihre Vor- und Nachteile, Limitationen und Probleme sowie den möglichen Einsatz in der klinischen Praxis | Konsens der derzeitig publizierten Studien. | Genotypische Resistenztests könnten in Zukunft eine Rolle in der klinischen Praxis spielen: <ul style="list-style-type: none"> • Therapiemanagement naiver Patienten • Therapiemanagement bei Therapieversagen • Therapiemanagement vertikal infizierter Kinder Evidenz des Prädiktionswerts sollte untersucht werden. |
| Deutsche und Österreichische AIDS-Gesellschaft ⁸⁴ 1999 | Therapie-Guideline | Deutsch-Österreichische Richtlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion | Konsens der AIDS-Gesellschaften zu neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen in HIV-Therapie. | Die Durchführung von HIV-Resistenzbestimmungen wird 1) vor einem notwendigen Therapiewechsel aufgrund von Therapieversagen und 2) bei Verdacht auf eine HIV-Infektion mit einem primär resistenten Virus empfohlen. |
| Hirsch et al. 155 1998 | Review; Konsens | Review des derzeitigen Entwicklungsstands der genotypischen und phänotypischen Technologien und Diskussion ihres Einsatzes in der klinischen Praxis. | Die International AIDS Society-USA beauftragten 13 Experten, einen Konsensus zum Thema Resistenzbestimmungsmethoden und ihrem Einsatz in der klinischen Praxis im Zeitraum Okt. 1997 bis April 1998 zu erarbeiten. Publierte Daten, Reports und Kongressbeiträge sowie Expertenmeinungen, Ergebnisse aus klinischen Studien und Daten von Testherstellern bildeten die Basis. | Es werden verschiedene Technologien, ihre Vor- und Nachteile, Limitationen und Probleme diskutiert. Indikationen des möglichen Einsatzes von Resistenztests werden aufgezeigt. Konsens: Genotypische und phänotypische Tests können zwar nützlich im individuellen Patienten-Management sein. Es bedarf jedoch noch einer Validierung, Standardisierung der Tests und einer klaren Definition ihres klinischen Einsatzes. |

| Quelle | Typ | Fragestellung | Technik | Ergebnisse |
|---|-------------------|---|---|--|
| Moyle ²⁴⁷ 1997 | Review | Review der derzeitigen Kenntnisse über Resistenzentwicklung, Resistenzbestimmungsmethoden und ihren Einsatz in der klinischen Praxis. | Konsens der zu der Zeit publizierten Studien und Kongressbeiträge. | Angaben der Resistenzmutationen, die mit LiPA detektiert werden können. Aspekte, die bei der Interpretation von genotypischen Resistenzmustern zu berücksichtigen sind. Einige Limitationen der Resistenztests werden aufgezeigt. |
| Puchhammer-Stöckl ²⁹² 1998 | Review | Review der verschiedenen Technologien und Diskussion ihrer Vor- und Nachteile. | Konsens aus Publikationen. | Beschreibung der verschiedenen Technologien. Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile. Indikation des Einsatzes der Resistenztests in der Praxis. |
| Rodriguez-Rosado et al. ³¹³ 1999 | Review | Review genotypischer und phänotypischer Resistenztests und ihren klinischen Einsatz. | Konsens aus Publikationen und Kongressbeiträgen. | Angaben zur Resistenzentwicklung, Interaktion von Mutationen. Kurze Beschreibung der Technologien und Diskussion der Wirksamkeit und Indikation ihres Einsatzes in der klinischen Praxis. |
| Fenner et al. ¹⁰³ 1998 | Review Konsens | Review genotypischer und phänotypischer Resistenztests und ihres klinischen Einsatzes. | Konsens zur Indikation der HIV-Resistenzbestimmung durch 7 Experten im Rahmen des Workshops „Bedeutung der Resistenzbestimmung für die antiretrovirale Therapie“. | Resistenztests sind indiziert: 1) wenn VL unter ART zunächst unter Nachweisgrenze abfällt und nachfolgend wieder ansteigt, 2) wenn VL unter ART nicht signifikant abfällt, 3) bei Verdacht auf HIV-Infektion mit primär-resistenten Viren. Regelmäßige Resistenztestung vor Ersttherapie wird nicht empfohlen. |

Literatur Update

Nach Abschluss der Literaturrecherche und während der Bearbeitung dieses Technology Assessments wurde eine Empfehlung europäischer Resistenz-Experten unter deutscher Beteiligung veröffentlicht zum Einsatz von Resistenztests in der Versorgung von HIV-infizierten Patienten, deren wesentliche Punkte hier angefügt werden sollen.

The EuroGuidelines Group for HIV Resistance, 2001³⁶⁹: 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

Diese Expertengruppe rekrutiert sich aus europäischen Virologen, akademisch tätigen Klinikern, Wissenschaftlern aus dem industriellen Sektor und Patientenvertretern. Die Richtlinien gliedern sich in zwei große Teile. Der erste äußert Empfehlungen und Einschätzungen zum Einsatz der Tests bei verschiedenen Patientengruppen bzw. in verschiedenen klinischen Situationen. Der zweite Teil formuliert Empfehlungen für labormethodische Vorgehensweisen.

Die Stellungnahmen zum Einsatz der Tests werden jeweils ergänzt um Einschätzungen der Stärke der Evidenz, die ihnen zugrunde liegt (Ränge A-C, A= stärkste Evidenz) und zur Stärke der Empfehlung (Ränge 1-3, 1= stärkste Empfehlung). Hierbei werden die Ränge aber nicht näher definiert. Bei vier Indikationen spricht die Expertengruppe die dringliche Empfehlung zur Resistenztestung aus (Rang 1):

- Vorbehandelte Patienten, bei denen eine Therapieumstellung aufgrund von virologischem Versagen geplant ist
- Therapienaive Patienten mit frischer Infektion in einem Gebiet mit hoher Transmissionsrate oder bei dem Verdacht, das übertragene Virus stamme von einem antiretroviral behandelten Patienten
- Postexpositionsprophylaxe, wenn eine Blutprobe des Indexpatienten (d.h. Patient, durch dessen Körperflüssigkeit die Exposition verursacht wurde) verfügbar ist
- Schwangere HIV-positive Patientinnen mit messbarer Viruslast

Nur für ersteren Fall aber vergibt die Expertengruppe die höchste Evidenzstufe (Rang A), da nur für diese Indikation prospektive klinische Studien vorliegen. Die beiden letztgenannten Indikationen kommen in der deutschen Praxis deutlich seltener vor als die zuerst genannte. Für andere Zielgruppen werden Resistenztests weniger stark und nur unter speziellen Voraussetzungen empfohlen.

Im labormethodischen Teil bezieht die Expertengruppe die Position, dass es zur Zeit keine klare Präferenz für eine bestimmte Resistenztest-Methode gebe. Sie äußert, dass die Wahl der Methode abhängig von der zeitlichen Dringlichkeit, die Resultate zu erhalten, von den Kosten, der erwarteten Komplexität der Resistenz und der vorliegenden Expertise. Es wird die Wichtigkeit systematischer Qualitätssicherungsmaßnahmen in den Labors betont, ebenso wie die Kooperation von Virologe und Kliniker bei der Interpretation der Ergebnisse.

I C.5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zahlreiche klinische Studien zeigten eine hohe Effektivität antiretroviraler Kombinationstherapien hinsichtlich der Abnahme des Risikos einer Progression zu AIDS und der Sterbewahrscheinlichkeit für HIV-infizierte Patienten. Eine vollständige HIV-Eradikation ist jedoch auch mit den heute zur Verfügung stehenden antiretroviralen Medikamenten nicht zu erreichen. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass eine lebenslange antiretrovirale Therapie mit dem Ziel einer dauerhaften und möglichst vollständigen Suppression der Virusreplikation notwendig ist. Aus diesem Grunde gewinnen antiretrovirale Resistenzen erhebliche Bedeutung.

Die systematische Literaturrecherche hat gezeigt, dass bei Therapienaiven bereits nennenswerte Prävalenzen antiretroviraler Resistenzen vorliegen, jedoch insbesondere hohe Prävalenzen bei Therapieerfahrenen vorliegen. Die Therapieresistenzen nehmen darüber hinaus kontinuierlich zu. In zahlreichen Studien konnte die Korrelation einer bestehenden Resistenz-assoziierten Mutation mit einem Anstieg der Viruslast und einer Reduktion der CD4-Zellzahl sowie eine Assoziation zwischen den bestehenden Resistenz-assoziierten Mutationen und dem Auftreten eines virologischen Therapieversagens gezeigt werden.

Die HIV-Viruslast, gemessen an der Anzahl nachweisbarer HIV-RNA-Kopien pro Volumeneinheit Blutplasma, ist in den letzten Jahren zum bedeutendsten Parameter der Therapie-Effektivität und in klinischen Studien zum gebräuchlichsten Endpunkt geworden. Zahlreiche Studien konnten einen engen Zusammenhang zwischen der Suppression der HIV-Replikation gemessen an der Viruslast und einer Verzögerung der Progression zum Vollbild AIDS, einer Rekonstitution des Immunsystems gemessen an der CD4-Zellzahl sowie einer niedrigeren Mortalität zeigen.

Vor diesem Hintergrund gewinnen HIV-Resistenzbestimmungsverfahren erhebliche Bedeutung. Die ausgewerteten Studien berichteten weit überwiegend sowohl für Resistenzbestimmungsverfahren eine Überlegenheit gegenüber der traditionellen Therapie insbesondere bei Therapieerfahrenen, wobei Langfrist-Outcomes aufgrund der Kürze des Erfahrungszeitraumes fehlen und das Ergebnis für das genotypische Verfahren deutlicher als für das phänotypische Verfahren war.

I C.6 Diskussion

I C.6.1 Diskussion der Methodik

I C.6.1.1 Literaturrecherche und -auswahl

Die Technologie ist relativ neu und noch nicht in die Routineversorgung integriert, auch ist die Zahl der in Form von Journal Articles publizierten Studien noch begrenzt. Es wurde daher Wert auf eine breite Literaturrecherche gelegt. Bewusst wurde auf eine zeitliche Eingrenzung bei der Literaturrecherche verzichtet. Neben der für HTA-Berichte üblichen Vorgehensweise der Literatursuche in relevanten Datenbanken wurde wegen der rasch fortschreitenden Forschung im Bereich der HIV-Resistenztests der Recherche im Internet und den großen Wissenschaftskongressen im HIV-Bereich besondere Bedeutung beigemessen. Es wurden die Datenbanken dieser medizinischen Fachtagungen, die überwiegend im Internet zur Verfügung standen, herangezogen. Ferner wurden Internetseiten gesundheitspolitischer Einrichtungen im In- und Ausland, wissenschaftlicher Arbeitsgruppen, Anbietern von Pharmaka und diagnostischen Technologien sowie Patientenorganisationen gesichtet. Es wurden e-mail-Services zur Aktualisierung neu publizierter Literatur und stattgefundenen fachlicher Tagungen in Anspruch genommen. Weiterhin wurden Experten kontaktiert und zu laufenden Forschungsprojekten und nicht veröffentlichten Ergebnissen befragt.

Hierdurch sollte ein möglichst vollständiges Auffinden relevanter Literaturstellen und Informationen zu HIV-Resistenzbestimmungsverfahren gewährleistet sein. Da in keiner Publikation bislang eine systematische Recherche dokumentiert wurde, ist jedoch ein Abgleich mit den Ergebnissen einer unabhängigen Literaturrecherche nicht möglich.

Eine potentielle Fehlerquelle der Literaturrecherche lag in der Beschränkung auf englisch- und deutschsprachige Publikationen. Obwohl die meisten wissenschaftlichen Publikationen, insbesondere große randomisierte klinische Studien, in englischer Sprache publiziert werden, können kleinere Beobachtungsstudien hierdurch unberücksichtigt geblieben sein. Insgesamt sind die Auswirkungen dieser Fehlerquelle jedoch als gering einzustufen, da alle relevanten Publikationen, die in den berücksichtigten Reviews zitiert wurden, auch in unserer systematischen Literaturrecherche aufgefunden worden waren.

Die Literatursuche erfolgte im ersten Schritt durch Sichtung der Titel und Abstracts auf relevante Publikationen durch zwei Gutachter. Ein- und Ausschluss der Literatur erfolgte nach a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem zweiten Schritt wurden die verbliebenen 349 Literaturstellen parallel von einem klinischen und einem biologischen Gutachter gelesen und relevante Ergebnis-Parameter extrahiert. Bei divergierenden Ergebnissen wurde ein Konsens gebildet. Dieses Verfahren gewährleistete eine bestmögliche objektive Beurteilung der Publikationen.

Zur Bewertung der Qualität der berücksichtigten Publikationen zu HIV-Resistenzbestimmungsverfahren wurden vorgegebene, standardisierte Checklisten herangezogen, die jedoch teilweise nicht für die Technologie und die Art der durchgeführten Studien geeignet waren. So konnten Teile der Checkliste für diagnostische Studien nicht zur Anwendung kommen, da es sich bei HIV-Resistenztests nicht um dichotome Tests handelt, deren Qualitäten in Sensitivität oder Spezifität erfassbar wäre. Vielmehr untersucht jeder Test das mögliche Vorliegen einer Fülle verschiedener Resistenzen, die überdies quantitativ unterschiedlich ausgeprägt sein können. Auch ist die Wahrscheinlichkeit des Aufdeckens von Resistenzen von der quantitativen Zusammensetzung der Viruspopulation aus resistenten und nicht resistenten Quasispezies abhängig. Das Vorliegen „leerer Zellen“ in den Checklisten reflektiert daher weniger die mangelnde Qualität der Studien, sondern vielmehr die eingeschränkte Anwendbarkeit einiger Kriterien in den Checklisten auf die hier untersuchte Technologie. Es mussten keine Studien zu Resistenztests aufgrund methodischer Mängel vom Review ausgeschlossen werden, wohl aber aufgrund fehlender inhaltlicher Übereinstimmung mit den formulierten Fragestellungen bzw. fehlender quantitativer Parameter.

Da nach Abschluss der systematischen Recherche und während der Bearbeitung des Reports weitere Publikationen erschienen, die unmittelbaren Bezug zum Fokus dieses Technology Assessments hatten, wurden diese in den jeweiligen Kapiteln unter der Überschrift „Literatur Update“ aufgeführt. Aus Gründen der Praktikabilität und der Übersichtlichkeit wurden diese Anhänge beschränkt auf prospektive klinische Studien zur Effektivität der Resistenztests und für Deutschland gültige Praxisrichtlinien von Expertengruppen.

I C.6.1.2 Vorgehensweise

Das rasche Fortschreiten wissenschaftlicher Erkenntnisse in der HIV-Forschung bedingte bei der Erstellung dieses HTA-Berichts das Einbeziehen von Informationen aus verschiedenen Teilbereichen der HIV-Forschung. Fokus der Technologiebewertung waren Qualität und Effektivität der Resistenztests. Um aber die tatsächliche medizinische Wertigkeit des Einsatzes dieser Tests adäquat bewerten zu können, mussten folgende Kontextinformationen zusammengestellt werden:

Antiretrovirale Resistenzen

Die Häufigkeit und die Konsequenzen von Resistenzen des Human Immunodeficiency Virus gegen antiretrovirale Medikamente musste abgeschätzt werden, um beurteilen zu können, wie schwerwiegend das Resistenzproblem für die HIV-Therapie ist und ob die Einführung der Tests von daher gerechtfertigt erscheint.

Effektivität antiretroviraler Therapie

Eine Einführung von Resistenztests, um die Wirksamkeit antiretroviraler Therapien zu erhalten, erscheint nur angebracht, wenn antiretrovirale Therapien generell einen klar ersichtlichen Nutzen für die Patienten erbringen, dessen Sicherung den Einsatz der Ressourcen für Resistenztests rechtfertigt. Daher erschien eine Abschätzung der Effektivität antiretroviraler Therapien sinnvoll.

Viruslast als Surrogatmarker

Die HIV-Infektion ist eine chronische Infektionskrankheit, bei der vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Auftreten relevanter klinischer Endpunkte (Eintritt in das AIDS-Stadium oder Tod) mehrere Jahre vergehen. Alle bislang vorliegenden Studien zur Effektivität von Resistenztests verwenden daher die Suppression der HIV-Viruslast als Surrogatmarker der Wirksamkeit. Um die Wertigkeit des Einsatzes von Resistenztests adäquat beurteilen zu können, sollte daher auch die Assoziation der Surrogatmarker mit klinisch relevanten Endpunkten beleuchtet werden.

Die Informationen der Kontextreviews dienen ferner für die entscheidungsanalytische Modellierung. Die Literaturstellen auch der Kontextreviews wurden durch eine systematische Recherche gesichtet und relevante Ergebnisparameter systematisch extrahiert. Eine qualitative Beurteilung anhand von Checklisten wurde hier nicht durchgeführt.

I C.6.1.3 Publikationen

Aus dem noch jungen Entwicklungsstand der Technologie resultiert die Problematik einer begrenzten Datenlage zur Qualität und Wirksamkeit der HIV-Resistenzbestimmungsverfahren. Die Entwicklung der hochaktiven antiretroviralen Therapie, das Auftreten der Resistenzproblematik und die Entwicklung der Resistenztests erfolgten allesamt innerhalb weniger Jahre. Die medizinische Praxis der Behandlung HIV-infizierter Patienten hat sich in kurzer Zeit grundlegend geändert und unterliegt weiter einer stürmischen Entwicklung, die einen sehr raschen Informationsaustausch unter Forschern und Klinikern und eine sehr zügige Umsetzung neuester Vorgehensweisen in die medizinische Praxis bedingt. Dabei haben Abstracts und Fachtagungen eine Schlüsselstellung. Schon vor der Veröffentlichung wichtiger Studienergebnisse als Journal Article ist die Information unter den Behandlern bereits

weitgehend bekannt und oft schon in die Praxis umgesetzt. Eine Beschränkung der Reviews in diesem HTA-Report auf Journal Articles hätte zu einer Einbuße an Aktualität geführt und den Wissensstand innerhalb der HIV-Behandler nicht adäquat reflektiert. Daher wurden auch Abstracts und unsystematische Reviews sowie Internet-Informationen berücksichtigt.

Aus der Natur einer Publikation in Abstract-Form ergeben sich Schwierigkeiten in der Interpretation der Studienergebnisse und in der Bewertung der methodischen Qualität der Studien. Der meist sehr kurz gehaltene Methodenteil gibt nur begrenzte Information zur Beurteilung der Vorgehensweise bei Design, Datengewinnung und Analyse. Bei der Beurteilung wurden - wo immer möglich - Informationen aus ausführlicheren Vorträgen, Postern und persönlicher Kommunikation mit den Verfassern genutzt. Eine qualitative Bewertung anhand von Checklisten war bei Abstracts aufgrund zu knapper Information zu methodischen Details jedoch regelmäßig nicht möglich.

I C.6.1.4 Meta-Analysen

Aufgrund der wenigen als Volltext publizierten klinischen Studien konnten die Autoren keine eigene Meta-Analyse durchführen.

Ferner war aufgrund der heterogenen Studienpopulationen z.B. in Bezug auf Baselinefaktoren die Durchführung von Meta-Analysen in den Kontextreviews A-C zum Erhalt gepoolter Schätzer für die entscheidungsanalytische Modellierung nicht sinnvoll.

I C.6.2 Diskussion der Ergebnisse

I C.6.2.1 Notwendigkeit verbesserter Strategien gegen HIV-Resistenzen

Die antiretrovirale Behandlung HIV-infizierter Patienten hat in den vergangenen Jahren große Fortschritte erzielt. Zahlreiche klinische Studien belegten eine hohe Effektivität antiretroviraler Kombinationstherapien zur Suppression der HIV-Replikation und zur Verlangsamung der Krankheitsprogression. In populationsbasierten Studien konnte erstmals seit Erstbeschreibung des Immunschwächesyndroms eine signifikante Reduktion der AIDS-Mortalität demonstriert werden.

Zahlreiche Surrogatmarker-Studien konnten einen engen Zusammenhang zwischen initialer Höhe und Therapie-induzierter Suppression der HIV-Viruslast mit verzögerter Progression zu AIDS, einer Rekonstitution des Immunsystems sowie einer niedrigeren Mortalität zeigen. Eine vollständige Eradikation des Human Immunodeficiency

Virus aus dem Organismus des Infizierten ist jedoch mit den gegenwärtig verfügbaren Medikamenten nicht erreichbar, so dass der mit den antiretroviralen Kombinationstherapien erzielte Benefit nur durch dauerhafte, wahrscheinlich lebenslange medikamentöse Suppression der HIV-Replikation aufrecht erhalten werden kann.

Bei einem Teil der Patienten gelingt jedoch eine Virus-Suppression unter die Nachweisgrenze der Viruslasttests bereits mit der Initialtherapie nicht. Ferner kommt es nach initialer Viruslastsenkung unter die Nachweisgrenze nach variablen Zeitspannen zu einem Wiederanstieg der Viruslast bei einem erheblichen Prozentsatz aller Patienten (virologisches Therapieversagen). Das Risiko für virologisches Therapieversagen ist bei vorbehandelten HIV-infizierten Patienten deutlich größer als bei Therapie-naiven. Nach Therapieversagen unter antiretroviraler Dreifachkombinationstherapie folgt eine Umstellung auf sogenannte Salvage-Therapien, deren Wirksamkeit und Wirkdauer jedoch geringer als die der Initialtherapie ist.

Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen virologischem Therapieversagen und Resistenzentwicklung gegen antiretrovirale Medikamente aufzeigen: Unter mehrfach vortherapierten Patienten mit virologischem Therapieversagen sind Resistenz-assoziierte Mutationen sehr häufig (70-90%). Zudem korrelieren Resistenzen mit einem Anstieg der Viruslast und einem Abfall der CD4-Zellzahl. Ferner wurde in einigen Studien die Assoziation von Resistenzen und einem erhöhten AIDS- und Sterberisiko gezeigt. Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass ein Großteil des virologischen Therapieversagens auf die Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen zurückzuführen ist.

Insgesamt ist Therapieversagen eines der schwerwiegendsten Probleme der gegenwärtigen HIV-Therapie und Resistenzentstehung muss als eine der bedeutendsten Ursache angesehen werden.

Suboptimale Suppression der HIV-Replikation steht in einem zweifachen Zusammenhang mit Resistenzentstehung: Einerseits ist steigende Viruslast eine Konsequenz nachlassender Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aufgrund von Resistenzentwicklung. Andererseits begünstigt die vermehrte HIV-Replikation das Entstehen weiterer Resistenzen, indem sie in Kombination mit dem medikamentös erzeugten Selektionsdruck die Grundlage darstellt für das Entstehen und die Verbreitung von Quasispezies mit Resistenz-vermittelnden Mutationen. Durch das Erreichen einer maximalen Suppression der HIV-Replikation wird sowohl das Fortschreiten der Immunschwäche verhindert als auch der Entstehung von Resistenzen bestmöglich entgegengewirkt.

In Unkenntnis der Resistenzlage ist die Zusammenstellung maximal suppressiver Kombinationen jedoch problematisch, vor allem wenn bereits mehrere vorangegangene Kombinationen zu Therapieversagen geführt haben. Dies wird durch die deutlich geringeren Erfolgsraten der Salvage-Therapien belegt. Das Kombinieren von Substanzen, gegen die bereits Resistenzen vorliegen, mit solchen, die noch nicht in

ihrer Wirksamkeit geschwächt sind, ist besonders kritisch, indem solche teilwirksamen Regimes eine inkomplette HIV-Suppression herbeiführen können, unter der Resistenzen gegen die an sich noch wirksamen Komponenten der Kombination entstehen und selektiert werden. Durch das Phänomen der Kreuzresistenz und die u.a. durch Pharmakokinetik und Toxizität begrenzte Zahl an praktikablen Kombinationsmöglichkeiten kann so nach mehreren Therapieversagen eine Situation entstehen, in der wegen multipler Resistenzen mit keiner verfügbaren Medikamentenkombination eine Suppression von HIV mehr möglich ist.

Das Problem der Resistenzentwicklung besteht jedoch nicht nur für therapieerfahrene HIV-infizierte Patienten. Kasuistiken konnten die Evidenz einer Transmission resistenter HIV-Spezies auf therapienaive, neuinfizierte Patienten bestätigen. In westeuropäischen Studien wurde z.B. eine Prävalenz Resistenz-assoziiierter Mutationen gegen NNRTI zwischen 4% und 25% berichtet. Es erscheint plausibel anzunehmen, obgleich ein empirischer Beweis aussteht, dass Resistenzen bei therapienaiven Patienten in Zusammenhang stehen mit dem virologischen Versagen der Initialtherapie bei einem Teil der Patienten. Zudem ist davon auszugehen, dass mit längerem Einsatz antiretroviraler Kombinationstherapien die Übertragung resistenter HIV-Mutanten auf therapienaive Individuen in den nächsten Jahren eher ansteigen wird.

Technologien, die Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente zuverlässig identifizieren und dem Kliniker die Zusammenstellung maximal suppressiver Therapiekombinationen erleichtern können, wären somit von erheblicher klinischer Relevanz.

Jüngst publizierte Konsensbeiträge zum Einsatz von HIV-Resistenzbestimmungen im Therapiemanagement und Expertenmeinungen weisen ebenfalls auf den dringenden Bedarf von verlässlichen Resistenzprofilen als zusätzlichem, begleitendem Parameter im Therapiemanagement hin. In den meisten Guidelines wird eine Indikation für die Durchführung von Resistenzbestimmungen vor einem Therapiewechsel nach einem virologischen Therapieversagen bei vortherapierten HIV-infizierten Patienten und bei Verdacht auf eine Infektion mit resistenten Viren vor einer initialen Therapie bei therapienaiven HIV-Infizierten formuliert.^{84,103,313} Eine routinemäßige Resistenzbestimmung bei allen therapienaiven HIV-Infizierten vor initialer Therapie wird in den neuesten deutsch-österreichischen Therapie-Empfehlungen jedoch nicht befürwortet.

I C.6.2.2 Einsatz von HIV-Resistenztests vor Therapiewechsel

Die Wirksamkeit genotypischer Resistenzbestimmung zur Zusammenstellung neuer, wirksamer Therapiekombinationen bei HIV-infizierten Patienten nach Therapieversagen konnte in zwei publizierten randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt werden.^{28,91}

In der randomisierten, kontrollierten VIRADAPT-Studie konnte eine signifikante Überlegenheit des Genotyping-basierten Therapiemanagements gegenüber dem konventionellen Vorgehen gezeigt werden. In der Versuchsgruppe erzielten 32% der HIV-infizierten Patienten versus 14% in der Kontrollgruppe eine Viruslastsenkung unter die Nachweisgrenze (200 Kopien/ml). Die Proportion der HIV-infizierten Patienten, die keine Viruslastsenkung nach Therapieumstellung erzielten, war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Versuchsgruppe (32% vs. 6%, $p=0,01$). Unabhängig vom Therapiemanagement hatten Patienten mit zwei oder drei vorherigen Therapieversagen ein signifikant ($p=0,02$) schlechteres virologisches Outcome.

Bei Viradapt handelt es sich um eine randomisierte Studie, deren Design und Analyse die Qualitätsanforderungen für solche Untersuchungen erfüllen. Zu bemerken ist die relativ schwache statistische Signifikanz des Benefits durch Genotypisierung nach 6 Monaten. Auch wurde trotz Resistenzprofil-gestützter Therapieumstellung bei einem Großteil der Patienten keine vollständige Viruslast-Suppression erzielt. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass es sich zu einem großen Prozentsatz um mehrfach vorhertherapierte HIV-infizierte Patienten mit fortgeschrittenem, symptomatischen AIDS handelt, deren Risiko für ein Nichtansprechen generell höher ist als das von Patienten nach initialem Therapieversagen.

Auffällig war weiterhin eine Ungleichverteilung der HIV-infizierten Patienten mit erstem Therapieversagen und der Patienten mit zwei oder drei vorherigen Therapieversagen. In der Kontrollgruppe waren vergleichsweise mehr Patienten mit zweifachem oder dreifachem Therapieversagen als in der Testgruppe (66,1% vs. 53,9%) vertreten. Diese Differenz war nicht statistisch signifikant; angesichts des höheren Risikos für ein Therapieversagen bei stark Vorbehandelten ist dieses dennoch als mögliche Quelle eines Bias zu bedenken.

Es bleibt offen, ob die genotypische Resistenztestung in der Gruppe mit initialem Therapieversagen einen größeren Nutzen für das virologische Outcome hatte als in der Gruppe der mehrfach vorhertherapierten Patienten. Eine differenzierte Auswertung für einfach, zweifach und dreifach vorhertherapierte HIV-infizierte Patienten wäre prinzipiell wünschenswert, aufgrund der relativ niedrigen Fallzahl statistisch aber wohl kaum aussagekräftig.

In der multizentrischen randomisierten GART-Studie konnte eine Überlegenheit des Genotyping-gestützten verglichen mit dem konventionellen Vorgehen bezüglich des virologischen Kurzzeiteffekts gezeigt werden. Nach 4-8 Wochen Therapie wurde eine mittlere Reduktion der Viruslast von $-1,14$ log Kopien/ml unter Genotyping-basierter versus $-0,65$ log Kopien/ml unter konventioneller Therapiewahl erzielt. Eine Viruslastsenkung unter 500 Kopien/ml nach 8 Wochen konnte bei 50% der HIV-infizierten Patienten unter Genotyping-gestützter versus 23% unter konventioneller Therapiewahl erreicht werden ($p=0,002$).

Eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der VIRADAPT-Studie ist ersicht-

lich. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich in der GART-Studie um virologische Kurzzeiteffekte handelt. Ferner besteht ein Unterschied hinsichtlich der Patientenpopulation, die in der VIRADAPT-Studie zum Teil mehrfach vortherapiert war, während in der GART-Studie Patienten mit initialem Therapieversagen rekrutiert wurden.

Trotz der Überlegenheit in den Interventionsstudien sind in Untersuchungen qualitative Defizite und technische Limitationen der genotypischen HIV-Resistenzbestimmung aufgezeigt worden.

So hat die direkte genotypische Sequenzanalyse eine relativ geringe Sensitivität für die Detektion minorer HIV-Varianten. Bei einem Anteil von 30% mutierten HIV-Spezies in einer Mutanten-Wildtyp-Mixprobe (Mut/WT) beträgt die Sensitivität noch 96%, sinkt jedoch mit abnehmendem Anteil mutierter HIV-Spezies und beträgt bei einem Anteil von 6% Mut/WT nur noch 62%⁸⁰. Minore HIV-Spezies mit Resistenz-assoziierten Mutationen können hierdurch unentdeckt bleiben, unter entsprechender antiretroviraler Therapie jedoch rasch dominant werden und virologisches Therapieversagen herbeiführen. Sensitivitätsdefizite mindern den negativen Vorhersagewert einer diagnostischen Technologie, der jedoch hier von hauptsächlicher Bedeutung ist, indem die Identifizierung von Medikamenten angestrebt wird, gegen die keine Resistenz vorliegt.

Auch die Reproduzierbarkeit der genotypischen Testergebnisse ist abhängig von dem Anteil mutierter HIV-Spezies im Vergleich zum HIV-Wildtyp. Die jüngste internationale Evaluationsstudie zur Reproduzierbarkeit genotypischer Resistenztests zeigte bei einem 1:1-Anteil mutierter HIV-Spezies zum HIV-Wildtyp eine nur relativ geringe Reproduzierbarkeit von 37-49%³⁴¹.

Eine Schwierigkeit besteht bei genotypischen Resistenzbestimmungen in der Interpretation der Mutationsmuster hinsichtlich der aus ihnen zu prognostizierenden phänotypischen Resistenzen *in vivo*. Die Ausbildung und Stärke phänotypischer Resistenz ist häufig von der Anzahl und der Kombination einzelner Punktmutationen abhängig. Dabei können Kombinationen einzelner Resistenz-assoziiierter Mutationen auf unterschiedliche Weise miteinander interagieren. Eine Resistenzentwicklung gegen einzelne antiretrovirale Substanzen kann hierdurch verstärkt oder auch kompensiert werden. Ferner können Kreuzresistenzen zu anderen antiretroviralen Medikamenten entstehen. Fehlinterpretationen können sich auf diese Weise negativ auf die Auswahl einer maximal suppressiven Therapiekombination und damit auf die Effektivität der Therapie auswirken. Üblicherweise erfolgt die Interpretation von Mutationsprofilen anhand von stets aktualisierten Tabellen, die bekannten Mutationen Resistenzen gegen einzelne Pharmaka oder Medikamentengruppen zuordnen. Die Zuordnungen stammen aus Vergleichsstudien von Genotyp und Phänotyp. Es ist festzuhalten, dass die Informationen darüber, welche Art phänotypischer Resistenz durch bestimmte Mutationen hervorgerufen (und angezeigt) werden, aus phänotypischen Resistenztests mit paralleler Genotypisierung stammen. Solche Tabellen enthalten aber

nur selten Angaben über die phänotypische Resistenz bei Vorliegen von Kombinationen mehrerer Mutationen.

Zwei neuere Ansätze bemühen sich, dieses Defizit zu verringern. Eine noch nicht publizierte randomisierte, klinische Studie (die sog. GREAT-Studie) erprobt ein elektronisches, wissensbasiertes Expertensystem, das einem Mutationsprofil jeweils Empfehlungen für den Einsatz der einzelnen antiretroviralen Medikamente zuordnet. Diese Empfehlung erfolgt anhand einer vierstufigen Präferenz-Skala von A („Substanz kann eingesetzt werden“) bis D („nur einsetzen, wenn keine Rang A-, B, oder C-Substanzen verfügbar). Die während der Studie an den teilnehmenden Patienten gewonnenen Daten fließen in das Expertensystem zurück, dessen Wissensbasis sich auf diese Weise fortlaufend erweitert. Es bleibt abzuwarten, ob durch diese standardisierte Interpretation ein größerer Benefit durch Genotyping erzielt werden kann als in den bisherigen Studien VIRADAPT und GART.

Die bislang nur als Abstract vorliegende HAVANNA-Studie³⁷⁸ konnte durch Verwendung eines 2 x 2-Designs neben dem Benefit der Genotypisierung auch einen eigenen Nutzen der virologischen Expertenberatung demonstrieren, so dass sich von einer Kombination von Resistenztest und virologischer Interpretationshilfe der größte Nutzen zur Therapiezusammenstellung erwarten lässt

Die Firma Virco, die über eine der umfangreichsten Datensammlungen aus parallelen Geno- und Phänotypisierungen verfügt, entwickelt derzeit ein Datenbanksystem, das einem gegebenen Mutationsprofil diejenigen Phänotypisierungsergebnisse zuordnet, die in den früheren Analysen bei eben diesem Genotyp gefunden worden waren. Dies wird als virtueller Phänotyp bezeichnet. Während das Expertensystem der GREAT-Studie *in vivo*-Daten zum klinischen Ansprechen verarbeitet, kann hier jedoch nur auf *in vitro*-Daten zurückgegriffen werden.

Trotz der aufgezeigten Defizite und technischen Limitationen der gegenwärtigen Technologie genotypischer Resistenzbestimmung und den potentiellen Fehlerquellen in der Interpretation der Mutationsmuster konnte jedoch, wie oben dargestellt, ein signifikanter Nutzen in prospektiven Studien demonstriert werden. Angesichts der sich weiterentwickelnden Technologie und der zunehmenden Kompetenz in der Interpretation der Resistenzmuster steht zu erwarten, dass eine Durchführung genotypischer Resistenztests vor einer Therapieumstellung mit einem relevanten medizinischen Benefit hinsichtlich des virologischen Therapieerfolgs verbunden sein wird.

Interventionsstudien zum Einsatz phänotypischer Resistenzbestimmungen bei der Auswahl antiretroviralen Regimes liegen bisher nicht als Journal Article vor. Die nach Abschluss der systematischen Recherche als Abstracts auf Tagungen vorgestellten Daten sind nicht eindeutig. Eine Einschätzung der Effektivität phänotypischer Resistenztestung ist aus diesen Gründen schwieriger. Die VIRA 3001-Studie⁵⁵ konnte in der „Intent to treat“-Analyse nur einen Trend zur Überlegenheit darstellen in Bezug auf den Anteil der Patienten unter der Nachweisgrenze (400 Kopien/ml). Der quanti-

tative Abfall der Viruslast war in der Test-Gruppe signifikant höher, und auch die „As observed“-Analyse ergab einen signifikant höheren Anteil der Patienten unter der Nachweisgrenze. Das Verfehlen statistischer Signifikanz in der „Intent to treat“-Analyse ist bemerkenswert, da die Stichprobengröße über derjenigen der GART- und VIRADAPT-Studie lag, also vermutlich kein Test Power-Problem vorlag. Auch war die Patientenpopulation wenig vorbehandelt (erstes Therapieversagen) und der verwendete Test war ein gut standardisiertes, kommerziell verfügbares Verfahren (Antivirogramm).

Die NARVAL-Studie²²¹ konnte ebenfalls keinen signifikanten Vorteil der Phänotypisierung gegenüber der Standardversorgung nachweisen, während für den kombinierten Endpunkt (unter der Nachweisgrenze nach 12 und 24 Wochen) eine signifikante Überlegenheit des genotypischen Resistenztests vorlag. Hier handelte es sich um eine stark vorbehandelte Population und ein institutseigenes, möglicherweise weniger gut standardisiertes phänotypisches Testverfahren.

In der Zusammenschau lässt sich feststellen, dass die Evidenzlage zur Effektivität der phänotypischen Resistenzbestimmung eine Überlegenheit gegenüber der Standardversorgung nicht klar belegen kann.

Im Gegensatz zu genotypischen Resistenzbestimmungsverfahren wurden zur Reproduzierbarkeit bzw. Vergleichbarkeit verschiedener phänotypischer Resistenztestverfahren bisher kaum Studien publiziert. Mangels Standardisierung wurden bisher die Zellkultivierung und die anschließenden antiretroviralen Sensitivitätstests labor-spezifisch nach der in dem jeweiligen Labor gebräuchlichen Prozedur durchgeführt.

Die Reproduzierbarkeit eines kommerziell erhältlichen rekombinanten phänotypischen Resistenztests wurde in einer Studie untersucht.¹⁴² Die geschätzte Test/Re-Test-Reliabilität betrug für eine phänotypische PI-Resistenz 0,78-1,0 ($p < 0,0001$), für eine NRTI-Resistenz 0,65-1,0 ($p < 0,0003$) und für eine NNRTI-Resistenz 0,88 ($p < 0,0001$). In einer anderen Studie wird eine hohe Sensitivität und Spezifität bei einem Anteil von 10-20% mutierter HIV-Spezies im Mutanten-Wildtyp-Mix angegeben.¹⁴⁷ Die Test-Varianz war gering (IC_{50} 2,5-fach). Diese Ergebnisse weisen auf gute Reliabilität und Sensitivität hin.

I C.6.2.3 Einsatz von HIV-Resistenztests vor der Initialtherapie

Bisher wurden keine klinischen Studien zur Effektivität des Einsatzes genotypischer oder phänotypischer Resistenzbestimmungsverfahren bei therapienaiven HIV-infizierten Patienten publiziert. Eine Abschätzung ihrer Wertigkeit bei dieser Patientengruppe ist daher schwierig.

Ergebnisse bei vorbehandelten HIV-infizierten Patienten mit Therapieversagen können möglicherweise nicht auf therapienaive Patienten übertragen werden. Anderer-

seits könnten Resistenzen zumindest teilweise ursächlich für ein Versagen der Initialtherapie sein, so dass eine Reduktion der Versagerquote um einen ähnlichen Faktor wie bei Vorbehandelten durch Resistenztests nicht auszuschließen ist.

Die Prävalenz von resistenten HIV-Mutanten bei therapienaiven Patienten scheint geographisch stark zu variieren. Auch ist aus vielen Publikationen kaum zu entnehmen, ob die gefundenen Mutationen klinisch relevanten Resistenzen entsprechen oder lediglich mit schwacher oder keiner nachweisbaren Resistenz korrelieren. Ein weiteres Problem besteht darin, dass die Effektivität der Resistenztests bei der Zielgruppe der Therapienaiven vermutlich stark vom Zeitpunkt des Tests in Relation zur Infektion abhängt. Da resistente Viren häufig eine geringere Fitness aufweisen als der Wildtyp, ist bei fehlendem Selektionsdruck durch Medikamente mit der Zeit eine Rückmutation zum Wildtyp und anschließender Dominanz des Wildtyps aufgrund dessen höherer Replikationsfähigkeit zu rechnen. In dieser Situation würde das resistente Virus als minore Variante vorliegen, die von den Tests nur eingeschränkt entdeckt werden kann.

Angesichts der zunehmenden Berichte über Resistenz-assoziierte Mutationen bei therapienaiven HIV-Infizierten besteht hier jedoch ein dringender Forschungsbedarf auch in Form prospektiver, randomisierter Studien. Auch wenn eine generelle Empfehlung aufgrund fehlender, valider Daten nicht möglich erscheint, muss natürlich in Einzelfällen die Durchführung eines Resistenztests vor der initialen Therapie erwogen werden, wenn die Umstände eine Infektion durch einen antiretroviral behandelten Patienten nahe legen.

I C.6.3 Konsensus der Experten

Genotypische und phänotypische Resistenzbestimmungsverfahren werden von Experten als geeignete Methoden zur Detektion antiretroviraler Resistenzen gesehen. Dennoch wurde ihre Effektivität in Bezug auf einen höheren Therapiererfolg und der Vermeidung weiterer Resistenzbildung kontrovers diskutiert. Expertenempfehlungen wurden von nationalen und internationalen Gremien vorgelegt und werden regelmäßig erneuert^{32,155,352}. Sie beinhalten keine systematische Literaturrecherche. In einigen Expertengruppen sind wissenschaftliche Vertreter von Industrieunternehmen, die Resistenztestverfahren herstellen und verkaufen, beteiligt.

Während früher die Durchführung von HIV-Resistenzbestimmungen zur Zusammenstellung einer optimalen Therapie aufgrund der bis dato noch fehlenden Evidenz noch nicht von den Experten¹⁵⁵ befürwortet wurde, werden in jüngerer Zeit häufiger Empfehlungen für einen Einsatz von HIV-Resistenztests im Therapiemanagement ausgesprochen.

Die neuesten, unter deutscher Beteiligung entstandenen Richtlinien der EuroGuideli-

nes Group for HIV Resistance³⁶⁹ enthalten Empfehlungen für den Einsatz bei verschiedenen Zielgruppen, die jeweils mit einer dreistufigen Rangskala für die Stärke der Empfehlung (1-3) und die Stärke der vorliegenden Evidenz (A-C) gekennzeichnet sind. Diese Ränge sind jedoch nicht verbal definiert, so dass z.B. unklar bleibt, ob eine Empfehlung mit dem Rang 3 impliziert, dass der Test durchgeführt werden sollte, nur weniger dringlich als bei Empfehlungen mit dem Rang 1, oder aber von der Durchführung abgeraten wird. Für vier Indikationen wird die stärkste Empfehlung (Rang 1) ausgesprochen. Dazu gehört der routinemäßige Einsatz vor der Zusammenstellung einer neuen antiretroviralen Medikamentenkombination nach Therapieversagen. Nur für diese Indikation wird auch die höchste Evidenzstärke konstatiert (Rang A). Im Bereich der therapienaiven Patienten wird die dringlichste Empfehlung (Rang 1) nur ausgesprochen für Patienten mit frischer oder kürzlich zurückliegender Infektion aus Regionen mit hoher Transmissionsrate bzw. bei Verdacht auf Übertragung durch eine antiretroviral therapierte HIV-positive Person. Solche Fälle dürften selten sein, allein schon weil die überwiegende Mehrzahl der Patienten nicht in der Phase der frischen Infektion diagnostiziert werden. Bei therapienaiven Patienten mit schon länger bestehender Infektion wird der Einsatz des Resistenztests vor der ersten Therapie nur mit dem Rang 2 empfohlen, und auch wiederum nur, wenn die regionale Übertragungsrate hoch ist oder Verdacht auf Infektion durch einen therapierten HIV-infizierten Patienten besteht. Die übrigen dringlich ausgesprochenen Empfehlungen (Rang 1) beziehen sich auf zwei ebenfalls seltenere Situationen: Postexpositionsprophylaxe bei Verfügbarkeit einer Blutprobe des Indexpatienten (d.h. des Patienten, von dem die Exposition ausging); und HIV-positive Schwangere. Bezüglich der Stärke der Evidenz wird für diese Indikationen der mittlere Rang B vergeben.

Insgesamt deutet die EuroGuidelines Group for HIV Resistance die Evidenz als ausreichend stark, um generelle Resistenztests vor Therapieumstellungen zu begründen. Bei therapienaiven Patienten werden differenziert die Argumente für und gegen Resistenztests vor der ersten Therapie diskutiert. Die Autoren berücksichtigen die Tatsache, dass das Vorliegen hochresistenter Viren bei therapienaiven Patienten beobachtet wurde und betonen auch, dass der Erfolg der ersten Therapie besonders wichtig ist für den gesamten Verlauf der antiretroviralen Therapie. Es wird aber auch angesprochen, dass die Berichte über Resistenzen bei Unbehandelten häufig Virus-Polymorphismen, schwache Resistenzen oder sekundäre Mutationen einbeziehen, deren therapeutische Konsequenzen ganz unklar sind. Auch wird auf die Zeitabhängigkeit der Testeffektivität hingewiesen, da bei länger bestehender Infektion initial übertragene resistente Viren durch ihre geringere replikative Fitness von Wildtypviren überwuchert werden und im Resistenztest nur noch schlecht nachweisbar sind. Hier ist es folgerichtig für die Autoren, die Indikationsstellung bei therapienaiven Patienten eng zu umgrenzen und weniger dringlich zu empfehlen. Wie auch in früheren Expertenempfehlungen werden Nutzen und Grenzen der Technologie ausgiebig dargestellt. Kritisch anzumerken ist das Fehlen einer systematischen Literaturrecherche, wobei jedoch die Literaturübersicht ansonsten sehr umfangreich und aktuell ist. Auch die Beteiligung von Industrievertretern ist kritisch zu berücksichtigen. Deren Mitwir-

kung wird jedoch bereits im Abstract der Publikation klar erwähnt. Ein Disclaimer, der eventuelle finanzielle Unterstützung bei der Erstellung der Empfehlungen durch die Industrie entweder bekannt gibt oder ausschließt, fehlt. Zukünftig sollten die benutzten Rangskalen für Stärke der Empfehlung und Stärke der Evidenz besser definiert werden, um Missverständnisse bei der Interpretation der Empfehlungen zu vermeiden.

I C.6.4 Klinische Relevanz

Die medizinische Evaluation der gegenwärtigen Technologie von HIV-Resistenzbestimmungsverfahren lieferte Evidenzen für die medizinische Effektivität genotypischer HIV-Resistenzbestimmungen bei Patienten mit virologischem Therapieversagen.

Hinsichtlich der Viruslastsenkung konnte ein signifikanter Benefit der genotypischen Resistenzbestimmungen bei vortherapierten Patienten mit Therapieversagen festgestellt werden. Die klinische Relevanz liegt darin begründet, dass eine möglichst lang währende, vollständige Viruslastsenkung die Erkrankungsprogression und damit die Mortalität HIV-infizierter Patienten vermutlich senken kann. Trotz der noch deutlichen Defizite und Limitationen der Technologie erscheint angesichts der hohen Prävalenz Resistenz-assoziiierter Mutationen und des hohen Risikos eines Therapieversagens der Einsatz genotypischer HIV-Resistenztest vor Therapiewechsel aus medizinischer Sicht empfehlbar.

I C.7 Schlussfolgerung

Virologisches Therapieversagen mit Wiederanstieg der HIV-Viruslast ist ein häufiges Problem in der Therapie der HIV-Infektion. Wichtige Ursache ist das Auftreten von Mutanten des Virus, die eine Resistenz gegen eines oder mehrere der eingesetzten Medikamente aufweisen. Die erhöhte Viruslast ist Ausdruck vermehrter HIV-Replikation; diese fördert ihrerseits das Entstehen noch weiterer Mutationen.

Der Zusammenhang von Replikationsaktivität, gemessen an der Viruslast, einerseits und Fortschreiten der Immundefizienz, Erreichen des AIDS-Stadiums und Mortalität andererseits kann als eindeutig gesichert angesehen werden. Das Erreichen einer langfristigen, weitestmöglichen Suppression der HIV-Replikation durch Kombination wirksamer antiretroviraler Medikamente (hochaktive antiretrovirale Therapie) hat seit 1995 zu einer drastischen Reduktion von AIDS-Inzidenz und Mortalität geführt, was durch zahlreiche klinische und epidemiologische Studien gut belegt ist.

Aus mehreren qualitativ adäquaten, randomisierten kontrollierten Studien ergibt sich, dass der Einsatz genotypischer Resistenztests bei vorbehandelten HIV-infizierten Patienten mit virologischem Therapieversagen zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit führt, ein maximal suppressives Folgeregime zusammenstellen zu können und die Viruslast wieder unter die Nachweisgrenze senken zu können. In diesen Studien wird die HIV-Viruslast als Surrogatmarker verwendet, da bei Verwendung klinischer Endpunkte deutlich längere Beobachtungszeiten notwendig wären. Aus den oben genannten Zusammenhängen ist aber ein klinischer Nutzen glaubwürdig abzuleiten.

Für die Wirksamkeit der phänotypischen Resistenzbestimmung liegen Studien bislang nur als Abstract vor, die eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Standardversorgung nicht einheitlich demonstrieren konnten.

Der Nutzen des Einsatzes von Resistenztests bei therapienaiven Patienten zur Auswahl der ersten antiretroviralen Therapiekombination ist nicht durch klinische Studien belegt. Die Prävalenz von HIV mit Resistenz-assoziierten Mutationen bei unbehandelten Patienten variiert regional, die therapeutische Relevanz der vorhandenen Mutationen ist teilweise nicht abschließend geklärt und die Fähigkeit der Tests, die Resistenzen zu entdecken, nimmt möglicherweise mit der Zeit nach Infektion ab.

Für einige spezielle Indikationen (HIV-Patientinnen in der Schwangerschaft, Postexpositionsprophylaxe mit verfügbarer Blutprobe des Indexpatienten) wird ein Nutzen von Resistenztests diskutiert, ist aber ebenfalls nicht empirisch belegt. Diese Indikationen treten jedoch deutlich seltener auf als die oben diskutierten.

HIV-Resistenztests haben technische Limitierungen, zu denen Detektionsschwierigkeiten von Mutanten, die nur einen kleinen Teil der Viruspopulation ausmachen, so-

wie unvollständige Standardisierung und Vergleichbarkeit verschiedener Labors gehören. In diesen Bereichen besteht Verbesserungs- und Forschungsbedarf. Dies gilt auch für die optimale Interpretation von Testergebnissen.

Insgesamt kann die genotypische Resistenzbestimmung bei vorbehandelten HIV-infizierten Patienten mit virologischem Therapieversagen aufgrund der bislang vorliegenden Evidenz als eine effektive medizinische Technologie angesehen werden. Für die phänotypische Resistenzbestimmung kann dies zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht konstatiert werden aufgrund der limitierteren Studienlage und der uneinheitlichen Resultate. Auch der medizinische Nutzen des Einsatzes von Resistenztests (genotypisch oder phänotypisch) bei therapienaiven Patienten vor der ersten Therapiekombination ist bislang nicht empirisch gesichert.

Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der genotypischen Resistenzbestimmung in Bezug auf das längerfristigem Follow-up, um einen Langzeitvorteil der Technologie besser zu belegen. Umfassenderer Forschungsbedarf besteht in Bezug auf die phänotypischen Tests. Deutlicher Forschungsbedarf besteht für andere Indikationen, für die bislang keine prospektiven klinischen Untersuchungen existieren. Insbesondere ist nicht gut untersucht, wie groß der Nutzen von Resistenztests bei Therapienaiven vor der ersten ART ist bzw. ob es überhaupt Patientengruppen gibt, die von der Technologie signifikant profitieren würden. Am bedeutsamsten wäre eine Klärung für die große Zahl schon seit längerer Zeit Infizierter, die aufgrund fallender Helferzellen ihre erste ART beginnen, da dies die überwiegende Mehrzahl aller Erstbehandlungen ausmacht. Eine Diagnose von HIV schon unmittelbar nach der Infektion erfolgt hingegen nur so selten, dass es schwierig sein dürfte, eine ausreichend große Zahl an Patienten für eine aussagekräftige klinische Studie zu rekrutieren. Das Problem der niedrigen Fallzahlen besteht auch für andere Patientengruppen bzw. Indikationen wie Postexpositionsprophylaxe und schwangere HIV-Patientinnen, bei denen aus theoretischen Überlegungen ein Nutzen der Technologie durchaus zu erwarten wäre, aber bisher nicht belegt werden konnte.

II Ökonomische Evaluation

N. Mühlberger, M. Corzillius, G. Sroczynski, U. Siebert, J. Peeters, J. Wasem

II C.1 Policy Question

Die Technologie der HIV-Resistenzbestimmung steht als vergleichsweise junges Verfahren in ihrem Lebenszyklus noch vor der Phase der Akzeptanz. Daher sind bisher weder phänotypische noch genotypische Resistenzbestimmungen Regelleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Vergütung durch gesetzliche Krankenkassen erfolgt derzeit von Fall zu Fall auf individuellen und zu begründenden Antrag.

Um den Leistungszuwachs der sich weiter entwickelnden medizinischen Technologien und der alternden Bevölkerung auch in Zukunft finanzieren zu können, müssen angesichts der Begrenztheit der Ressourcen im deutschen Gesundheitswesen, die etwa im Grundsatz der Beitragssatzstabilität ihren Ausdruck gefunden hat, medizinische Technologien systematisch und vergleichbar nicht nur bezüglich medizinischer Effektivität, sondern auch bezüglich ihrer gesundheitsökonomischen Effizienz bewertet werden.

Nach den bestehenden gesetzlichen Grundlagen (§2 Abs. 1 SGB V) haben Qualität und Wirksamkeit der erbrachten Leistungen im Gesundheitswesen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen. Das Wirtschaftlichkeitsgebot (§12 Abs. 1 SGB V) gebietet, dass die Leistungen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten dürfen. Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der ambulanten vertrags(zahn)ärztlichen Versorgung sind nur dann abrechnungsfähig, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen deren diagnostischen oder therapeutischen Nutzen sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit - auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden - anerkannt hat (§135 Abs.1 SGB V). In einer Richtlinie hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen das Verfahren zur Überprüfung der Voraussetzungen für die Aufnahme neuer und die Überprüfung bestehender vertragsärztlicher Leistungen geregelt. Mit der Gesundheitsreform 2000 ist ein analoges Verfahren für den stationären Sektor eingeführt worden.

Angesichts dieser gesetzlichen Bestimmungen sollte auch vor der Entscheidung über die Aufnahme der HIV-Resistenzbestimmung in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung eine Abschätzung der ökonomischen Konsequenzen dieses Schrittes erfolgen. Im einzelnen muss anhand der zum heutigen Zeitpunkt verfügbaren Evidenz geklärt werden, inwieweit sich der Einsatz von Resistenztests auf

die Kosten und Kosten-Effektivität der Behandlung HIV-infizierter Patienten auswirken könnte. Insgesamt soll damit ein Beitrag zur sinnvollen Ressourcenallokation im Gesundheitswesen geleistet werden

II C.2 Hintergrund

Die Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten sind durch den Einsatz neuer, kostspieliger Medikamente, die simultane Verabreichung mehrerer antiretroviraler Substanzen in Kombinationstherapien, den frühen Therapiebeginn und die aufgrund geringerer Mortalität längere Behandlungsdauer in allen Industrienationen gestiegen.

Die derzeit eingesetzten antiretroviralen Therapien kosten zwischen 1000 und 1500 € pro Monat und Patient. Aus ethischen Gründen liegen keine amtlichen Daten über die Anzahl der in Deutschland in antiretroviraler Therapie befindlichen HIV-infizierten Patienten vor. Eine genaue Abschätzung populationsbezogener Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten für Deutschland ist aus diesem Grund nicht möglich. Prävalenzschätzungen¹³⁴ deuten allerdings darauf hin, dass sich die Zahl potentieller Therapieempfänger auf ca. 50.000 bis 60.000 beläuft. Bei dem deutlichen Rückgang der Mortalitätsrate in den letzten Jahren³¹⁰ und einer nur leicht rückläufigen HIV-Inzidenz, ist zudem mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz zu rechnen.

Nach dem heutigen Wissensstand ist HIV nach wie vor eine unheilbare Infektionskrankheit. Nur eine lebenslange antiretrovirale Behandlung kann den Übergang in das AIDS-Stadium verzögern und die Lebenserwartung der HIV-infizierten Patienten erhöhen. Der medizinische Effekt antiretroviraler Therapien wird jedoch zunehmend durch die Entwicklung von Resistenzen und den daraus resultierenden Wirkungsverlust der Medikamente^{63,189,213,235,303} limitiert.

HIV-Resistenzbestimmungsverfahren sollen es dem Kliniker erleichtern, bereits bestehende Resistenzen gegen einzelne antiretrovirale Medikamente frühzeitig zu erkennen, um effektive maximal suppressive Medikamenten-Kombinationen für den betreffenden Patienten zusammenstellen zu können und den kostspieligen Einsatz nicht oder nur unzureichend wirksamer Therapien zu vermeiden.

Die Kosten einer Resistenzbestimmung betragen derzeit je nach Methode 250 bis 1250 €^{85,155,361,382} und liegen damit im Bereich der monatlichen Therapiekosten. Die Einbeziehung von Resistenzbestimmungen in das Therapiekonzept könnte sich unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten trotz der zunächst zusätzlichen Testkosten als wirtschaftlich erweisen, wenn sich durch ihren Einsatz das Überleben der Patienten in ausreichendem Maße verlängern oder Folgekosten durch suboptimale Therapien vermeiden ließen. Derartige Einsparungen von Folgekosten wären zum Beispiel im Bereich der stationären Versorgung bzw. bei der Behandlung opportunistischer Erkrankungen denkbar.

II C.3 Forschungsfragen

Ziel der ökonomischen Evaluation ist es, die ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes genotypischer und phänotypischer Resistenzbestimmungen in der Behandlung HIV-infizierter Patienten anhand der derzeit verfügbaren Evidenz zu beurteilen.

Da aufgrund des geringen Alters der Technologie davon ausgegangen werden darf, dass zum jetzigen Zeitpunkt erst sehr wenige Studien zur Ökonomie der Resistenztests vorliegen, sollte zusätzlich Literatur zu den Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten bei Einsatz moderner antiretroviraler Kombinationstherapien gesammelt und ausgewertet werden. Dies ist von Bedeutung, da sich im Zuge einer resistenztestbedingten Steigerung der Therapiewirksamkeit nicht nur die Überlebenszeit der HIV-infizierten Patienten, sondern auch deren Therapiedauer verlängert. Die Kenntnis der Versorgungskosten ermöglicht daher bereits eine grobe Abschätzung der durch einen Gewinn an Überlebenszeit verursachten Zusatzkosten für das Gesundheitswesen.

Im einzelnen sollen im Rahmen der ökonomischen Evaluation folgende Forschungsfragen beantwortet werden.

1. Wie ist die Datenlage für eine ökonomische Beurteilung der HIV-Resistenztests?
2. Wie hoch sind die Krankheitskosten bei moderner Behandlung HIV-infizierter sowie an AIDS erkrankter Patienten?
3. Was kostet die Durchführung genotypischer und phänotypischer Resistenztest?
4. Welche ökonomischen Konsequenzen hat der Einsatz von HIV-Resistenztests?
5. In welchen Bereichen besteht weiterer Forschungsbedarf?

II C.4 Methoden

II C.4.1 Informationsgewinnung

Zur Erschließung von gesundheitsökonomisch relevantem Datenmaterial zur HIV-Resistenzbestimmung wurden verschiedene Literaturdatenbanken, Publikationslisten von HTA Organisationen, HIV-relevante Internetseiten und Kongressbände, neueste Ausgaben verschiedener Fachzeitschriften und Expertenkontakte genutzt.

II C.4.1.1 Literaturdatenbanken

Folgende Datenbanken wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche durchsucht: Medline, Embase, HealthStar, Current Contents/Clinical Medicine, DARE, NEED, EconLit, Cochrane Library, AIDSLine, AIDSTrials sowie Dissertation Abstracts. Die genutzten Datenbanken mit den jeweils berücksichtigten Jahrgängen sind in Dokument 2 im Anhang 2 aufgeführt.

Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND/OR-Operatoren durchgeführt. Auf eine zeitliche Beschränkung der Recherche wurde bewusst verzichtet.

Aus Gründen der Effizienz wurde für den medizinischen und ökonomischen Teil des HTA-Reports eine gemeinsame Literaturrecherche durchgeführt. Die gefundene Literatur wurde nach Themenbereichen in die Gruppen A-E eingeteilt. Die Gruppen A-D spiegeln die im vorangegangenen Kapitel thematisierten medizinischen Aspekte wider; ökonomisch relevante Literatur wurde der Gruppe E zugeordnet. Die zur Literaturrecherche in den einzelnen Datenbanken verwendeten themenspezifischen Suchalgorithmen und deren Trefferausbeute sind in Dokument 2a (Anhang 3) festgehalten.

II C.4.1.2 HTA-Organisationen

In den Publikationslisten der in Dokument 1 (Anhang 1) aufgelisteten Einrichtungen wurde nach relevanten HTA-Berichten und Reviews zum Thema gesucht. Die zur Recherche in den einzelnen Publikationslisten verwendeten Suchalgorithmen und deren Trefferausbeute sind in Dokument 2a (Anhang 3) festgehalten.

II C.4.1.3 Internetseiten und Kongressbände

Die in Tabelle 13 aufgeführten Internetseiten wurden nach relevanter Information sowie Kongressbeiträgen durchsucht.

Tabelle 13. Internetseiten der berücksichtigten Institutionen

| | |
|--|---|
| 12th World AIDS Conference in Geneva | http://www.aids98.ch |
| 4th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection | http://www.hiv98.com |
| 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections | http://www.retroconference.org |
| AEGiS, HIV Information and AIDS Information online Service | http://www.aegis.com |
| Centre Europeen pour la Surveillance Epidemiologique du SIDA | http://www.ceses.org |
| Centres for Disease Control | http://www.cdc.gov |
| HIV Netzwerk Deutschland | http://hiv.net/index.htm |
| IAS International AIDS Society Online Journal | http://www.aidsonline.com |
| John Hopkins University AIDS Service | http://www.hopkins-aids.edu |
| National AIDS Treatment Advocacy Project | http://www.natap.org |
| NIH, National Institute of Health NLM, National Library of Medicine | http://sis.nlm.nih.gov/aids/ahcpr.html http://sis.nlm.nih.gov/aidswww.htm http://igm.nlm.nih.gov |
| Robert-Koch-Institut | http://www.rki.de |
| UNAIDS | http://www.unaids.org |
| World Health Organization | http://www.who.int |

Auf den Internetseiten von HIVNet und AEGiS wurde der e-mail-Service zur Aktualisierung in Anspruch genommen. Relevante Publikationen aus dem e-mail-Service wurden berücksichtigt.

Die Publikationslisten der in Tabelle 14 aufgeführten Kongresse wurden nach relevanten Abstracts durchsucht. Ferner wurden die Referenzlisten der Publikationen auf relevante Beiträge gesichtet.

Tabelle 14. Liste der berücksichtigten Kongresse mit Angabe der Quelle

| | |
|--|--|
| 12th World AIDS Conference in Geneva, June 28-July 3, 1998 | http://www.aids98.ch |
| 4th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, in Glasgow, November 8-12, 1998 | CD-ROM |
| 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections in Chicago, January 31-February 4, 1999 | http://www.retroconference.org |
| 7. Deutscher AIDS-Kongress in Essen, 2-6 Juni, 1999 | CD-ROM |
| 39th ICAAC September 24-27, 1999 | http://hiv.net/index.htm . |
| 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, in Lisbon, October 23-27, 1999 | Abstract-Book http://www.euro-aids99.com |

II C.4.1.4 Neueste Fachliteratur

Zur Erschließung aktuell veröffentlichten Datenmaterials wurden die Ausgaben der Monate Januar bis Juni 1999 der folgenden Fachzeitschriften manuell gesichtet.

- AIDS
- Annals of Internal Medicine
- Archive of Internal Medicine
- British Medical Journal
- Canadian Medical Association Journal
- Drugs
- Journal of the American Medical Association
- European Journal of Clinical Investigation
- Journal of Infectious Diseases
- Nature Medicine
- New England Journal of Medicine
- The Lancet

II C.4.1.5 Expertenkontakte

Zur Erfassung „grauer Literatur“ wurden folgende Institutionen kontaktiert und bezüglich unveröffentlichter Daten, Informationen und neuen Studien zum Thema befragt:

- Hoffman La Roche, Grenzach/Wylen
- Visible Genetics GmbH, Mannheim

- Labor Dres. Fenner, Hamburg
- Priv. Doz. Dr. M. Harder, Institut für Med. Mikrobiologie, Universität Kiel
- Prof. Dr. Weinstein, Prof. Dr. Goldie, Harvard School of Public Health, Boston, USA
- Priv. Doz. Dr. A. Plettenberg, Abt. HIV-Ambulanz und Tagesklinik AK St. Georg

II C.4.2 Informationsauswahl

Die Selektion der im Zuge der Recherche identifizierten Literatur erfolgte in zwei Arbeitsschritten.

Zunächst wurden alle gefundenen Literaturstellen in eine Literaturdatenbank (EndNote Plus) importiert und von zwei Mitarbeitern des HTA-Teams durch Sichtung der Titel und Abstracts nach den in Tabelle 15 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien vorselektiert. Im anschließenden zweiten Schritt wurde die Vorauswahl durch Sichtung der Volltextversionen weiter eingeschränkt.

Letztendlich wurden nur Publikationen, die den definierten Auswahlkriterien entsprachen, in der ökonomischen Evaluation berücksichtigt. Über persönliche Kontakte bezogene Informationen wurden ebenfalls mitberücksichtigt, sofern sie wesentlich zur Beantwortung der Fragestellung beitrugen und nicht durch publizierte Information zu ersetzen waren.

II C.4.3 Informationsaufbereitung

Im Zuge der Informationsaufbereitung wurden die ausgewählten Publikationen und Experteninformationen zunächst in Kurzberichten beschrieben und soweit möglich qualitativ bewertet. Anschließend wurden die zur Beantwortung der Forschungsfragen wesentlichen Parameter extrahiert, gegebenenfalls umgerechnet und tabellarisch dargestellt.

II C.4.3.1 Kurzberichte

Alle im Rahmen der ökonomischen Evaluation berücksichtigten Publikationen und Experteninformationen wurden in einheitlicher Berichtform mit jeweils einem Absatz zur Fragestellung, Methodik, Ergebnissen und Autorenschlussfolgerung dargestellt.

Tabelle 15. Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Kosten-Literaturstellen

| Gruppe | Einschlusskriterien |
|--------|---|
| E | Eingeschlossen werden alle wissenschaftlichen Publikationen, die Daten zu direkten Kosten der antiretroviralen Therapie und/oder der phänotypischen und genotypischen Resistenzbestimmungsverfahren beinhalten. |
| | Es werden alle Publikationen, die Daten zu direkten und indirekten Kosten bei Therapieversagen und Therapiewechsel beinhalten, berücksichtigt. |
| | Alle wissenschaftlichen Publikationen, die die ökonomische Evaluation des antiretroviralen Therapieeinsatzes zum Gegenstand haben, werden berücksichtigt. |
| | Publikationen mit aktuellen epidemiologischen Daten zu Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen, Inanspruchnahme von antiretroviralen Therapien, Häufigkeit von Therapieversagen/Therapiewechsel etc. zur Berechnung von Mengengerüstdaten werden eingeschlossen. |
| | Systematische Reviews und Meta-Analysen zu den genannten Themen werden eingeschlossen. |
| | Ausschlusskriterien |
| | Ökonomische Publikationen, die sich auf antiretrovirale Therapien vor Einführung der Kombinationstherapien oder auf nicht vergleichbare Gesundheitssysteme (Entwicklungsländer) beziehen oder die keine empirischen Daten enthalten, werden ausgeschlossen. |

II C.4.3.2 Qualitative Bewertung

Zur Beurteilung der methodischen Qualität der ausgewählten gesundheitsökonomischen Publikationen (Publikationen der Gruppe E) wurde die im Anhang 4 ersichtliche Checkliste 3 angewandt und es wurden Punktwerte für das qualitative Abschneiden der Studien in bewertungsrelevanten Teilbereichen vergeben.³⁴⁸ Anhand der ermittelten Punktwerte war es möglich, die Ergebnisse einzelner Studien auch in Abhängigkeit von deren methodischer Qualität zu untersuchen. Publikationen, die lediglich in Abstractform vorlagen, sowie Experteninformationen wurden aufgrund der ungenügenden Methodenbeschreibung von der qualitativen Bewertung ausgeschlossen.

II C.4.3.3 Extraktion ökonomischer Parameter

Als für die Beantwortung der ökonomischen Forschungsfragen relevante Parameter wurden Krankheitskosten bei Einsatz moderner antiretroviraler Kombinationstherapien, Preise genotypischer und phänotypischer Resistenztests und Kosten-Effektivitäts-Relationen für resistenztestgesteuerte Kombinationstherapien angesehen. Diese wurden soweit möglich direkt aus den Ergebnissen der Publikationen entnommen oder anhand gegebener Informationen berechnet, in einheitliche Größen umgerechnet und tabellarisch dargestellt.

II C.4.3.4 Währungskonversion und Inflationsbereinigung

Für alle zur Beantwortung der ökonomischen Forschungsfragen wesentlichen Parameter wurden, sofern sie nicht in DM angegeben waren, Währungskonversionen durchgeführt. Die Umrechnung in DM erfolgte über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten (BIP PPP) des jeweiligen Jahres (Quelle: OECD Health Data 99). Auf zusätzliche Inflationsbereinigung und Umrechnung in 1999er DM wurde verzichtet, da sämtliche Studien in einem engen Zeitraum mit sehr geringen Schwankungen der Kaufkraftparitäten und geringer Inflationsrate durchgeführt wurden. Anschließend wurde von DM in € umgerechnet.

Von einer Umrechnung über sektorale Kaufkraftparitäten wurde, aufgrund extremer Diskrepanz der sektoralen Kaufkraftparitäten für Gesundheit (0,65 €/US) und Arzneimittel (1,26 €/US) und der nur in seltenen Fällen getrennt aufgeführten Kostenfaktoren, abgesehen. Da angesichts des hohen Anteils der Arzneimittelkosten an den Gesamtkosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten (>50%) jede einseitige Vernachlässigung einer der beiden Kaufkraftparitäten zu starken Verzerrungen führt, darf die Umrechnung über BIP PPPs (ca. 1 €/US) als guter Kompromiss angesehen werden.

II C.5 Ergebnisse

II C.5.1 Ergebnis der systematischen Informationsrecherche

Die Trefferausbeute und Algorithmen der umfangreichen Literaturrecherche in den unterschiedlichen Datenquellen wurde im Anhang 3 (Dokument 2a, Gruppe E) dokumentiert.

Nach Elimination von Duplikaten und Vorselektion anhand der Titel und Abstracts verblieben 41 Veröffentlichungen, die einer eingehenderen Prüfung unterzogen wurden. Davon waren 23 Abstracts und 18 Journal Artikel. Es wurden keine systematischen Reviews oder HTA-Berichte, die den Einsatz phänotypischer und genotypischer Resistenzbestimmungsverfahren bei der Behandlung HIV-infizierter Patienten zum Gegenstand haben, gefunden.

Nach eingehender Beurteilung der Volltextversionen wurden 7 der 41 vorausgewählten Publikationen als relevant für die Beantwortung der aufgestellten Forschungsfragen erachtet. Darunter befanden sich 5 Journal Articles zum Thema Kosten antiretroviraler Therapien und Kosten der Behandlung von HIV/AIDS^{30,119,241,271,342} und 2 Abstracts zu gesundheitsökonomischen Konsequenzen des Einsatzes genotypischer Resistenztests vor Therapiewechsel.^{48,393} Im Falle der beiden letzten Publikationen wurde von dem Prinzip Abstand genommen, Abstracts von der Evaluation auszuschließen, da keine weiteren Originalarbeiten zur Gesundheitsökonomie von HIV-Resistenztests gefunden wurden.

Ausgeschlossen wurden 34 Literaturstellen.^{11-16, 42, 50, 114, 116, 124, 146, 158, 162, 173, 178, 188, 214, 220, 242, 245, 259, 262, 265, 269, 270, 286, 308, 344, 350, 377, 394, 396, 398}

In Tabelle E (Anhang 6) wurden die ein- und ausgeschlossenen Publikationen kurz beschrieben und kommentiert. Tabelle 16 fasst das Ergebnis des zweistufigen manuellen Selektionsprozesses zusammen.

Tabelle 16. Ergebnis der manuellen Selektion gesundheitsökonomischer Literatur (Gruppe E)

| | Literaturstellen insgesamt | Abstracts | Meta-Analysen | Reviews, Consensus Statements | Guidelines | Journal Articles |
|----------------------|----------------------------|-----------|---------------|-------------------------------|------------|------------------|
| Vorselektion | 41 | 23 | - | - | - | 18 |
| Nachselektion | 7 | 2 | - | - | - | 5 |

Deutsche Studien zu den Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten nach aktuellen Therapiestandards oder zur Kosten-Effektivität der Resistenztests wurden bisher nicht in ausführlicher Form publiziert. Allerdings konnten auf dem Weg persönlicher Kommunikation detailliertere Informationen zu einer im Hamburger Ärzteblatt erwähnten Kostenstudie^{287,288} beschafft werden, die es ermöglichen, diese Arbeit mit deutschen Zahlen zu den Krankheitskosten von HIV und AIDS ebenfalls mit zu berücksichtigen. Dadurch erhöhte sich die Anzahl der in die ökonomische Evaluation eingeschlossenen Studien auf insgesamt acht. Ein Verzicht auf die Informationen der deutschen Kostenstudie erschien aufgrund der Eigenheiten des deutschen Gesundheitswesens nicht angeraten.

II C.5.2 Kosten genotypischer und phänotypischer Resistenztests

Eine Bewertungsziffer im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) gibt es gegenwärtig weder für die Geno- noch für die Phänotypisierung, da beide Verfahren zur Resistenzbestimmung bislang keine regulären Kassenleistungen sind.

Veröffentlichte Zahlen zu Kosten der HIV-Resistenzbestimmung wurden nur in zwei Kongressabstracts^{48,393} und auf einer der Internetseiten der Patientenorganisation ProjectInform, auf der US Laborpreise für verschiedene Resistenztests zusammengetragen wurden, gefunden. Weinstein et al. setzen in ihrer Modellanalyse zur Kosten-Effektivität der Genotypisierung in den USA einen Betrag von \$330 pro Test an. Chaix et al. ermitteln die Kosten im Rahmen einer ökonomischen Begleitanalyse zur VIRADAPT Studie anhand französischer Kassenleistungen und setzen pro Genotypisierung \$500 an. Die von ProjectInform zusammengetragenen Laborpreise für genotypische Tests bewegen sich im Bereich von \$300 bis \$475, der Preis für die Phänotypisierung wird mit \$880 angegeben (siehe Tabelle 17).

Nachforschungen bei Herstellern, Laboren und Nachfragern (HIV-Ambulanzen und Schwerpunktpraxen) ergaben, dass die Preisgestaltung bei Genotypisierung derzeit nicht nur von tatsächlich anfallenden Kosten, sondern oft auch von strategischen Überlegungen beeinflusst wird. Bei Nachfragen in vier deutschen Labors wurden Preise zwischen 230 und 460 € (Mittelwert ca. 345 €) pro Genotypisierung genannt. Die Kosten für das industriell vorgefertigte Analyse-Kit liegen laut Hersteller bei ca. \$150 pro Untersuchung (persönliche Kommunikation mit Visible Genetics Inc.), variieren aber auch mit der Menge durchgeführter Untersuchungen.

Die Kosten für phänotypische Resistenzbestimmungen variieren weniger, da diese Untersuchung in Deutschland bislang nur von einem Anbieter angeboten wurde. Der Preis beträgt 1073 € pro Untersuchung und liegt damit deutlich über den für die USA angegebenen \$880 (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17. Anbieter und Preisangaben verschiedener HIV-Resistenztests.

| Company | Name of Test | Measure | Cost |
|--------------------------|------------------|---------------|------------------|
| Genotypic Tests | | | |
| Applied Sciences | Genotyping test | RT & Protease | \$380 |
| LabCorp/Virco | VircoGen | RT & Protease | \$450 |
| Abbott Diagnostics/Murex | LiPA | RT | To be determined |
| Specialty Labs | GenotypR PLUS | RT & Protease | \$475 |
| Stanford ABL | ABL | RT & Protease | \$300 |
| Phenotypic Tests | | | |
| LabCorp/Virco | Antivirogram | RT & Protease | \$880 |
| ViroLogic | To be determined | RT & Protease | To be determined |

RT = reverse transcriptase

Quelle: Project Inform (<http://www.projinf.org/fs/GenoPheno.html>)

II C.5.3 Ökonomische Konsequenzen der Resistenzbestimmung

Publikationen zu den gesundheitsökonomischen Konsequenzen des Einsatzes von Resistenzbestimmungsverfahren liegen bisher nur als Kongressbeiträge vor. Es liegen zwei Abstracts^{48,393} von kürzlich in den USA stattgefundenen Kongressen vor.

Beide Abstracts beschränken sich auf den Einsatz genotypischer Resistenzbestimmung nach virologischem Therapieversagen. Eine der Arbeiten ist eine amerikanische Kosten-Nutzwert Analyse³⁹³, die zweite untersucht die Auswirkungen der Resistenztestung auf die Höhe und Zusammensetzung der Krankheitskosten in Frankreich⁴⁸.

In der folgenden Kurzbeschreibung der Studien werden Studienziel, Methodik, Ergebnisse und Autorenschlussfolgerung mit jeweils einem Absatz näher erläutert. Auf eine qualitative Bewertung der Studien wurde aufgrund des in Abstracts wenig aussagekräftigen Methodenteils verzichtet.

Chaix et al. 1999⁴⁸: Economic Evaluation of Drug Resistance Genotyping for the Adaptation of Treatment in HIV-Infected Patients in the VIRADAPT Study.; 39 th ICAAC-Conference, San Diego, September 26-29, 1999.

Analyse der Auswirkungen genotypischer Resistenzbestimmung bei therapieerfahrenen HIV-infizierten Patienten auf die Höhe und Zusammensetzung der HIV-Krankheitskosten bei Therapie nach aktuellen Standard-Richtlinien.

Die vergleichende Kosten-Analyse wurde aus der Perspektive des französischen Gesundheitssystems vorgenommen und berücksichtigte Aufwendungen für ambulante und stationäre Klinikleistungen, Tests und Arzneimittel. Basis des Mengengerüsts waren die Daten von 64 Testexponierten und 43 Kontrollen aus der randomisierten

VIRADAPT Studie. Die Studienteilnehmer waren bei Eintritt in die Studie bereits ein- bis dreifach vorbehandelt. Das Follow-Up der VIRADAPT Studie betrug 1 Jahr. Als Informationsquellen für Preise wurden die nationale Kostendatenbank, Kassenabrechnungsdaten und Apothekengroßhandelspreise genannt. Der Preis für den in der VIRADAPT Studie verwendeten TruGene HIV-1 Assay wurde auf \$500 geschätzt. Alle Kosten wurden in 1999 US \$ angegeben.

Der Anteil der Kosten für antiretrovirale Medikation an den durchschnittlichen Gesamtkosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten pro Patientenjahr betrug 55%. Bezüglich der Gesamtkosten wurden keine Unterschiede zwischen der Gruppe mit genotypischer Resistenzbestimmung und konventioneller Therapiewahl beobachtet. Allerdings ließ sich in der Genotypisierungsgruppe ein annähernd signifikanter ($p=0,06$) Rückgang der Medikamentenkosten verzeichnen, der im wesentlichen auf eine Einsparung von Protease-Inhibitoren zurückzuführen war.

Die Autoren schlussfolgern, dass die zusätzlichen Kosten der genotypischen Resistenzbestimmung durch Einsparung bei der antiretroviralen Therapie kompensiert werden. Eine Unterschätzung des Nutzens der Genotypisierung wird aufgrund der nur einjährigen Follow-Up Dauer der Studie für möglich gehalten.

Weinstein et al. 1999³⁹³: Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Annals of Internal Medicine* 134 (6): 440-50, 2001.

Kosten-Nutzwert-Analyse zur Ermittlung der medizinischen und ökonomischen Konsequenzen genotypisierungsgesteuerter Zusammenstellung der Zweittherapie (GART) im Vergleich zu konventionell gewählter Zweittherapie und keiner Zweittherapie bei HIV-infizierten Patienten mit virologischem Therapieversagen.

Medizinische und ökonomische Konsequenzen wurden mit Hilfe eines Markov Modells mit den drei oben genannten Strategien modelliert. Struktur, Perspektive und Zeithorizont des Modells sowie die Herleitung der ökonomischen Modellparameter und Lebensqualitätsgewichte wurden im Abstract nicht näher spezifiziert. Als Datenquellen für Modellparameter wurden die AIDS Clinical Trail Group (ACTG) 320, die Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) sowie die GART-Studie, die die Effektivität der genotypischen Resistenzbestimmung untersucht, aufgeführt.²⁵⁶ Alle Kosten wurden in US\$ 1999 angegeben. Zukünftige Kosten und Effekte wurden bei den Modellberechnungen diskontiert. Zur Überprüfung der Ergebnisstabilität wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Für die drei verglichenen Therapiestrategien ergaben sich in der Analyse folgende Kosten. Keine Zweittherapie kostete \$109500 (€ 111973), konventionelle Zweittherapie \$112600 (€ 115143) und GART-gesteuerte Zweittherapie \$117100 (€ 119745). Die Nutzwerte der drei Strategien wurden in gleicher Reihenfolge mit 77,048, 78,260,

und 80,536 qualitätsadjustierten Lebensmonaten (QALM) angegeben. Damit beliefen sich die inkrementellen Kosten pro mittels Resistenztestung gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY) gegenüber Nichtbehandlung auf \$26200.

Die Autoren schließen daraus, dass der Einsatz der Genotypisierung zur Wahl einer optimalen Zweittherapie sowohl effektiv als auch kosten-effektiv ist.

Beide zur Gesundheitsökonomie von Resistenztests gefundenen Studien deuten auf die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes genotypischer Resistenzbestimmung vor einem Therapiewechsel hin. Wie die Studie von Chaix et al.⁴⁸ ergab, führt der Einsatz genotypischer Resistenztests zu keiner signifikanten Erhöhung der durchschnittlichen jährlichen Gesamtkosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten, da die zusätzlichen Kosten der Resistenzbestimmung durch Einsparung bei der antiretroviralen Medikation, insbesondere bei den Protease-Inhibitoren, kompensiert werden. Die Modellanalyse von Weinstein et al.³⁹³ zeigt, dass durch den Einsatz genotypischer Tests die Kosten-Effektivität der Behandlung HIV-infizierter Patienten gesteigert werden kann. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Kosten-Effektivitäts Analyse kann daher davon ausgegangen werden, dass sich durch Einsatz genotypischer Tests, die eine optimalere Therapiezusammenstellung ermöglichen, gegenüber der herkömmlichen Therapiemethode ein kleiner Gewinn an qualitätsadjustierter Lebenszeit erzielen lässt (ca. 2,3 QALM/Patient), wodurch sich die Belastung des Gesundheitssystems über die Gesamtlebenszeit eines Patienten zwar um 4600 € erhöht, aber die Belastung pro Jahr und Patient nur geringfügig um 186 € ansteigt.

II C.5.4 Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten

Für die Beantwortung der Forschungsfrage nach den Krankheitskosten bei Einsatz moderner, antiretroviraler Kombinationstherapien wurden fünf ausländische Publikationen, 3 Kostenstudien^{30,119,271} und 2 Kosten-Effektivitäts Analysen^{241,342} als geeignet erachtet. Deutsche Studien zu den Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten nach aktuellen Therapiestandards wurden bisher nicht in ausführlicher Form publiziert. Allerdings konnten auf dem Weg persönlicher Kommunikation detailliertere Informationen zu einer im Hamburger Ärzteblatt erwähnten Kostenstudie^{87,288} beschafft werden, die es ermöglichten, diese Arbeit mit deutschen Kostendaten im vorliegenden Report ebenfalls zu berücksichtigen.

Die sechs Arbeiten werden im Folgenden zunächst in einheitlicher Berichtform mit jeweils einem Absatz zur Fragestellung, Methodik, Ergebnissen und Autorenschlussfolgerung kurz vorgestellt. Anschließend werden die zur Beantwortung der Forschungsfrage aus den Arbeiten extrahierten Parameter tabellarisch dargestellt und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen bewertet. Über die methodische Qualität der fünf ausführlich publizierten Studien informieren die ausgefüllten Checklisten im Anhang 3.

II C.5.4.1 Kosten- und Kosteneffektivitätsanalysen

Beck & Tolley 1998³⁰: Financing HIV service provision in England: estimated impact of the cost of antiretroviral combination therapy.; International Journal of Sexual Transmitted Diseases and AIDS. 9 (9), 512-517; 1998.

Kostenstudie zur Schätzung der Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten für das englische Gesundheitswesen unter Annahme antiretroviraler Ein-, Zwei- oder Dreifachkombinationstherapie mit nachfolgenden Vorgaben. 1) AZT-Monotherapie für symptomatische Patienten 2) Zweifachtherapie mit AZT und ddl oder AZT und ddC für alle klinischen HIV-Stadien, 3) Dreifachtherapie mit AZT, einem PI und ddl oder ddC für alle HIV-Stadien.

Die klinischen Stadien der HIV-Infektion wurden als asymptomatisch, symptomatisch ohne AIDS und AIDS definiert. Informationen über Art und Umfang stadiumsspezifisch in Anspruch genommener Versorgungsleistungen entstammten der NPMS multicentre study of HIV service provision. Dabei wurden die wesentlichen ambulanten und stationären Leistungen berücksichtigt (Tabelle 18). Vergleichend wurden zwei Arten der Kostenberechnung durchgeführt. In einem Fall erfolgte die Berechnung der stadiumsspezifischen Versorgungskosten anhand durchschnittlicher Klinikpreise (I), im anderen Fall kamen Standardpreise (II) zur Anwendung. Durch Verknüpfung der ermittelten Versorgungskosten mit stadiumsspezifischen Prävalenzdaten des Communicable Disease Surveillance Centre (CDSC) konnten die 1996er Gesamtaufwendungen des englischen Gesundheitssystems für die Behandlung von HIV-infizierten Patienten unter Annahme von AZT-Einfachtherapie hochgerechnet werden. Zur Ermittlung der Kosten der beiden hypothetischen Vergleichsszenarien (Einsatz von Zwei- bzw. Dreifachtherapie) wurden die für die zusätzlichen Virostatika erforderlichen Aufwendungen addiert.

Die jährlichen Gesamtkosten bei Durchführung von AZT-Monotherapie betragen in Abhängigkeit vom zugrundegelegten Preisgerüst (I) 131 Mio. bzw. (II) 150 Mio. englische Pfund, bei einer Dual-Therapie betragen sie (I) 161 Mio. bzw. (II) 180 Mio. englische Pfund und bei einer Dreifachtherapie (I) 204 Mio. bzw. (II) 223 Mio. englische Pfund. Insbesondere bei der auf Krankenhauspreisen beruhenden Kostenschätzung (I) zeigten sich starke klinikspezifische Streuungen. Die jährlichen Gesamtkosten steigen bei einem Wechsel von einer Monotherapie- auf eine Dualtherapie um 20% und bei einem Wechsel von einer Dual- auf eine Dreifachtherapie um zusätzliche 24%. Für eine Dreifachtherapie versus einer Monotherapie ist ein Anstieg von 49% in den jährlichen Gesamtausgaben zu verzeichnen. Es werden Unterschiede je nach klinischem HIV-Stadium angegeben. In allen drei Therapie-Szenarien wurde der größte Teil der Kosten (>50%) durch Patienten im AIDS-Stadium verursacht. Aus den Gesamtkosten können durch Division mit den gegebenen Prävalenzzahlen die Durchschnittskosten pro Patientenzeit für jedes HIV-Stadium errechnet werden (siehe Tabelle 19).

Die Autoren ermitteln einen Kostenanstieg im Zusammenhang mit der Einführung moderner Kombinationstherapien und erwarten zukünftig eine etwas gleichmäßigere Verteilung der Kosten über die Stadien, da mit zunehmender Etablierung der Kombinationstherapien mehr Kosten in den Pre-AIDS Stadien anfallen und die Kosten im AIDS-Stadium durch Reduktion stationärer Leistungen gesenkt werden könnten. Zur genaueren Abschätzung der Kosten antiviraler Kombinationstherapien wird ein prospektives Monitoring der medizinischen Inanspruchnahme, der Kosten und des Outcomes von HIV-infizierten Patienten empfohlen.

Gebo et al. 1999¹⁹: Costs of HIV medical care in the era of highly active anti-retroviral therapy.; Aids. 13 (8), 963-969; 1999.

Kostenstudie zur Untersuchung der Kostenänderung für Medicaid durch Einführung der Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) mit Proteaseinhibitoren (PI) bei HIV-infizierten Patienten in Maryland, USA..

In drei Querschnitten (1995, 1996, 1997) wurden die ökonomischen und medizinischen Daten von HIV-infizierten Patienten des John-Hopkins HIV-Service analysiert. Alle HIV-infizierten Patienten waren bei Medicaid versichert. Die durchschnittlichen monatlichen Ausgaben von Medicaid wurden für alle stationären und ambulanten Versorgungsleistungen stratifiziert nach CD4-Zahl (<50, 50-200, 201-500 * 10⁶/l) und dem Einsatz von Protease-Inhibitoren (ART mit oder ohne PI) berechnet.

Die Durchschnittskosten der stationären Versorgung blieben in der Gruppe mit CD4-Zellzahl unter 50*10⁶/l in der Zeit von 1995 bis 1997 konstant, in der Gruppe mit CD4-Zellzahl zwischen 50 und 200 *10⁶/l stiegen sie jedoch an. Die Ausgaben für antiretrovirale Medikamente stiegen in der Zeit von 1995 bis 1997 in allen CD4-Strata an. In allen CD4-Strata fielen die Kosten für stationäre Behandlungen für PI-therapierte HIV-infizierte Patienten, während die Kosten für die ambulante Versorgung signifikant zunahmen. Insgesamt waren die Kosten für PI-therapierte jedoch gleich hoch wie für nicht PI-therapierte HIV-infizierte Patienten (siehe Tabelle 19). Die durchschnittlichen Kosten zur Behandlung opportunistischer Infekte fielen in der Gruppe der PI-therapierten HIV-infizierten Patienten deutlich ab, während die Medikamentenkosten durch den Einsatz von Protease-Inhibitoren deutlich anstiegen. Die aktuellsten (1997) stadiumsspezifischen Versorgungskosten bei Anwendung von HAART inkl. Proteaseinhibitor betragen \$US 1031/Monat (SEM 76) für CD4-Zellzahlen über 200/µl Zellen, \$US 1623/Monat (SEM 158) für den CD4-Bereich von 50-200/µl Zellen und \$US 1814/Monat (SEM 245) für den Bereich unter 50/µl Zellen (Tabelle 19).

Es wird festgestellt, dass mit der Einnahme von Protease-Inhibitoren die Kosten der stationären Versorgung und Kosten für die Behandlung opportunistischer Erkrankungen signifikant gesunken sind. Trotz der höheren Medikamentenkosten blieben die Kosten für das Gesundheitswesen bei Einnahme von PI daher insgesamt stabil.

Perdue et al. 1998²⁷¹: Evaluating the cost of medications for ambulatory HIV-infected persons in association with landmark changes in antiretroviral therapy.; Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology. 17 (4), 354-360; 1998.

Follow-Up Kostenstudie zur Beurteilung der Veränderung des Verordnungsverhaltens und der Arzneimittelkosten bei ambulant versorgten HIV-infizierten Patienten im Zuge des medizinischen Fortschritts.

Zwischen Juni 1995 und September 1996 wurden zu 4 Messzeitpunkten (Periode I-IV) sämtliche Medikamentenverordnungen (HIV bedingt und nicht HIV bedingt) einer ambulant versorgten HIV-Kohorte erfaßt. Die Messperioden wurden so gewählt, dass sie mit wichtigen Änderungen in der HIV-Therapie zusammenfielen. Periode I. Juni bis August 1995 (Monotherapie), Periode II. November bis Januar 1995/96 (Erste publizierte Erfolge mit Kombinationen aus AZT, 3TC und SQV werden zugänglich), Periode III. April bis Mai 1996 (Ritonavir und Indinavir werden kommerziell erhältlich), Periode IV. August bis September 1996 (Kombinationstherapien werden in Standard-Richtlinien empfohlen). Pro Periode wurden durch Multiplikation der erfassten Verordnungsmengen mit durchschnittlichen Großhandelspreisen die durchschnittlichen Gesamt- und CD4 spezifische Kosten für den Case Mix der HIV-Kohorte bestimmt und deren zeitliche Entwicklung beurteilt.

Die Kosten der medikamentösen Versorgung HIV-infizierter Patienten nahmen im zeitlichen Verlauf von Periode I (\$US 447/Monat) zu Periode IV (\$US 1048/Monat) stark zu. Dabei stieg der Anteil der Kosten für antiretrovirale Therapie an den Gesamtkosten trotz konstanter Inanspruchnahme von 34% in der ersten Zeitperiode auf 53% in der vierten Zeitperiode. Der Einsatz von Kombinationstherapien erhöhte sich um mehr als das Zehnfache von 8% in der ersten Zeitperiode auf 94% in der vierten Zeitperiode. Die Proportion an HIV-infizierten Patienten unter PI-Therapie nahm von 0% in der ersten auf 53% in der vierten Zeitperiode zu. In der Subgruppe antiretroviral Behandelte erhöhten sich die durchschnittlichen Ausgaben für antiretrovirale Therapie von \$US 251/Monat in Periode I auf \$US 709/Monat in Periode IV. Die aktuellsten Werte (Periode IV) CD4-spezifischer Medikamentenkosten wurden mit \$US 641/Monat (CI95% 411 - 871) für den CD4-Bereich von 200 – 500/µl Zellen bzw. mit \$US 1268/Monat (CI95% 969 - 1568) für den Bereich unter 200/µl Zellen angegeben (Tabelle 19).

Die Autoren schlussfolgern, dass die Medikationsaufwendungen für HIV-infizierte Patienten von 1995 auf 1996 aufgrund der Einführung komplexer antiretroviraler Kombinationstherapien gestiegen sind.

Moore & Bartlett 1996²⁴¹: Combination antiretroviral therapy in HIV infection. An economic perspective.; *Pharmacoeconomics*. 10 (2), 109-113; 1996.

Kosten-Effektivitäts-Analyse zur Ermittlung der medizinischen und ökonomischen Konsequenzen von antiretroviraler Dreifachtherapie im Vergleich zur Einfachtherapie.

Die Analyse erfolgte aus der Perspektive des Gesundheitssystems und berücksichtigt die wesentlichen direkten medizinischen Kosten (Tabelle 18). Typ, Struktur und Zeithorizont des zugrundegelegten Entscheidungsmodells wurden nicht näher spezifiziert. Kostenparameter für die antiretrovirale Einfachtherapie (Zidovudine) wurden aus dem 1992, vor Einführung der Mehrfachtherapie, durchgeführten Aids Cost and Utilization Survey (ASCU) übernommen. Kostenparameter für die Dreifachtherapie (Zidovudin + Lamivudin + Indinavir) wurden durch Addition der zusätzliche Aufwendungen für Lamivudin und Indinavir (1996er mittl. Großhandelspreise + 20%) und jährlich dreier Viruslast Tests (1996er Gebühren des Johns Hopkins Hospitals) berechnet (siehe Tabelle 19). Medizinische Modellparameter wurden aus Studien des Johns Hopkins Hospitals und der Veterans Affairs Study abgeleitet. Zukünftige Kosten wurden bei den Modellberechnungen mit 4% diskontiert. Zur Überprüfung der Ergebnisstabilität wurde ein Worst Case Szenario genannt.

Die Modellberechnungen ergaben eine Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartung von HIV-infizierten Patienten um 3 Jahre unter Einsatz der antiretroviralen Dreifachtherapie. Die zusätzlichen Kosten gegenüber der Einfachtherapie wurden mit \$US 30000 für das Base Case Szenario bzw. mit \$US 54000 für das Worst Case Szenario berechnet, woraus sich Kosten von \$US 10000 bzw. \$US 18000 pro gewonnenes Lebensjahr ergeben.

Die Autoren konstatieren, dass die antiretrovirale Kombinationstherapie hinsichtlich der Viruslast-Suppression der Monotherapie überlegen ist. Es wird diskutiert, dass die höheren Medikamentenkosten der Kombinationstherapie mit zunehmender Verzögerung der Progression zu AIDS zunehmend kompensiert werden.

Sendi et al. 1999³⁴²: Cost effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients.; *Aids*. 13 (9), 1115-1122; 1999.

Kosten-Effektivitäts-Analyse zur Ermittlung der medizinischen und ökonomischen Konsequenzen von HAART (highly active antiretroviral therapy = Dreifachkombinationstherapie inkl. Proteaseinhibitor) im Vergleich zu gar keiner antiretroviralen Therapie.

Die Analyse erfolgte unter Einschluss der wesentlichen direkten medizinischen Kosten aus Perspektive des Gesundheitssystems und aus gesamtgesellschaftlicher Sicht, wobei zusätzliche Produktionsausfallkosten berücksichtigt wurden. Alle medizinischen und ökonomischen Parameter des zugrundegelegten Markov-Modells wur-

den aus Daten der Schweizer HIV-Kohorten Studie (SHCS) abgeleitet. Zur Ermittlung stadiumsspezifischer Kostenparameter wurde eine Zufallsstichprobe der SHCS Krankenakten mittels Micro-costings ausgewertet. Produktionsausfallkosten wurden anhand der in den verschiedenen HIV-Stadien im Durchschnitt geleisteten Arbeitszeit, multipliziert mit dem durchschnittlichen Stundenlohn, berechnet. Alle Kosten wurden in 1997er CHF angegeben. Zukünftige Kosten und Effekte wurden bei den Modellberechnungen diskontiert. Zur Überprüfung der Ergebnisstabilität wurde neben dem Base Case Szenario ein optimistisches und ein pessimistisches Szenario gerechnet.

Die Modellrechnung aus Sicht des Gesundheitssystems ergab eine Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartung von HIV-infizierten Patienten um 6,13 Jahre unter Einsatz von HAART. Die zusätzlichen Kosten gegenüber Nichtbehandlung wurden mit CHF 201870 für das Base Case Szenario berechnet, woraus sich Kosten von CHF 33000 pro gewonnenes Lebensjahr ergeben. Für das optimistische und pessimistische Szenario ergab sich eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von CHF 14000 bzw. CHF 45000. Aus gesellschaftlicher Perspektive erwies sich die Durchführung von HAART, außer im pessimistischen, Szenario als effektiver und billiger als Nichtbehandeln (Dominanz).

Die Autoren fassen zusammen, dass HAART sowohl das Überleben der Patienten als auch die medizinischen Kosten erhöht. Aus gesellschaftlicher Perspektive muss jedoch zusätzlich berücksichtigt werden, dass HAART die Produktivität der HIV-infizierten Patienten erhöht und dadurch sogar Kosten eingespart werden können. Es wird empfohlen, HAART weiterhin allen HIV-Infizierten in der Schweiz zugänglich zu machen.

Plettenberg^{287,288}: Neue Strategien in der Therapie und ihre ökonomischen Zwänge.; Hamburger Ärzteblatt 85 (12), 546-547; 1999

Kostenstudie zur Erfassung der direkten Behandlungskosten von HIV/AIDS in einer deutschen Schwerpunktambulanz.

Aus dem Patientenkollektiv eines der größten deutschen HIV-Zentren im Allgemeinen Krankenhaus St. Georg, Hamburg, wurden zwei Stichproben analysiert und detailliert alle anfallenden direkten medizinischen Kosten für das Jahr 1998 prospektiv dokumentiert und analysiert. Eine Stichprobe bestand aus zehn HIV-infizierten Patienten im asymptomatischen Stadium, die zweite aus zehn Patienten im Vollbild AIDS.

Für Patienten ohne AIDS ergaben sich Gesamtbehandlungskosten von ca. 20963 € pro Jahr. Der bei weitem größte Anteil entfiel auf die antiretrovirale Kombinationstherapie mit 16123€. Für teil- oder vollstationäre Behandlung entstanden Kosten von 3100 €. Die Kosten bei der Behandlung von AIDS-Kranken lagen um rund 6135 €

höher und betragen ca. 27100 €. Bei etwa gleichen Kosten für antiretrovirale Therapie kamen hier Mehrkosten für die ärztliche Versorgung im ambulanten Bereich und vor allem deutlich höhere Kosten für stationäre Behandlung (8123 €) dazu.

Der Anteil der Kosten für stationäre Behandlung betrug bei AIDS-Patienten 30% der Gesamtbehandlungskosten (vs. 15% bei HIV-infizierten Patienten ohne AIDS). Der dominierende Faktor waren die Kosten für die ambulante medikamentöse Therapie sowohl bei AIDS-Patienten (56%) wie bei Nicht-AIDS-Patienten (77%). Demgegenüber waren die Ausgaben für ambulante diagnostische Tests (inklusive der regelmäßigen Viruslastbestimmung) vergleichsweise gering mit 1560 €.

Der Autor schließt aufgrund von Schätzungen des Robert-Koch-Institutes über die Zahl der im Großraum Hamburg lebenden Infizierten, der von ihm ermittelten Kostendaten und des Anteils der antiretroviral Therapierten an den Gesamtinfizierten auf jährliche Therapiekosten von ca. 26 Millionen € allein für Hamburg.

II C.5.4.2 Zusammenfassung der Informationen

Im Kontext einer Abschätzung der ökonomischen Folgen der HIV-Resistenztestung sind die angeführten Studien lediglich im Bezug auf ihre Angaben zu Kosten der HIV-Therapie von Interesse. Derzeit liegen zwar keine empirischen Daten über den Einfluss der Resistenzbestimmung auf die Lebenserwartung der HIV-infizierten Patienten vor, geht man aber, wie derzeit üblich, von einer Erhöhung der Lebenserwartung aus, so muss klar sein, dass mit der Verlängerung der Überlebenszeit auch die Dauer der Behandlung HIV-infizierter Patienten zunimmt. Die Kenntnis der Kosten einer Behandlung HIV-infizierter Patienten in den einzelnen Krankheitsstadien ermöglicht daher bereits eine grobe Abschätzung der mit einem Gewinn an Überlebenszeit verbundenen Mehraufwendungen für das Gesundheitswesen.

Die zur Beantwortung der Frage nach den Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten extrahierten Parameter und Hintergrundinformationen wurden in Tabelle 18 und Tabelle 19 zusammengestellt. Tabelle 18 gibt Auskunft über die in die Berechnung der Krankheitskosten eingeflossenen Kostenarten. Tabelle 19 informiert über Typ, Ort und Zeitraum der Studie, beschreibt Datenquellen und Herleitung der verwendeten Mengen- und Preisgerüste, fasst für die Fragestellung relevante Ergebnisse zusammen und liefert Anhaltspunkte zur Beurteilung ihrer Übertragbarkeit.

Fünf der sechs Studien berücksichtigten alle aus Sicht des Gesundheitssystems wesentlichen direkten medizinischen Kosten. Die sechste Studie beschränkte sich auf den Teilbereich der Arzneimittelkosten und ist daher für die Beantwortung der Forschungsfrage nach den Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten von untergeordneter Relevanz. Nur eine der sechs Arbeiten berücksichtigte in einer Teilanalyse auch indirekte Krankheitskosten. Direkte nichtmedizinische Kosten wurden in keiner Arbeit berücksichtigt.

Aus allen sechs Studien konnten Informationen zu stadiumsspezifischen Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten unter aktuellen Therapiebedingungen extrahiert werden. Aufgrund uneinheitlicher Stadieneinteilung konnten die Ergebnisse jedoch, trotz Konvertierung in eine einheitliche Währung und Anpassung der Bezugszeiträume nicht direkt verglichen werden. So wurde in zwei Fällen eine rein klinische Stadieneinteilung gewählt, in zwei Fällen eine Einteilung nach CD4-Zellstrata vorgenommen und in den übrigen beiden Fällen eine Mischform angeboten.

Wesentliche Unterschiede bestanden auch in der Herleitung der Krankheitskosten bei Einsatz aktueller Mehrfachtherapien. So muss festgestellt werden, dass einige Studien auf empirische Daten von nach aktuellen Therapiestandard behandelten HIV-infizierten Patienten zurückgreifen konnten,^{119,271,287,288,342} während sich andere Arbeiten damit behelfen, die Zusatzkosten der Mehrfachtherapie auf ältere Kostenschätzungen aus der Zeit vor deren Einführung zu addieren.^{30,241} Letzteres Verfahren dürfte eher konservative Kostenschätzungen zur Folge haben, da kompensatorische Einsparungen im Zuge der verbesserten Therapie vernachlässigt werden. Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang, dass in Studien, die die Krankheitskosten bei Einsatz moderner Therapieregime durch Extrapolation älterer Daten ermitteln, die Behandlungskosten im AIDS-Stadium beim Wechsel von Einfach- auf Mehrfachtherapie zunehmen^{30,241} während sie in Studien mit empirischem Datenmaterial eher zurückgehen.^{119,342}

Die Übertragbarkeit der Kostenschätzung der beiden Studien von Beck et al. und Moore et al. auf aktuelle deutsche Verhältnisse wird aus diesem Grunde als mäßig eingestuft. Mäßig übertragbar scheinen auch die Krankheitskosten der Studien von Gebo et al. und Sendi et al. bei denen Zweifel hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Kosten im AIDS- bzw. im preAIDS-Stadium bestehen. Eine quantitative Übertragung der Ergebnisse der Studie von Perdue et al. ist aufgrund der sehr spezifischen Fallzusammensetzung aus behandelten und unbehandelten Patienten in der untersuchten Kohorte nicht möglich. Die beste Anpassung an das deutsche Gesundheitswesen bieten die Kostendaten der deutschen Studie von Plettenberg. Allerdings lässt sich nicht genau abschätzen inwieweit die mit nur 20 Patienten sehr kleine Studienpopulation tatsächlich ein repräsentatives Bild der deutschen HIV-Fälle liefert.

Ungeachtet der methodischen Heterogenität und eingeschränkten Übertragbarkeit der vorliegenden Studien lässt sich anhand der extrahierten Parameter eine größenordnungsmäßige Schätzung der für das Gesundheitswesen aus einem resistenztestbedingten Überlebenszeitgewinn resultierenden Kosten abgeben. Geht man nämlich davon aus, dass durch die Optimierung der antiretroviralen Therapie in erster Linie der Übergang in das AIDS-Stadium verzögert und damit die preAIDS-Phase verlängert wird, so erhöhen sich die Kosten für das Gesundheitswesen in etwa um das Produkt aus gewonnener Lebenszeit und den Behandlungskosten im preAIDS-Stadium. Aufgrund der in Tabelle 19 zusammengestellten Information lässt sich für die Behandlungskosten im preAIDS-Stadium eine wahrscheinliche Spannweite von 6456 (Beck et al.: asymptomatisch) bis 10836 (Moore et al.: CD4 <200 (kein AIDS))

€/Patientenhalbjahr angeben, woraus sich ergibt, dass der Gewinn eines Lebensjahres das Gesundheitssystem zwischen 12271 und 21474 € kosten könnte.

In Tabelle 18 werden die Berechnung der Krankheitskosten, unterschieden nach direkte medizinische, direkte nicht-medizinische und Produktionsausfallkosten sowie die jeweils berücksichtigten Teilkomponenten dargestellt.

Tabelle 18. Übersicht der in den evaluierten gesundheitsökonomischen Studien berücksichtigten Kostenarten

| Kosten | Beck & Tolley ³⁰ UK 1996 | Gebo et al. ¹¹⁹ USA 1995 - 97 | Perdue et al. ²⁷¹ USA 1995/96 | Plettenberg 287,288 BRD 1998 | Moore & Bart- lett ²⁴¹ USA 1996 | Sendi et al. ³⁴² CH 1996/97 |
|---|--|---|---|------------------------------------|--|---|
| Direkte medizinische Kosten | | | | | | |
| ambulante Leistungen | X | X | - | X | X | X |
| stationäre Leistungen | X | X | - | X | X | X |
| ambulante Pflege | X | X | - | X | X | X |
| Arzneimittel | X | X | X | X | X | X |
| Tests | X | X | - | X | X | X |
| Direkte nichtmedizinische Kosten | | | | | | |
| Transportkosten | - | - | - | - | - | - |
| Haushaltshilfe | - | - | - | - | - | - |
| Produktivitätsausfallkosten | | | | | | |
| Behandlungsbedingt | - | - | - | - | - | X |
| Krankheitsbedingt | - | - | - | - | - | X |

Tabelle 19. Berücksichtigte Studien zu Kosten antiretroviraler Kombinationstherapien

| Quelle | Studie | Methodik | Ergebnisse: Kosten antiretroviraler Therapie* | Übertragbarkeit auf die BRD |
|----------------------------------|---|---|--|--|
| Beck & Tolley ³⁰ 1998 | Kostenstudie UK 1996 Schätzung der Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten für das englische Gesundheitswesen unter Annahme antiretroviraler Einzel- oder Dreifachkombinationstherapie. | Berücksichtigte Kosten: ambulante und stationäre direkte medizinische Kosten Mengengerüst: NPMS multi-centre study of HIV service provision (n=5708) Preisgerüst: (I). Durchschnittliche Krankenhauspreise (II). Standardpreise (St Mary's Hospital) Stadienspezifische Prevalenzschätzung: Communicable Disease surveillance Centre | Gesamtkosten/Jahr bei geschätzten 13737 HIV-Behandelten: AZT-Monotherapie (I) € 213 Mio (II) € 242 Mio; Duale Therapie (I) € 261 Mio, (II) € 291 Mio; Dreifachtherapie (I) € 331 Mio, (II) € 361 Mio. Stadiumsspezifische Durchschnittskosten/Patientenhalbjahr bei Einzeltherapie basierend auf Krankenhauspreisen (I): asymptomatisch → € 3240 (Range 2426 - 4773) symptomatisch kein AIDS → € 5389 (Range 4341 - 7186) AIDS → € 14527 (Range 7953 - 29336) Stadiumsspezifische Durchschnittskosten/Patientenhalbjahr bei Dreifachtherapie basierend auf Krankenhauspreisen (I): asymptomatisch → € 6456 (Range 5642 - 7989) symptomatisch kein AIDS → € 10246 (Range 9198- 12043) AIDS → € 19385 (Range 12809 -34193) | Mäßig Mengengerüst für modernen Therapiestandard evtl. veraltet → möglicherweise Überschätzung der Kosten im AIDS-Stadium |
| Gebo et al. 119 1999 | Kostenstudie Maryland USA 1995 - 97 Veränderung der Kosten für Medicaid durch Einführen von HAART mit Proteaseinhibitor. | Berücksichtigte Kosten: ambulante und stationäre direkte medizinische Kosten Mengengerüst/Preisgerüst: Von Medicaid für 695 HIV-infizierten Patienten erstattete Leistungen in den Jahren 1995, 96 und 97 (Maryland Medicaid database) Klinische Daten der Studienpopulation: John-Hopkins HIV-Service | CD4-Zahl spezifische Durchschnittskosten/Patientenhalbjahr ohne PI basierend auf 1997er Medicaid Erstattungen: CD4 >200 → € 8559 (SEM 2628) CD4 50-200 → € 9172 (SEM 2232) CD4 <50 → € 17210 (SEM 3348) CD4-Zahl spezifische Durchschnittskosten/Patientenhalbjahr bei HAART mit PI basierend auf 1997er Medicaid Erstattungen: CD4 >200 → € 6326 (SEM 912) CD4 50-200 → € 9958 (SEM 1896) CD4 <50 → € 11130 (SEM 2940) | Mäßig Kosten stationärer Behandlung nicht übertragbar → möglicherweise Unterschätzung der Kosten im AIDS-Stadium |
| Perdue et al. 271 1998 | Kostenstudie Maryland USA 1995 - 96 Entwicklung der Arzneimittelverordnungen und der Arzneimittelkosten bei ambulant versorgten HIV-infizierten Patienten im Zuge des medizinischen Fortschritts. | Berücksichtigte Kosten: Kosten aller ambulant verordneten Arzneimittel Mengengerüst: Monitoring aller Medikamentenverordnungen einer ambulant versorgten HIV-Kohorte zu 4 Meßzeitpunkten zwischen Juni 1995 und September 1996 (Periode I-IV) Preisgerüst: Mittl. Großhandelspreise (1995/96) | CD4 spezifische Medikamentenkosten/Patientenhalbjahr basierend auf den Daten aus Periode IV (August/September 1996): CD4 200-500 → € 3992 (CI 95% 5006 - 10609) CD4 <200 → € 7896 (CI 95% 11802 - 19098) | Schlecht Heterogener Mix aus HIV-infizierten Patienten mit und ohne antiretrovirale Therapie (community costs) |

| Quelle | Studie | Methodik | Ergebnisse: Kosten antiretroviraler Therapie* | Übertragbarkeit auf die BRD |
|---|---|---|--|--|
| Moore & Bartlett ²⁴¹ 1996 | Kosten-Effektivitäts Analyse USA 1996 Vergleich antiretroviraler Ein- und Dreifachtherapie aus der Perspektive des Gesundheitssystems | Berücksichtigte Kosten: ambulante und stationäre direkte medizinische Kosten Mengengerüst/Preisgerüst: Kosten bei Einfachtherapie (Zidovudin) → Stadiumspezifische Versorgungskosten laut 1992er US Aids Cost and Utilization Survey Kosten bei Dreifachtherapie (Zidovudin + Lamivudin + Indinavir) → Kosten der Einfachtherapie + zusätzlicher Aufwand für Kombinationspräparate (1996er Großhandelspreise + 20%) und Viruslast Tests (1996er Krankenhausgebühren). | Stadiumspezifische Durchschnittskosten/Patientenhalbjahr bei Einfachtherapie: CD4 200-500 (kein AIDS) → € 2678 CD4 <200 (kein AIDS) → € 6165 AIDS (prefinal) → € 11770 AIDS (final) → € 24910 Stadiumspezifische Durchschnittskosten/Patientenhalbjahr bei Dreifachtherapie: Cd4 200-500 (kein AIDS) → € 7348 CD4 <200 (kein AIDS) → € 10836 AIDS (prefinal) → € 16441 AIDS (final) → € 29581 | Mäßig Mengengerüst für modernen Therapiestandard evtl. veraltet → möglicherweise Überschätzung der Kosten im AIDS-Stadium |
| Sendi et al. ³⁴² 1999 | Kosten-Effektivitäts Analyse CH 1996/97 Vergleich von HAART (highly active antiviral therapy) gegen NART (no antiviral therapy) aus der Perspektive des Gesundheitssystems und der Gesellschaft | Berücksichtigte Kosten bei Analyse aus Sicht des Gesundheitssystems: ambulante und stationäre direkte medizinische Kosten Mengengerüst/Preisgerüst: Auswertung zufällig ausgewählter Krankenakten von an der Schweizer HIV Kohortenstudie (SHCS) beteiligter Patienten → Micro-costing Ansatz | Stadiumspezifische Durchschnittskosten/Patientenhalbjahr bei NART aus Sicht des Gesundheitssystems: Kein AIDS (CD4 >200) → € 879 (Range 443 - 1325) Kein AIDS (CD4 <200) → € 971 (Range 516 - 1435) AIDS (CD4 200-500) → € 9032 (Range 1264 - 49334) AIDS (CD4 <200) → € 18965 (Range 2656 - 103571) Stadiumspezifische Durchschnittskosten/Patientenhalbjahr bei HAART aus Sicht des Gesundheitssystems: Kein AIDS (CD4 >200) → € 3590 (Range 2967 - 4188) Kein AIDS (CD4 <200) → € 3681 (Range 3040 - 4298) AIDS (CD4 200-500) → € 5553 (Range 4945 - 6044) AIDS (CD4 200-500) nach 8,5J → € 14246 (Range 4139 - 65867) AIDS (CD4 <200) → € 9130 (Range 4579 - 21245) AIDS (CD4 <200) nach 8,5J → € 21676 (Range 5180 - 106434) | Mäßig Kosten im preAIDS-Stadium zu niedrig |
| Plettenberg 287,288 1999 | Kostenstudie BRD 1998 Prospektive Ermittlung stadiumsspezifischer Krankheitskosten an Patienten eines Hamburger HIV-Zentrums | Berücksichtigte Kosten: ambulante, stationäre und teilstationäre direkte medizinische Kosten Mengengerüst/Preisgerüst: Prospektive Kostenerhebung an je 10 asymptomatischen und symptomatischen Patienten des HIV-Zentrums → Micro-costing Ansatz | Stadiumspezifische Durchschnittskosten/Patientenhalbjahr: asymptomatisch → € 10481 AIDS → € 13549 | Gut |

* Währungskonvertierung über BIP PPPs des jeweiligen Jahres (Quelle: OECD Health Data 99)

II C.6 Diskussion

II C.6.1 Diskussion der Methodik

Aufgrund der mit dem geringen Alter der Technologie verbundenen, eingeschränkten Publikationslage sowie der raschen Fortentwicklung des Technologiestandards wurde besonderer Wert auf eine breite und sehr ausführliche Literaturrecherche gelegt. Zum einen wurde bei der für HTA-Berichte üblichen Literatursuche in Datenbanken und Referenzlisten bewusst auf eine zeitliche Eingrenzung verzichtet, zum anderen wurden im großen Umfang alternative Informationsquellen, wie das World Wide Web, Kongresse und Expertengespräche genutzt. Es wurden Datenbanken relevanter medizinischer Fachtagungen, die im Internet zur Verfügung standen, herangezogen. Ferner wurden Internetseiten nationaler und internationaler Gesundheitseinrichtungen, wissenschaftlicher Arbeitsgruppen, Anbietern von Pharmaka und diagnostischen Technologien sowie Patientenorganisationen gesichtet. Es wurden e-mail-Services zur Aktualisierung neu publizierter Literatur und stattgefundenen fachlicher Tagungen in Anspruch genommen. Weiterhin wurden Experten schriftlich bzw. persönlich kontaktiert und zu laufenden Forschungsprojekten und nicht veröffentlichten Ergebnissen befragt. Insgesamt scheint hiermit das Auffinden der relevanten Literaturstellen und gegenwärtig verfügbaren Informationen zur Fragestellung gewährleistet. Da jedoch bislang keine weitere systematische Literaturrecherche publiziert wurde, ist ein Vergleich mit unabhängigen Ergebnissen nicht möglich. Eine potentielle Fehlerquelle bei der Literaturrecherche lag in der Beschränkung auf englisch- und deutschsprachige Publikationen. Obwohl die meisten wissenschaftlichen Publikationen, insbesondere große randomisierte klinische Studien, in englischer Sprache publiziert werden, können kleinere Beobachtungsstudien hierdurch unberücksichtigt geblieben sein. Insgesamt sind die Auswirkungen dieser Fehlerquelle jedoch als gering einzustufen, da alle wichtigen Publikationen der Referenzlisten berücksichtigter Reviews gefunden wurden.

Die Literatúrauswahl erfolgte im ersten Schritt durch Sichtung der Titel und Abstracts auf relevante Publikationen durch zwei Gutachter. Ein- und Ausschluss der Literatur erfolgte nach a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem zweiten Schritt wurden die verbliebenen 41 Literaturstellen parallel von einem klinischen Experten und einem nicht-medizinischen Gutachter gelesen und relevante Ergebnisparameter extrahiert. Dieses Verfahren gewährleistete eine objektive Beurteilung der Publikationen. Bei divergierenden Ergebnissen wurde ein Konsens gebildet. Die Gefahr eines Fehlers ist daher als eher gering einzuschätzen.

Zur Bewertung der methodischen Qualität der berücksichtigten Publikationen wurden

vorgegebene Checklisten herangezogen, sofern ausreichende Information für eine methodische Beurteilung vorhanden war.

Währungskonversionen wurden nach anerkanntem Standard über Bruttoinlandsprodukt Kaufkraftparitäten (BIP PPP) vorgenommen. Von einer Umrechnung über sektorale Kaufkraftparitäten wurde, aufgrund extremer Diskrepanz der sektoralen Kaufkraftparitäten für Gesundheit (0,65€/US\$) und Arzneimittel (1,26 €/US\$) und der nur in seltenen Fällen getrennt aufgeführten Kostenfaktoren, abgesehen. Da angesichts des hohen Anteils der Arzneimittelkosten an den Gesamtkosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten (>50%⁴⁸) jede einseitige Vernachlässigung einer der beiden Kaufkraftparitäten zu starken Verzerrungen führt, darf die Umrechnung über BIP PPPs (ca. 1 €/US\$) als guter Kompromiss angesehen werden.

II C.6.2 Diskussion der Ergebnisse

II C.6.2.1 Berücksichtigte Information

Aus dem noch sehr jungen Entwicklungsstand der Technologie von HIV-Resistenztestverfahren resultiert die zentrale Problematik der geringen Datenlage zu ökonomischen Aspekten der HIV-Resistenzbestimmungsverfahren. Um dem schnell fortschreitenden Entwicklungsstand der Technologie gerecht zu werden und möglichst umfangreiche und aktuelle Informationen zu den Testverfahren mit einzubeziehen, wurden in dieser Evaluation im Gegensatz zu konventionellen HTA-Berichten, in denen nur HTA-Berichte, systematische Reviews und publizierte Primärstudien aufgenommen werden, auch Abstracts, Internet-Informationen und mündliche Experteninformationen genutzt.

Zur Beantwortung der ökonomischen Forschungsfragen wurden Informationen zu Krankheitskosten bei Einsatz moderner antiretroviraler Kombinationstherapien, Preise genotypischer und phänotypischer Resistenztests und Kosten-Effektivitäts-Relationen für resistenztestgesteuerte Kombinationstherapien benötigt.

Veröffentlichte Zahlen zu Preisen der Resistenztests wurden nur in den Kongressabstracts einer Kosten-Nutzwert Analyse³⁹³, einer Kostenvergleichsstudie⁴⁸ und auf einer der Internetseiten der Patientenorganisation ProjectInform, gefunden. Weitere Informationen, insbesondere über die Preise der Resistenzbestimmung in Deutschland, mussten über persönliche Nachforschungen eingeholt werden. Zahlen zu den gesundheitsökonomischen Konsequenzen des Einsatzes von Resistenzbestimmungsverfahren wurden ebenfalls nur in den beiden bereits erwähnten Kongressabstracts publiziert. Die Untersuchungen waren zudem auf den Einsatz genotypischer Resistenztests beschränkt. Zur Beantwortung der Forschungsfrage nach den

Krankheitskosten bei Einsatz moderner antiretroviraler Kombinationstherapien standen fünf Volltextpublikationen, 3 Kostenstudien^{30,119,271} und 2 Kosten-Effektivitäts Analysen^{241,342} zur Verfügung. Informationen über eine sechste in Deutschland durchgeführte Kostenstudie^{287,288} entstammten in erster Line aus Expertenkontakten. Aufgrund der Eigenheiten des deutschen Gesundheitswesens erschien es, trotz der geringen Fallzahl und der spärlichen Information über die Methodik der Studie, vernünftig die Arbeit in die Evaluation einzubeziehen.

Aus der Natur einer Publikation in Abstract-Form ergeben sich Schwierigkeiten in der Interpretation der Studienergebnisse und in der qualitativen Bewertung der Studien. Der meist sehr kurz gehaltene Methodenteil gibt nicht genügend Information zur ausreichenden Beurteilung der Vorgehensweise und Qualität der durchgeführten Studie und kann hierdurch zu Interpretationsfehlern führen. Eine qualitative Bewertung anhand von Checklisten ist hier aufgrund der geringen Information zum methodischen Vorgehen nicht möglich. Ähnlich problematisch ist die Beurteilung von Informationen aus persönlicher Kommunikation mit Experten. Angesichts der begrenzten Datenlage kann nicht auf die Nutzung dieser Informationsquellen verzichtet werden, allerdings muss die Richtigkeit der aus diesen Informationen abgeleiteten Schlussfolgerungen kritisch hinterfragt werden.

II C.6.2.2 Ökonomische Konsequenzen der HIV-Resistenzbestimmung

Ziel der ökonomischen Evaluation war es, die ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes genotypischer und phänotypischer Resistenzbestimmungen in der Behandlung HIV-infizierter Patienten anhand der derzeit verfügbaren Evidenz zu beurteilen.

Wie die Recherche ergab, liegen zum jetzigen Zeitpunkt lediglich zwei in Abstractform veröffentlichte, ökonomisch orientierte Untersuchungen^{48,393} zum Einsatz genotypischer Resistenzbestimmung bei HIV-infizierten Patienten mit virologischem Therapieversagen vor. Beide Arbeiten deuten auf die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes genotypischer Resistenzbestimmung vor einem Therapiewechsel hin. So ergab die auf Einjahresdaten der französischen VIRADAPT Studie basierende Kostenvergleichsstudie von Chaix et al.⁴⁸, dass der Einsatz genotypischer Resistenztests zu keiner signifikanten Erhöhung der durchschnittlichen jährlichen Gesamtkosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten führt, da die zusätzlichen Kosten der Resistenzbestimmung offenbar durch Einsparungen bei der antiretroviralen Medikation, insbesondere bei den Protease-Inhibitoren, kompensiert werden. Die Kosten-Nutzwert Analyse von Weinstein et al.³⁹³, die Ergebnisse der amerikanischen GART-Studie extrapoliert, zeigt, dass sich durch den Einsatz der Resistenzbestimmung ein Gewinn an qualitätsadjustierten Lebensjahren erzielen und die Kosten-Effektivität der Behandlung HIV-infizierter Patienten verbessern lässt. Wie aus den Ergebnissen der Studie zu berechnen war, beläuft sich der erwartete Nutzwertgewinn

durch Einsatz der Genotypisierung im Vergleich zum herkömmlichen Verfahren der Therapiezusammenstellung auf etwa 2 QALMs pro Patient, wobei sich die durchschnittliche Belastung des Gesundheitssystems pro Patient zwar um 4600 € von 115100 auf 119700 € erhöht, die Belastung pro Jahr und Patient jedoch nur geringfügig zunimmt. Da sich das vorliegende Abstract auf die Angabe qualitätsbereinigter Überlebenszeiten beschränkt und keine Informationen zu den verwendeten Lebensqualitätsgewichten gibt, kann derzeit nicht beurteilt werden, wie viele Monate bzw. Jahre ein HIV-infizierter Patient durch den Einsatz der Genotypisierung gewinnt. Daher kann auch nicht beantwortet werden, inwieweit die in der Modellanalyse gefundene Kosten-Effektivitäts-Steigerung auf einer Verlängerung der Verweildauer im weniger kostenintensiven preAIDS-Stadium bzw. auf einer Verbesserung der Lebensqualität beruht. Einschränkend muss gesagt werden, dass beide Studien lediglich auf Daten eines sehr kurzen Beobachtungszeitraums zurückgreifen konnten, da bisher noch keine Langzeitbeobachtungen des Resistenztesteinsatzes vorliegen. Demzufolge sollten alle quantitativen Schlussfolgerungen solange als unsicher und vorläufig eingestuft werden, bis sie durch neuere Daten bestätigt werden. Dies gilt insbesondere für die Ergebnisse der vorliegenden Kosten-Nutzwert-Analyse, die die Ergebnisse verschiedener Kurzzeitbeobachtungen zusammenfasst und über längere Zeiträume projiziert.

Aufgrund der spärlichen Datenlage wurde zur Abschätzung der **ökonomischen Folgen der HIV-Resistenztestung** neben der Auswertung themenspezifischer Publikationen ein zweiter indirekter Ansatz gewählt. Dieser basiert auf der Vorstellung, dass die mit zunehmender Wirksamkeit der antiretroviralen Therapieregime beobachtete Steigerung der Lebenserwartung in erster Linie auf die Verzögerung der Progression in das AIDS-Stadium und damit auf eine Verlängerung der preAIDS-Phase zurückzuführen ist. Erfahrungen nach der Einführung der modernen Kombinationstherapien stützen diese Vermutung.^{243,263,264} Geht man weiter davon aus, dass sich im selben Maße wie die Überlebenszeit auch die Therapiedauer verlängert und dass in diesem Zeitraum Kosten für die Behandlung des preAIDS-Stadiums anfallen, so lässt sich bei Kenntnis dieser Kosten bereits eine grobe Abschätzung der durch den Gewinn an Überlebenszeit verursachten Zusatzkosten für das Gesundheitswesen ermitteln.

Für die Beantwortung der **Forschungsfrage nach den Krankheitskosten** bei Einsatz moderner antiretroviraler Kombinationstherapien wurden sechs Untersuchungen, 4 Kostenstudien^{30,119,271,287,288} und 2 Kosten-Effektivitäts-Analysen^{241,342} als geeignet erachtet. Fünf der sechs Studien berücksichtigten alle aus Sicht des Gesundheitssystems wesentlichen direkten medizinischen Kosten. Die sechste Studie beschränkte sich auf den Teilbereich der Arzneimittelkosten und ist daher für die Beantwortung der Forschungsfrage nach den Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten von untergeordneter Relevanz.²⁷¹ Nur eine der sechs Arbeiten berücksichtigte in einer Teilanalyse auch indirekte Krankheitskosten.³⁴² Direkte nichtmedizinische Kosten wurden in keiner Arbeit berücksichtigt. Die vorliegenden Arbeiten belegen den deutlichen Anstieg der Kosten für antiretrovirale Medikation seit Einfüh-

rung der Protease-Inhibitoren und Änderung des Therapiestandards hin zur antiretroviraler Kombinationstherapien.^{30,119,271} Weniger klar erscheinen dagegen die Auswirkungen der Einführung wirksamerer Therapieregime auf die Gesamt- bzw. die jährlichen Gesamtbelastung des Gesundheitssystems sowie die stadiumsspezifischen Behandlungskosten. Im Bezug auf die Gesamtbelastung muss wohl allein aufgrund der unter Kombinationstherapie im Zuge der erhöhten Lebenserwartung der HIV-infizierten Patienten verlängerten Therapiedauer mit einer Zunahme der Kosten gerechnet werden.^{241,342}

Darüber hinaus scheint jedoch umstritten, inwieweit die Kostensteigerung im Bereich antiretroviraler Medikation durch Einsparungen in anderen Bereichen kompensiert wird. So zeigen einige Arbeiten im Zusammenhang mit der Einführung moderner Therapieregime eine Zunahme der stadiumsspezifischen Versorgungskosten und damit der jährlichen Belastung für das Gesundheitswesen, während andere Untersuchungen im Zuge der Therapieumstellung einen Kostenrückgang bei den stationären Leistungen und der Behandlung opportunistischer Erkrankungen beobachten, der die zusätzlichen Kosten ausgleicht. Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang, dass in Studien, die die Krankheitskosten bei Einsatz moderner Therapieregime durch Extrapolation älterer Daten aus der Zeit vor Einführung der Kombinationstherapien ermitteln, die Behandlungskosten im AIDS-Stadium beim Wechsel von Einfach- auf Mehrfachtherapie zunehmen^{30,241}, während sie in Studien mit empirischem therapiespezifischen Datenmaterial eher zurückgehen.^{119,342} Aus allen sechs Studien konnten Informationen zu stadiumsspezifischen Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten unter aktuellen Therapiebedingungen extrahiert werden. Aufgrund uneinheitlicher Stadieneinteilung konnten die Ergebnisse jedoch, trotz Konvertierung in eine einheitliche Währung und Anpassung der Bezugszeiträume, nicht direkt verglichen werden. Wesentliche Unterschiede bestanden auch in der Herleitung der Krankheitskosten bei Einsatz aktueller Mehrfachtherapien. So muss festgestellt werden, dass einige Studien auf empirische Daten von nach aktuellem Therapiestandard behandelten HIV-infizierten Patienten zurückgreifen konnten,^{119,271,287,288,342} während sich andere Arbeiten damit behelfen, die Zusatzkosten der Mehrfachtherapie auf ältere Kostenschätzungen aus der Zeit vor deren Einführung zu addieren.^{30,241} Letzteres Verfahren dürfte eher überhöhte Kostenschätzungen zur Folge haben, da kompensatorische Einsparungen im Zuge der verbesserten Therapie vernachlässigt werden. Die Übertragbarkeit der Kostenschätzung der beiden Studien von Beck et al. und Moore et al. auf aktuelle deutsche Verhältnisse wird aus diesem Grunde als mäßig eingestuft. Mäßig übertragbar schienen auch die Krankheitskosten der Studien von Gebo et al. und Sendi et al., bei denen Zweifel hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Kosten im AIDS- bzw. im preAIDS-Stadium bestehen. Eine quantitative Übertragung der Ergebnisse der Studie von Perdue et al. ist aufgrund der sehr spezifischen Fallzusammensetzung aus behandelten und unbehandelten Patienten in der untersuchten Kohorte nicht möglich. Die beste Anpassung an das deutsche Gesundheitswesen bieten die Kostendaten der deutschen Studie von Plettenberg. Allerdings lässt sich nicht genau abschätzen, inwieweit die mit nur

20 Patienten sehr kleine Studienpopulation tatsächlich ein repräsentatives Bild der deutschen HIV-Fälle liefert. Ungeachtet der methodischen Heterogenität und eingeschränkten Übertragbarkeit der vorliegenden Studien ließ sich anhand der extrahierten Parameter eine größenordnungsmäßige Abschätzung der mit einer Verlängerung der preAIDS-Phase verbundenen Mehrbelastungen für das Gesundheitswesen durchführen. Da anhand der gewonnenen Information für die Behandlungskosten im preAIDS-Stadium ein Range von 6456 (Beck et al.: asymptomatisch) bis 10836 (Moore et al.: CD4 <200 (kein AIDS)) €/Patientenhalbjahr angegeben werden kann, darf gefolgert werden, dass ein durch Verbesserung der Therapiewirksamkeit gewonnenes Lebensjahr das Gesundheitssystem zwischen 12270 und 21475 € kosten könnte. Legt man die Zahlen der deutschen Kostenstudie (Plettenberg: asymptomatisch) zugrunde, ist mit ca. 21000 € pro gewonnenes Lebensjahr zu rechnen. Dies ist eine Kosten-Effektivitäts-Relation, die im Vergleich zu anderen Aufwendungen im Gesundheitssektor als vertretbar angesehen werden muss. Wieviel an Lebenszeit durch den Einsatz der Resistenzbestimmung allerdings tatsächlich zu gewinnen ist, bleibt bis zum Vorliegen empirischer Langzeitstudien jedoch abzuwarten.

Sollten sich bisherige Hoffnungen auf eine Verbesserung der Therapiewirksamkeit in Folge des Einsatzes von Resistenztests langfristig nicht bestätigen, entfielen auch der Gewinn an Überlebenszeit und die mit diesem verbundenen Zusatzkosten für das Gesundheitssystem. Allerdings wären in diesem Fall auch die zur Resistenzbestimmung aufgebrauchten Leistungen verschwendet. Um auch für dieses ungünstige Szenario eine Abschätzung der ökonomischen Konsequenzen vornehmen zu können, mussten Informationen über die Kosten der Resistenzbestimmung eingeholt werden.

Veröffentlichte Zahlen zu **Kosten der HIV-Resistenzbestimmung** wurden nur in zwei Kongressabstracts^{48,393} und auf einer der Internetseiten der Patientenorganisation ProjectInform, auf der US Laborpreise für verschiedene Resistenztests zusammengetragen wurden, gefunden. Die aus diesen Quellen ermittelten Preise liegen zwischen \$330 und \$500 pro Genotypisierung und bei \$880 pro phänotypischen Test. Informationen über die Preise der Resistenzbestimmung in Deutschland mussten über persönliche Nachforschungen eingeholt werden. Bei Nachfragen in vier deutschen Labors wurden Preise zwischen 230 und 460 € (Mittelwert ca. 305 €) pro Genotypisierung genannt. Die Kosten für phänotypische Resistenzbestimmungen variieren weniger, da diese Untersuchung in Deutschland bislang nur von einem Anbieter zu 1075 € angeboten wird. Im Zuge der Erkundigungen wurde ebenfalls klar, dass die Preisgestaltung bei Genotypisierung derzeit nicht nur von tatsächlich anfallenden Kosten, sondern oft auch von strategischen Überlegungen beeinflusst wird. Trotz der derzeit noch instabilen Preissituation wird klar, dass zumindest die Kosten für genotypische Resistenzbestimmung bei der Höhe der weiter oben genannten Therapiekosten im preAIDS-Stadium nicht sonderlich ins Gewicht fallen. Dies gilt insbesondere, wenn man bedenkt, dass die Bestimmungen nur vor einem Therapiebeginn bzw. nach einem Therapieversagen eingesetzt werden.

II C.6.3 Gesundheitspolitische Relevanz der Ergebnisse

Bisher gibt es keine Rechtsvorschrift, nach der in der ambulanten Versorgung von HIV-infizierten Patienten die Kosten für eine HIV-Resistenzbestimmung von der GKV übernommen werden müssen, da diese weder explizit im SGB V vorgesehen ist, noch es eine Bewertungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab oder eine Zulassungsentscheidung durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen gibt. Diese ist erst zu erwarten, wenn die Technologie standardisiert, ihre medizinische Wirksamkeit wissenschaftlich belegt sowie ihre Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dargelegt ist. Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse besitzen Relevanz für den gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess über die Übernahme der Kosten von HIV-Resistenzbestimmungen durch die gesetzlichen Krankenkassen.

Im Rahmen der vorliegenden ökonomischen Technologiefolgenabschätzung wurden die ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes genotypischer und phänotypischer Resistenzbestimmungen bei der Behandlung HIV-infizierter Patienten beurteilt. Aufgrund der derzeit noch sehr spärlichen Datenlage zur Ökonomie der Resistenztestung wurde zur Konsequenzenabschätzung neben der Auswertung themenspezifischer Publikationen ein zweiter indirekter Ansatz gewählt, der die Erfahrungen der Kostenentwicklung nach Einführung wirksamerer antiretroviraler Kombinationstherapien auf den Einsatz von Resistenztests überträgt.

Beide Evaluationsansätze lieferten Belege für die Wirtschaftlichkeit der Resistenztestung. Die Ergebnisse der beiden zur Gesundheitsökonomie des Einsatzes genotypischer Resistenzbestimmung bei HIV-infizierten Patienten mit virologischem Therapieversagen existierenden Untersuchungen deuten darauf hin, dass der Einsatz der Tests zu keiner signifikanten Erhöhung der durchschnittlichen jährlichen Gesamtkosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten führt, da die zusätzlichen Kosten der Resistenzbestimmung offenbar durch Einsparungen bei der antiretroviralen Medikation, insbesondere bei den Protease-Inhibitoren, kompensiert werden.⁴⁸ Die Modellanalyse von Weinstein et al.³⁹³ ergab, dass sich bei einem Wechsel von konventioneller zu resistenztestgesteuerten Therapiezusammenstellung die Gesamtkosten pro Patient im Mittel um 4600 € erhöhen, die durchschnittlich pro Patient und Jahr anfallenden Kosten jedoch nur um 186 € ansteigen. Der Kostenanstieg ist vermutlich in erster Linie darauf zurückzuführen, dass sich im Falle einer resistenztestbedingten Wirksamkeitssteigerung der antiretroviralen Therapie nicht nur die Lebenserwartung der HIV-infizierten Patienten sondern verlängert auch deren Therapiebedürftigkeit. Angesichts der hohen Kosten für die antiretrovirale Therapie dürften die vergleichsweise geringen Kosten für die Testanwendung dabei nicht sonderlich ins Gewicht fallen. Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist es nicht möglich, die durch Resistenztestung tatsächlich entstehende Verlängerung der Therapiedauer zu quantifizieren, allerdings konnte auf der Basis der Krankheitskosten bei moderner Mehrfachtherapie 30,241 geschätzt werden, dass ein durch Verbesserung der Therapiewirksamkeit gewonnenes Lebensjahr das Gesundheitssystem zwischen 12 270 und 21 475 €

kosten könnte. Angesichts deutscher Kostendaten^{287,288} sollte eher von 21 000 € ausgegangen werden, jedoch ist selbst dies eine Kosten-Effektivitäts-Relation, die im Vergleich zu anderen Aufwendungen im Gesundheitssektor als vertretbar angesehen werden kann. Darüber hinaus dürfte sie im Falle der Richtigkeit der zugrundegelegten Annahmen auch auf den Einsatz phänotypischer Resistenztests zu übertragen sein. Sollten sich bisherige Hoffnungen auf eine Verbesserung der Therapiewirksamkeit in Folge des Einsatzes von Resistenztests langfristig nicht bestätigen, entfielen auch der Gewinn an Überlebenszeit und die mit diesem verbundenen Zusatzkosten für das Gesundheitssystem. Allerdings wären in diesem Fall auch die zur Resistenzbestimmung aufgebrauchten Leistungen verschwendet. Angesichts der für die Resistenzbestimmungen ermittelten Preise von 230-460 € für genotypische bzw. 1075 € für die phänotypischen Tests blieben die ökonomischen Konsequenzen für das Gesundheitswesen jedoch selbst unter dieser pessimistischen Annahme überschaubar. Dies gilt insbesondere, wenn man bedenkt, dass die Bestimmungen nur vor einem Therapiebeginn bzw. nach einem Therapieversagen eingesetzt werden.

II C.7 Schlussfolgerungen

Im Rahmen der vorliegenden ökonomischen Technologiefolgenabschätzung wurden die ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes genotypischer und phänotypischer Resistenzbestimmungen bei der Behandlung HIV-infizierter Patienten beurteilt. Aufgrund der derzeit noch sehr spärlichen Datenlage zur Ökonomie der Resistenztestung wurde zur Konsequenzenabschätzung, neben der Auswertung themenspezifischer Publikationen, ein zweiter indirekter Ansatz gewählt, der die Erfahrungen der Kostenentwicklung nach Einführung wirksamerer antiretroviraler Kombinationstherapien auf den Einsatz von Resistenztests überträgt.

Beide Evaluationsansätze lieferten Belege für die Wirtschaftlichkeit der Resistenzbestimmung. Es wurde gefunden, dass sich durch den Wechsel von konventioneller zu resistenztestgesteuerter Therapiezusammenstellung die Gesamtbelastung des Gesundheitssystems pro Patient infolge der verlängerten Lebenserwartung und Therapiebedürftigkeit zwar erhöht, dass dabei aber mit keinem nennenswerten Anstieg der durchschnittlich pro Jahr und Patient anfallenden Behandlungskosten zu rechnen ist. Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen ist es derzeit nicht möglich, die durch Resistenztestung tatsächlich entstehende Verlängerung der Therapiedauer zu quantifizieren, allerdings kann auf der Basis der Krankheitskosten bei moderner Mehrfachtherapie geschätzt werden, dass ein durch Verbesserung der Therapiewirksamkeit gewonnenes Lebensjahr das Gesundheitssystem zwischen 12 270 und 21 475 € kosten könnte. Angesichts deutscher Kostendaten sollte eher von 21 000 € ausgegangen werden, jedoch ist selbst dies eine Kosten-Effektivitäts-Relation, die im Vergleich zu anderen Aufwendungen im Gesundheitssektor als vertretbar angesehen werden kann. Darüber hinaus dürfte sie im Falle der Richtigkeit der zugrunde gelegten Annahmen auch auf den Einsatz phänotypischer Resistenztests zu übertragen sein. Sollten sich bisherige Hoffnungen auf eine Verbesserung der Therapiewirksamkeit in Folge des Einsatzes von Resistenztests langfristig nicht bestätigen, blieben die ökonomischen Konsequenzen für das Gesundheitswesen angesichts der relativ niedrigen Testkosten dennoch überschaubar. Nach derzeitigem Wissensstand kann jedoch davon ausgegangen werden, dass sich durch resistenztestgesteuerte Therapiezusammenstellung ein Gewinn an Lebenszeit erzielen lässt, der mit vertretbaren Mehrkosten erkaufte werden kann.

In Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse ist eine zukünftige Implementierung der HIV-Resistenzbestimmung in der klinischen Versorgung von HIV-infizierten Patienten zu erwarten.

Forschungsbedarf

Angesichts der schwachen Evidenzbasis der Schlussfolgerungen scheint es jedoch angebracht, die Konsequenzen einer solchen Implementierung im Rahmen einer systematischen Entscheidungsanalyse, die die Erkenntnisse der vorliegenden medizinischen und ökonomischen Evaluation vereinigt, noch eingehender zu untersuchen. Die Analyse sollte vor allem noch offene Forschungsfragen klären. So sollte der zu erwartende Überlebenszeitgewinn und die damit verbundenen Kosten quantifiziert, verschiedene Indikationen des Testeinsatzes verglichen und der Einfluss unsicherer Parameter auf die Ergebnisse untersucht werden.

III Systematische Entscheidungsanalyse

N. Mühlberger, M. Corzilius, G. Sroczynski, J. Peeters, J. Wasem, U. Siebert

III C.1 Policy Question

Die für die Frage der Erstattung der Resistenzbestimmung durch die Krankenkassen zentrale Kosten-Effektivitätsrelation wird in diesem Abschnitt auf der Basis der verfügbaren Daten und unter Verwendung eines gesundheitsökonomischen Entscheidungsmodelles beantwortet.

III C.2 Hintergrund

Mangelhafte Datenlage ist ein charakteristisches Problem bei der Evaluation junger Technologien. Dies gilt insbesondere, wenn der Einsatz der Technologie über lange Behandlungszeiträume erfolgt oder Ereignisse beeinflusst, die nur durch Langzeitbeobachtungen valide quantifizierbar sind. Im Falle der HIV-Resistenzbestimmung treffen beide Erschwernisse zu, da die Tests im Verlauf der lebenslangen HIV-Therapie wiederholt eingesetzt werden und ihre Auswirkungen auf die Lebenserwartung der Infizierten und die ökonomische Belastung des Gesundheitswesens erst nach mehreren Jahren sichtbar werden.

Die limitierte Evidenzlage zur Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der HIV-Resistenzbestimmungsverfahren wurde in den vorangegangenen Kapiteln des Reports deutlich. Dennoch ergaben sich ernst zu nehmende Hinweise, dass sich der Einsatz der Technologie positiv auf die Lebenserwartung der HIV-infizierten Patienten auswirken könnte, ohne unverhältnismäßig hohe Zusatzkosten zu verursachen. Vor allem Letzteres könnte als Begründung dienen, die Technologie vorzeitig in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufzunehmen. Zur Unterstützung der Entscheidungsfindung scheint es jedoch angebracht, die Konsequenzen einer solchen Maßnahme im Rahmen einer systematischen Entscheidungsanalyse, die die Erkenntnisse der vorliegenden medizinischen und ökonomischen Evaluation vereinigt und die Unsicherheiten der Informationslage berücksichtigt, noch eingehender zu untersuchen.

Angesichts der von Weinstein et al.³⁹³ bereits durchgeführten Kosten-Nutzwert-Analyse, die den Einsatz der Genotypisierung zur Zusammenstellung der Zweittherapie als kosteneffektiver als das konventionelle Verfahren der Therapiezusammenstellung beurteilt, sollte eine erneute Modellanalyse vor allem noch offene Forschungsfragen klären.

III C.3 Forschungsfrage

Ziel der systematischen Entscheidungsanalyse ist es, die medizinischen und ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes der Resistenzbestimmungsverfahren in der Behandlung HIV-infizierter Patienten unter Einbeziehung der in den vorangegangenen Kapiteln gesammelten Evidenz zu modellieren und die Relevanz der derzeitigen Informationsunsicherheit zu beurteilen.

Im Unterschied zur bereits vorliegenden Arbeit von Weinstein et al., die den Einsatz der Genotypisierung zur Zusammenstellung der Zweittherapie gegen die Alternativen „ohne Test“ bzw. „gar keine Zweittherapie“ vergleicht, untersucht die vorliegenden Kosten-Effektivitäts-Analyse unterschiedliche Strategien des Technologieeinsatzes bei therapie-naiven Patienten und unter Berücksichtigung mehrerer konsekutiver Therapiezyklen, wobei der Einsatz der Resistenztests nicht auf die Zusammenstellung der Zweittherapie beschränkt bleibt. Die zu beantwortende Forschungsfrage lautet daher: Welche Auswirkung hat der Einsatz unterschiedlicher Strategien der genotypischen Resistenzbestimmung auf die Kosten und Lebenserwartung von therapie-naiven HIV-Infizierten?

Die Hauptanalyse orientiert sich weitestgehend an derzeitigen Praxisempfehlungen und der aktuellen Evidenzlage und beschränkt sich auf den Vergleich der beiden nachfolgenden Strategien für die Zusammenstellung antiretroviraler Kombinationstherapien (ART) bei therapie-naiven Patienten:

- **"Jede ART ohne Test"**, d.h. konventionelle Zusammenstellung der antiretroviralen Kombinationstherapien ohne vorherige Resistenzbestimmung
- **"Erste ART ohne Test"**, d.h. Resistenzbestimmung nach jedem Therapieversagen, also vor der Zusammenstellung der zweiten und dann jeder weiteren Kombinationstherapie

Eine Nebenanalyse untersucht, unter Zuhilfenahme weiterer Annahmen, die Folgen der Strategie eines generellen Testeinsatzes.

- **"Jede ART mit Test"**, d.h. Resistenzbestimmung vor jeder Therapiezusammenstellung, also auch vor Zusammenstellung der ersten antiretroviralen Kombinationstherapie

Im Rahmen der Nebenanalyse werden darüber hinaus die Konsequenzen möglicher, aber bisher empirisch nicht untersuchter, Langzeiteffekte des Testeinsatzes modelliert. Ziel der Nebenanalysen ist es, zu klären, unter welchen Bedingungen ein genereller Einsatz der Resistenzbestimmung bereits ab der Ersttherapie zu empfehlen wäre.

III C.4 Methoden

Die Auswirkungen des Technologieeinsatzes auf die Lebenserwartung und Kosten von HIV-Infizierten wurden im Rahmen einer Kosten-Effektivitäts-Analyse (KEA) mit simulierten Daten evaluiert. Kosten-Effektivitäts-Analysen sind eine gebräuchliche Methode, um die medizinischen und ökonomischen Konsequenzen eines Technologieeinsatzes in quantitative Beziehung zu setzen. Ziel der Methode ist es, Entscheidungsträger bei der rationalen Allokation von Ressourcen zu unterstützen.³⁹² Die hier durchgeführte Analyse erfolgte aus der Perspektive des Gesundheitssystems mit einem lebenslangen Zeithorizont.

III C.4.1 Struktur des Entscheidungsmodells

Zur Erzeugung der für die Kosten-Effektivitäts-Analyse benötigten Daten wurde ein Markov-State-Transition-Modell entwickelt, das den Krankheitsverlauf und die Behandlungskosten einer Kohorte HIV-infizierter Personen unter den verglichenen Strategien der Therapiezusammenstellung simuliert.

Markov-Modelle simulieren Prozesse, indem sie verschiedene Zustände (Markov States), in denen sich ein Individuum befinden kann, definieren und Möglichkeiten des Übergangs (Transition) von einem Zustand in einen anderen festlegen. Der zeitliche Verlauf wird durch eine Abfolge sogenannter Zyklen simuliert, während derer sich das Individuum in einem der Zustände befindet und an deren Ende ein Übergang in einen anderen Zustand möglich ist. Den einzelnen Transitionen werden Übergangswahrscheinlichkeiten zugeordnet. Zustände, die wenn einmal erreicht, nicht wieder verlassen werden können, sind sog. Absorbing States (z.B. Tod).

Abbildung 1 zeigt die im Markov-Modell möglichen Zustände und Übergangsmöglichkeiten in Form eines Markov-Blasendiagramm (Bubble Diagram). Das Modell wurde zur Simulation des Krankheitsverlaufs einer Kohorte HIV-infizierter Männer (Markov-Kohorte) ab Beginn der ersten antiretroviralen Therapie entwickelt. Für das Modell wurden folgende Annahmen gemacht, die aus Therapieempfehlungen bzw. gängiger Praxis der Behandlung HIV-infizierter Patienten abgeleitet sind:

Die simulierte Kohorte besteht am Start des Modells aus Therapie-naiven Patienten. Das Alter wurde mit 33 Jahren festgesetzt, abgeleitet aus dem Durchschnittsalter in der Schweizer HIV-Kohortenstudie, aus der zahlreiche Daten in das Modell übernommen wurden. Als Baseline Viruslast wurden 10.000 bis 30.000 Kopien/ml, als Baseline Immunstatus 350 CD4-Zellen/ μ l festgelegt. Die Simulation startet mit Beginn der ersten antiretroviralen Therapiekombination (ART1). Bei initialem Therapieerfolg (Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 500 Kopien/ml nach

6 Monaten) wird ART1 fortgesetzt. Bei initialem Therapieversagen (Nicht-Unterschreiten der Nachweisgrenze bis Ende von Monat 6) erfolgt die Umstellung auf die zweite Kombinationstherapie (ART2). Bei initialem Erfolg aber späterem Versagen von ART1 (Wiederanstieg der Viruslast über die Nachweisgrenze) erfolgt ebenfalls die Umstellung auf ART2. Dieser Prozess setzt sich fort bis zum Versagen der vierten Kombinationstherapie (ART4).

Bei Therapieumstellung wird der Austausch von mindestens zwei Substanzen angenommen. Basierend auf der üblichen Kombination von 2 NRTI mit einem oder 2 PIs oder einem NNRTI, der gegenwärtig verfügbaren Zahl an Substanzen (5 NRTI (ohne Zalcitabin), 3 NNRTI, 6 PI) sowie häufiger Kreuzresistenzen (z.B. IND/RTV) und Kontraindikationen (AZT/d4T) lassen sich so rechnerisch 4 ART-Kombinationen zusammenstellen, ohne einmal wegen Therapieversagen abgesetzte Substanzen erneut einzuführen. Experimentelle Therapieformen (z.B. Mega-HAART) wurden hier nicht berücksichtigt. Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten wurden nicht explizit modelliert, schränken aber die Kombinationsmöglichkeiten in der Praxis weiter ein. Das Modell geht daher davon aus, dass nicht mehr als 4 Kombinationen mit Aussicht auf maximale Viruslastsuppression verfügbar sind. Nach dem Versagen der 4. Kombination bleibt der Patient unter antiretroviraler Therapie, aber im Zustand des virologischen Therapieversagens. Zu jedem Zeitpunkt während des Krankheitsverlaufes ist der Übergang in das AIDS-Stadium sowie der Tod durch andere Ursachen möglich. Vom AIDS-Stadium ist lediglich ein Übergang zu Tod durch AIDS möglich.

Als Zykluslänge wurde ein Zeitraum von 6 Monaten definiert, da nach Ablauf dieser Periode der initiale Erfolg oder das Versagen einer Kombinationstherapie beurteilt werden. Das Maß der Effektivität der verglichenen Strategien ist deshalb die Lebenszeit in Halbjahren (HJ). Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen die Umsetzung des Hauptmodells in der zur Analyse verwendeten Software DATA 3.5 (TreeAge). Aufgrund der Größe des Modells wurde für jede der beiden Vergleichsstrategien eine eigene Graphik angefertigt. Die Darstellungen geben die Struktur des verwendeten Entscheidungsmodells im Detail wieder und informieren über die zur Berechnung eingesetzten Modellparameter. Abbildung 3: "Erste ART ohne Test" Modellstruktur und Parametereinsatz in der Hauptanalyse zeigt den in den Nebenanalysen zusätzlich eingeführten Strategieast „Jede ART mit Test“. Der Effekt der Resistenztests, nämlich die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens der Medikamentenkombination zu senken, wurde als relatives Risiko (RR) modelliert. Die für die unterschiedlichen Ansatzpunkte der Testwirkung verwendeten Parameter sind mit EffTest_initial, EffTest_ART1_initial und EffTest_later bezeichnet und verdienen besonderes Augenmerk.

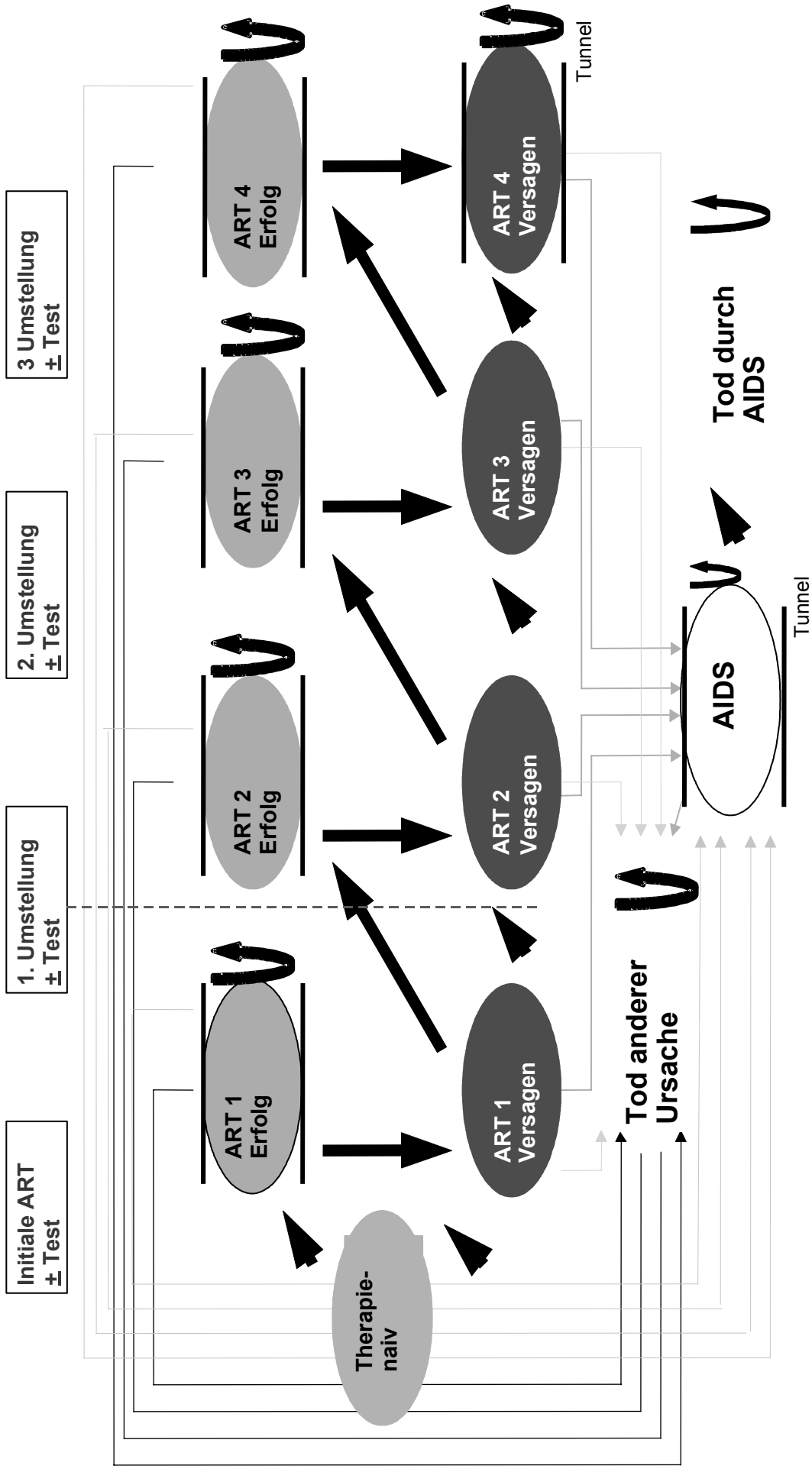


Abbildung 1. Darstellung der Zustände und Übergangsmöglichkeiten im verwendeten Markov-State-Transition-Modell. ART = Antiretrovirale Therapie, Erfolg = Viruslast < 500 copies/ml, Versagen = Viruslast > 500 copies/ml.

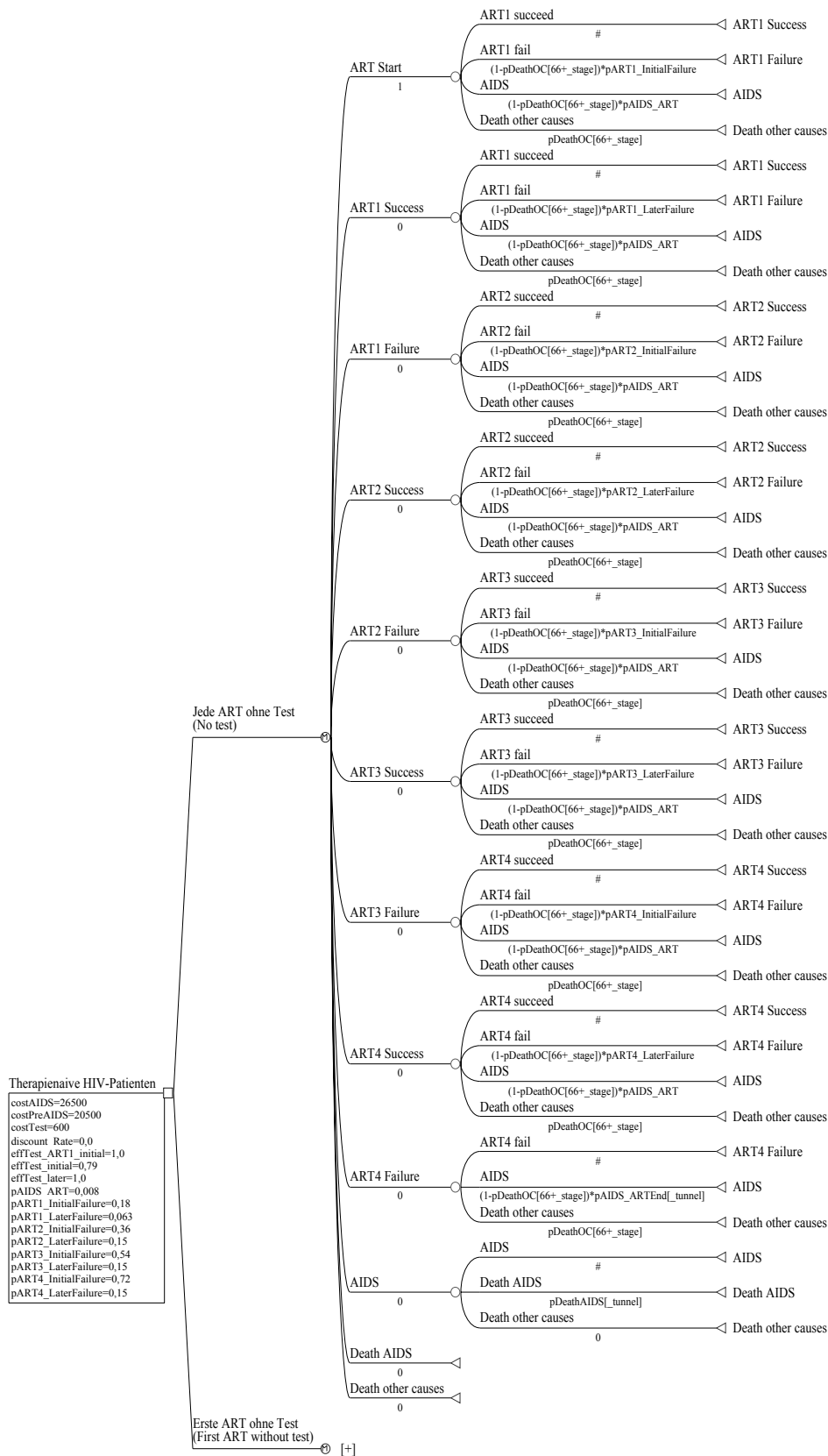


Abbildung 2. "Jede ART ohne Test" Modellstruktur und Parametereinsatz in der Hauptanalyse

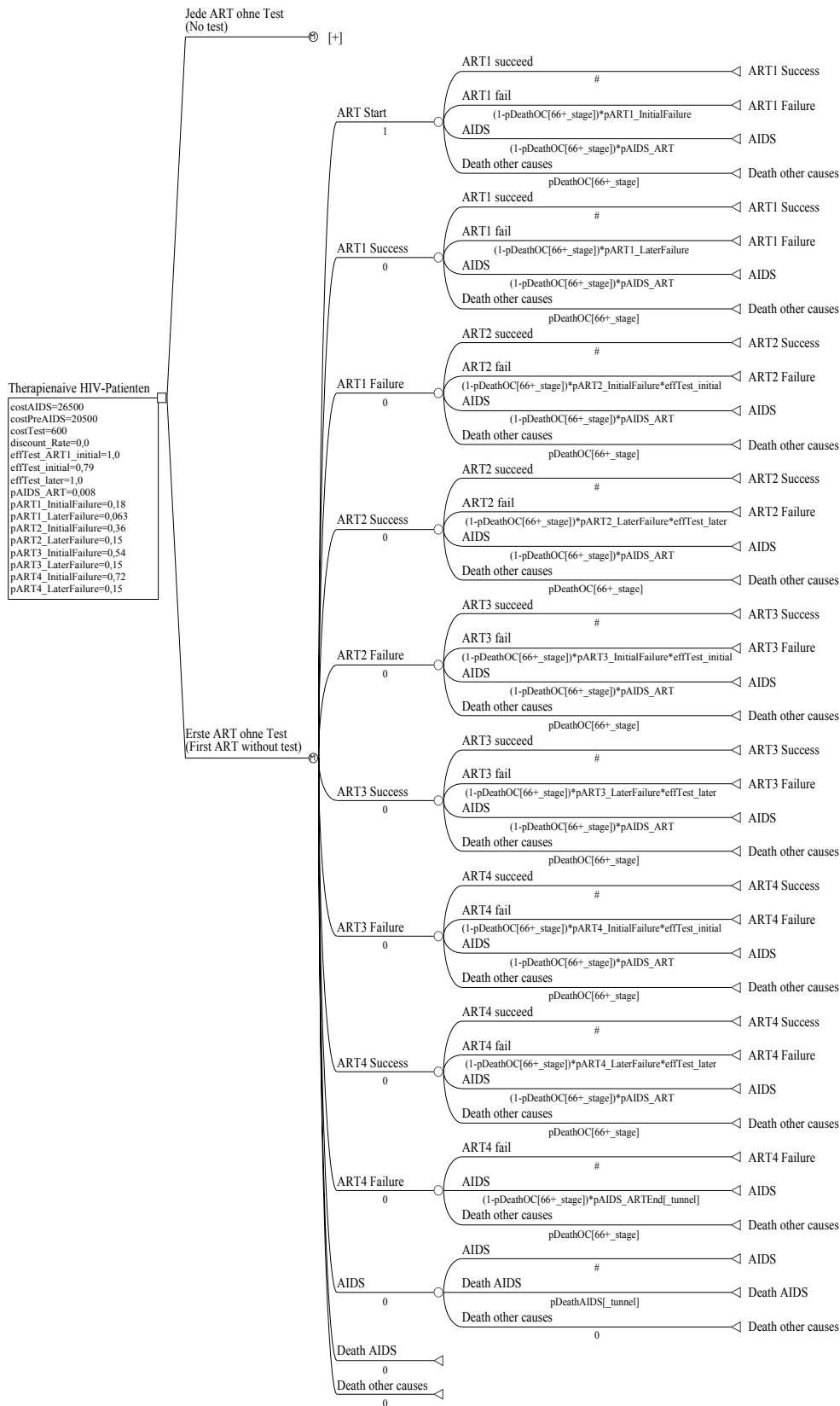


Abbildung 3. "Erste ART ohne Test" Modellstruktur und Parametereinsatz in der Hauptanalyse

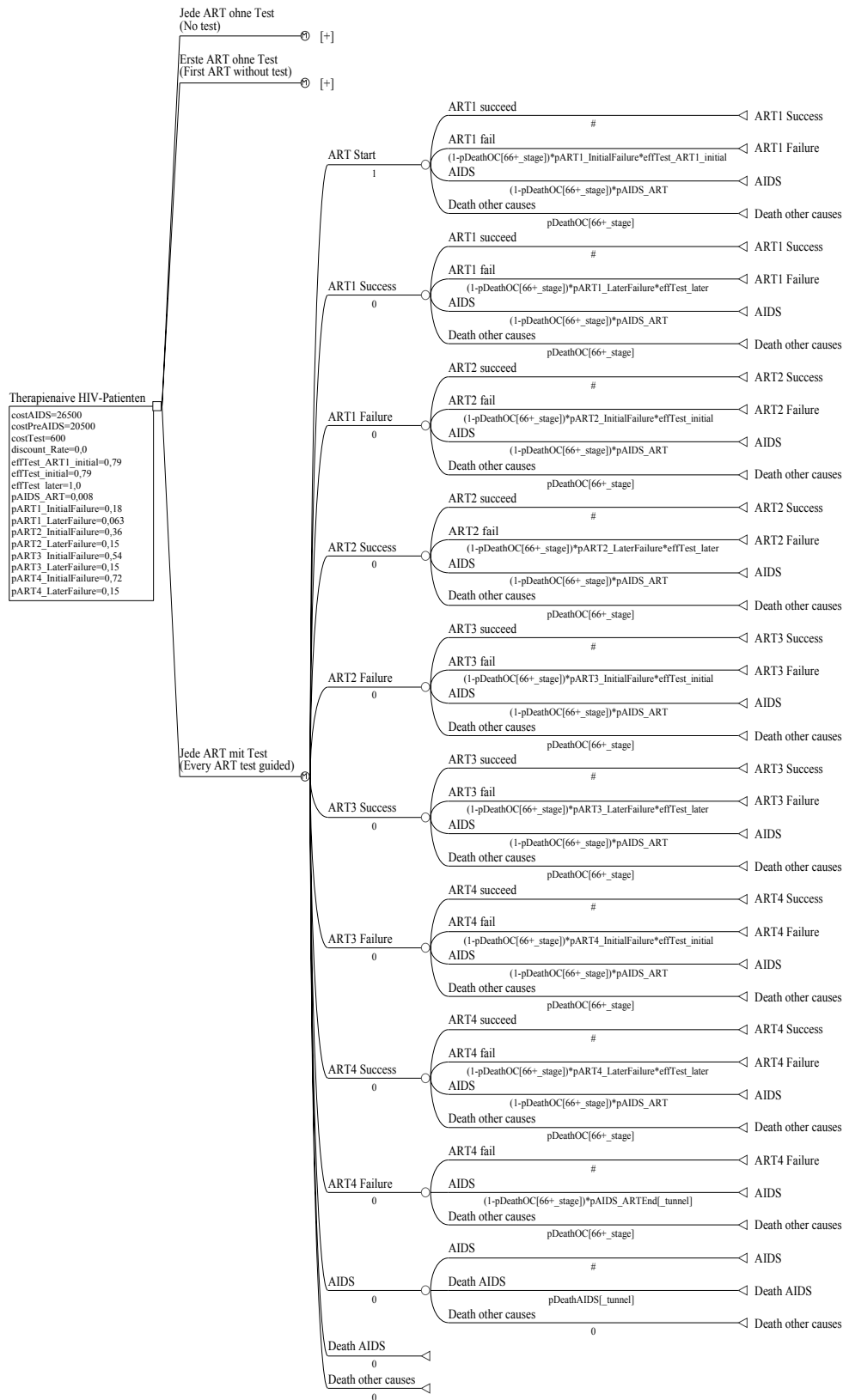


Abbildung 4. "Jede ART mit Test" Modellstruktur und Parametereinsatz in der Nebenanalyse

III C.4.2 Parameter des Entscheidungsmodells

Entscheidungsanalysen synthetisieren ihre Ergebnisse aus verschiedensten Sekundärdaten, die als Parameter in das Entscheidungsmodell eingehen. Abbildung 2 bis Abbildung 3. "Erste ART ohne Test" Modellstruktur und Parametereinsatz in der Hauptanalyse

geben einen Überblick über die im Rahmen der vorliegenden Analyse eingesetzten Parameter und deren Verknüpfung. Tabelle 20 erklärt die Bedeutung der Parameternamen, spezifiziert die verwendeten Werte und Wertebereiche, nennt Quellen und Herleitungsmethoden und verweist auf im Zusammenhang mit der Parameterwahl erforderliche Annahmen.

Wahrscheinlichkeiten für initiales und sekundäres Versagen der ersten und zweiten Medikamentenkombination wurden der Swiss HIV Cohort Study entnommen.¹⁹³ Da keine Daten zu den Versagenswahrscheinlichkeiten bei Dritt- und Vierttherapie vorliegen, wurden die Werte der Erst- und Zweittherapie linear extrapoliert. Wahrscheinlichkeiten für den Übergang ins AIDS-Stadium wurden aus der Kohortenstudie von Mellors²¹⁷ gewonnen. Zusätzlich wurde die Annahme getroffen, dass Patienten nach Versagen der letzten Therapieoption (ART4) nach spätestens weiteren 10 Jahren ins AIDS-Stadium überwechseln. Die Wahrscheinlichkeit für nicht-AIDS-bedingten Tod (Hintergrundmortalität) basiert auf Sterbetafeln des Statistischen Bundesamtes für die deutsche männliche Bevölkerung 1997.³⁵⁹ Diese wurden mit Hilfe von zyklusabhängigen Wahrscheinlichkeitstafeln in das Modell integriert, so dass die Mortalität entsprechend der Alterung der Kohorte ansteigt.

Der Effekt der Resistenzbestimmung, d.h. die Senkung der Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen der folgenden Medikamentenkombination, wurde als relatives Risiko (RR) in das Modell integriert. In der Hauptanalyse beschränkte sich die Testwirkung auf die initialen Versagenswahrscheinlichkeiten der Zweit-, Dritt- und Vierttherapie, d.h. der Wahrscheinlichkeit, dass die Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze sinkt. (siehe Modellparameter EffTest_initial). In den Nebenanalysen wurde der Effekt auf die initialen Versagenswahrscheinlichkeiten der Ersttherapie ausgedehnt (siehe Modellparameter EffTest_ART1_initial) bzw. Auswirkungen auf die sekundären Versagenswahrscheinlichkeiten zugelassen, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass nach einem Viruslastabfall unter die Nachweisgrenze ein erneuter Anstieg eintritt (siehe Modellparameter EffTest_later). Grundlage der Berechnung des relativen Risikos waren die Daten der Viradapt-Studie⁹¹, es ergibt sich aus dem Verhältnis der ART-Versagenswahrscheinlichkeit bei resistenztestgesteuerter Therapiezusammenstellung zur ART-Versagenswahrscheinlichkeit bei konventioneller Therapiewahl. Als Streubereich für den Effektparameter wurde das 95% Konfidenzintervall berechnet.

Die Kosten der Behandlung HIV-infizierter Patienten gingen in Form von drei Parametern in das Modell ein. Dabei wurden nur direkte medizinische Kosten berücksich-

tigt. Direkte nichtmedizinische Kosten wurden wegen fehlender Informationen vernachlässigt. Die Parameter über die Kosten im preAIDS- und AIDS-Stadium entstammen einer in Deutschland zu diesem Thema durchgeführten Kostenstudie.^{287,288} Sie beinhaltet Ausgaben für antiretrovirale Medikamente und Routinediagnostik sowie ambulante, teilstationäre und vollstationäre Behandlung. Aufgrund der im internationalen Vergleich sehr niedrig erscheinenden Kosten des AIDS-Stadiums wurde als Unsicherheitsbereich der Range der britischen Studie von Beck und Tolley³⁰ angenommen. Kostenangaben für genotypische Resistenztests basieren auf persönlicher Kommunikation mit Laboratorien und Herstellern vorgefertigter Genotypisierungs-Assays.

Sämtliche Kostenangaben sind als 1999er DM (€) Beträge zu interpretieren. Alle Analysen wurden sowohl mit als auch ohne Diskontierung durchgeführt. Im Falle der Diskontierung wurden alle zukünftigen Kosten und Gesundheitseffekte mit 5% pro Jahr diskontiert.

Tabelle 20. Beschreibung der im Modell verwendeten Parameter

| Parametername | Bedeutung | Min | Beste Schätzer | Max | Quelle | Herleitung | Annahmen |
|---|--|-------|------------------|-------|-----------------------------|---|--|
| pART1_InitialFailure | Prob. für initiales ART1 Versagen | 0,14 | 0,18 | 0,22 | Ledergerber et al. 1999 193 | Schätzer aus Graphik abgelesen, Min Max +/- 20% | |
| pART1_LaterFailure | Prob. für sekundäres ART1 Versagen | 0,035 | 0,063 | 0,081 | Ledergerber et al. 1999 193 | Mittel der ersten vier Halbjahresversagensprobs. bei Therapienaiven. Min, Max = niedrigste und höchste Halbjahresprob. | Zeitkonstante Versagenswahrscheinlichkeit |
| pART2_InitialFailure | Prob. für initiales ART2 Versagen | 0,29 | 0,36 | 0,43 | Ledergerber et al. 1999 193 | Schätzer aus Graphik abgelesen, Min, Max +/- 20% | |
| pART2_LaterFailure | Prob. für sekundäres ART2 Versagen | 0,071 | 0,150 | 0,189 | Ledergerber et al. 1999 193 | Mittel der ersten vier Halbjahresversagensprobs. bei Therapieerfahrenen. Min, Max = niedrigste und höchste Halbjahresprob. | Zeitkonstante Versagenswahrscheinlichkeit |
| pART3_InitialFailure | Prob. für initiales ART3 Versagen | 0,43 | 0,54 | 0,65 | - | Schätzwert = pART2_InitialFailure + 0,18 (→ lineare Extrapolation f(x) = 0,18x), Min, Max +/- 20% | Versagensprob. erhöht sich linear mit der Zahl der ART-Zyklen (siehe ART1 nach 2) |
| pART3_LaterFailure | Prob. für sekundäres ART3 Versagen | 0,071 | 0,150 | 0,189 | - | Schätzwert = pART2_LaterFailure | Prob. für sekundäres Therapieversagen erhöht sich nicht wesentlich nach ART 2 |
| pART4_InitialFailure | Prob. für initiales ART4 Versagen | 0,58 | 0,72 | 0,86 | - | Schätzwert = pART3_InitialFailure + 0,18, (→ lineare Extrapolation f(x) = 0,18x), Min, Max +/- 20% | Versagensprob. erhöht sich linear mit der Zahl der ART-Zyklen (siehe ART1 nach 2) |
| pART4_LaterFailure | Prob. für sekundäres ART4 Versagen | 0,071 | 0,150 | 0,189 | - | Schätzwert = pART2_LaterFailure | Prob. für sekundäres Therapieversagen erhöht sich nicht wesentlich nach ART 2 |
| pAIDS_ART | Prob. unter ART direkt ins AIDS-Stadium zu wechseln | 0,006 | 0,008 | 0,01 | Mellors et al. 1997 217 | 6 Jahres Übergangspr. bei CD4 < 750 und VL 500 Min, Max +/- 20% | Eintritt ins AIDS-Stadium ist irreversibel |
| pAIDS_ARTEnd (_tunnel) | Prob. nach ART4-Versagen ins AIDS-Stadium zu wechseln | -- | 0,064 bzw. 0,101 | -- | Mellors et al. 1997 217 | 6 Jahres Übergangspr. bei CD4 351-750 und VL 10000-30000 6 Jahres Übergangspr. bei CD4 < 351 und VL 10000-30000 | Für 6 Zyklen, Prob. = 0,064 (Annahme: CD4 Zahl bleibt 3 Jahre über 350). Zyklus 7 -19, Prob = 0,101. Danach, Prob. = 1 (Annahme: austerapierte Patienten wechseln n. längstens 10 J. ins AIDS-Stadium) |
| pDeathOC (_stage) | Sterbewahrscheinlichkeiten der männlichen Normalbevölkerung | - | Sterbetafel | - | StBa 1998 359 | Berechnung der Halbjahresprobs. Über exponentiell kumulative Wahrscheinlichkeitsfunktion | |
| pDeathAIDS (_tunnel) | mittlere Lebenserwartung mit AIDS in Monaten | - | 24 | - | RKI 1999 309 | Berechnung: LE nach Serokonversion - Zeit bis AIDS + 2Monate | 2 Monate Zuschlag auf RKI Zahlen aufgrund erwarteten med. Fortschritts |
| EffTest_initial nur in Nebenanalysen: EffTest_later EffTest_ART1_initial | Reduzierender Effekt (RR) der HIV-Resistenzbestimmung auf initiale bzw. sekundäre Therapieversagensprob. | 0,97 | 0,79 | 0,64 | Durant et al. 1999 91 | RR und CI95% berechnet aus 6 Monatszahlen der Studie; RR = ART-Versagensprob. bei Genotypisierung / ART-Versagensprob. ohne Genotypisierung) | Effekt konstant bei ART2-4, da mehrfachtherapierte Patienten eingeschlossen waren |
| costTest | Kosten pro Test (€ 1999) | 230 | 307 | 460 | Laborangaben | Angaben deutscher Labors | |

| Parametername | Bedeutung | Min | Beste Schätzer | Max | Quelle | Herleitung | Annahmen |
|---------------|---|-------|-------------------|-------|--|---|---|
| costPreAIDS | mittlere ambulante und stationäre Kosten pro Halbjahr im preAIDS-Stadium (€ 1998) | 8385 | 10481 | 12578 | Plettenberg 1999 287,288 | Bester Schätzer = Angabe der deutschen Studie Min, Max +/- 20% | |
| costAIDS | mittlere direkte medizinische Kosten pro Halbjahr mit AIDS (€ 1996 bzw. 1998) | 12809 | 13549 | 34193 | Plettenberg 1999 287,288 Beck & Tolley 1998 ³⁰ | Bester Schätzer = Angabe der deutschen Studie Min, Max = Range der britischen Studie (DM-Konversion über BIP-PPPs) | Übertragbarkeit der englischen 1996er Daten auf Deutschland 1999 |

III C.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Untersuchung des Einflusses unsicherer Parameterinformationen auf die Ergebnisse der Analyse wurden deterministische und probabilistische Ein- und Mehrweg-Sensitivitätsanalysen (SA) durchgeführt.

Einweg-Sensitivitätsanalysen dienen dazu, die Auswirkungen einzelner Parameteränderungen innerhalb des als wahrscheinlich angenommenen Wertebereichs zu ermitteln und somit einflussreiche Parameter zu identifizieren. Mehrweg-Sensitivitätsanalysen, bei denen mehrere Parameter gleichzeitig variiert werden, wurden durchgeführt, um den Streubereich der Ergebnisse der Basis-Fall-Analyse unter der momentan gegebenen Parameterunsicherheit zu bestimmen. Deterministische und probabilistische Mehrweg-SAs unterscheiden sich dadurch, dass die erste Methode gezielt gewählte Parameterkonstellationen analysiert, während beim zweiten Verfahren wiederholte Analysen mit zufällig aus vorgegebenen Verteilungen gezogenen Werten durchgeführt werden (Monte Carlo Simulation).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte die deterministische Mehrweg-SA in Form einer Extremwertanalyse, die die Konsequenzen des Technologieeinsatzes unter der Sicht der Technologie optimistischen und pessimistischen Parameterkonstellationen untersucht. Für das optimistische Szenario wurden für sämtliche Kostenparameter und die Übergangswahrscheinlichkeit ins AIDS-Stadium Minimalwerte vorgegeben, während der Parameter für die Testwirksamkeit und sämtliche initialen und sekundären Versagenswahrscheinlichkeiten auf das in Tabelle 20 dargestellte Maximum gesetzt wurden. Für das pessimistische Szenario wurden komplementäre Extremwerte der genannten Parameter eingesetzt (siehe Tabelle 20).

Zum Zweck der probabilistischen Mehrweg-SA wurde eine Monte-Carlo-Simulation mit 5000 Simulationsläufen durchgeführt, bei der vor jedem Lauf sämtliche Parameterwerte durch Ziehung aus vorgegebenen Verteilungen neu bestimmt wurden. Die Simulationsergebnisse für das relative Risiko der Testwirksamkeit (Parameter `eff-Test_initial`) wurden nicht, wie bei den übrigen Parametern üblich, aus einer einzigen Verteilung gezogen, sondern anhand von Zufallswerten aus zwei Beta-Verteilungen jeweils neu berechnet. Kenngrößen der Beta-Verteilungen waren die Fallzahlen und die Therapieversagerraten in den beiden Vergleichsgruppen der VIRADAPT Studie. Für die Diskontrate wurde eine Gleichverteilung mit Minimum 0% und Maximum 5% vorgegeben. Für alle übrigen Parameter wurden Dreiecksverteilungen mit den in Tabelle 20 angegebenen wahrscheinlichsten und extremsten Werten angenommen.

III C.5 Ergebnisse

III C.5.1 Effektivität der Resistenzbestimmung ab ART2

Abbildung 5 bis Abbildung 6. Prognostiziertes Absterben der therapienaiven HIV-Kohorte, stratifiziert nach Todesursachen und Strategie der Therapiezusammenstellung. (Markov Wahrscheinlichkeitsdiagramm des Basis-Fall Szenarios ohne Diskontierung)

veranschaulichen für beide Strategien ("Jede ART ohne Test" und "Erste ART ohne Test") ab der Zweittherapie den zeitlichen Verlauf der medizinisch relevanten Zielgrößen, wie die projizierte AIDS-Prävalenz, die Sterbewahrscheinlichkeiten und die Wahrscheinlichkeit der Verfügbarkeit einer effektiven Behandlungsoption.

Abbildung 5 beschreibt den unterschiedlichen Verlauf der AIDS-Prävalenz in der therapienaiven HIV-Kohorte unter konventioneller und testgesteuerter Therapiewahl. Die bei testgesteuerter Therapie zu beobachtende Rechtsverschiebung der Prävalenzkurve ist Ausdruck der durch den Testeinsatz zu erwartenden Verlängerung der symptomfreien preAIDS Phase. Der flachere Verlauf der Prävalenzkurve lässt zudem erwarten, dass insgesamt gesehen weniger Personen der HIV-Kohorte im Verlauf ihrer Restlebenszeit das Vollbild der Erkrankung entwickeln. Dies ist auch aus ökonomischer Sicht relevant, da die Behandlungskosten im AIDS-Stadium deutlich höher liegen als im preAIDS-Stadium.

Abbildung 6 zeigt die Auswirkungen des verzögerten Eintritts ins AIDS-Stadium auf die Sterblichkeit der HIV-Kohorte. Wie zu erkennen, verringert der Einsatz resistenztestgesteuerter ART das AIDS-bedingte Sterberisiko in der HIV-Kohorte. Im Gegenzug erhöht sich zwar die Wahrscheinlichkeit, aus anderen Gründen zu versterben, da diese Todesursachen jedoch in der Regel erst mit höherem Alter auftreten, ist insgesamt mit einem Gewinn an Überlebenszeit zu rechnen. Aufschluss über die mittlere Restlebenserwartung der HIV-Kohorte und den durch Resistenztestung zu erwartenden Gewinn an Überlebenszeit ergab die im nachfolgenden Kapitel abgehandelte Kosten-Effektivitäts-Analyse (Tabelle 21). Im Rahmen dieser Analyse wurde die mittlere Restlebensdauer konventionell therapierter Patienten auf 16,3 Jahre (32,62 HJ), die testbasiert behandelte Patienten auf 17,1 Jahre (34,10 HJ) geschätzt, woraus sich ein durchschnittlicher testbedingter Gewinn von 0,75 Lebensjahren ergibt. Abbildung 7 verdeutlicht die positive Auswirkung der Resistenzbestimmung auf die Abnahme der Behandlungsoptionen im Verlauf von AIDS. Die Wahrscheinlichkeit, dass für einen HIV-infizierten Patienten nach 10 Jahren antiretroviraler Therapie noch eine wirksame Medikamentenkombination existiert, beträgt unter konventionell zusammengestellter Therapie 39%. Bei ab dem ersten Therapieversagen auf Basis der Re-

sistenztests zusammengestellter Behandlung ist mit einem Anstieg dieser Wahrscheinlichkeit auf 45% zu rechnen.

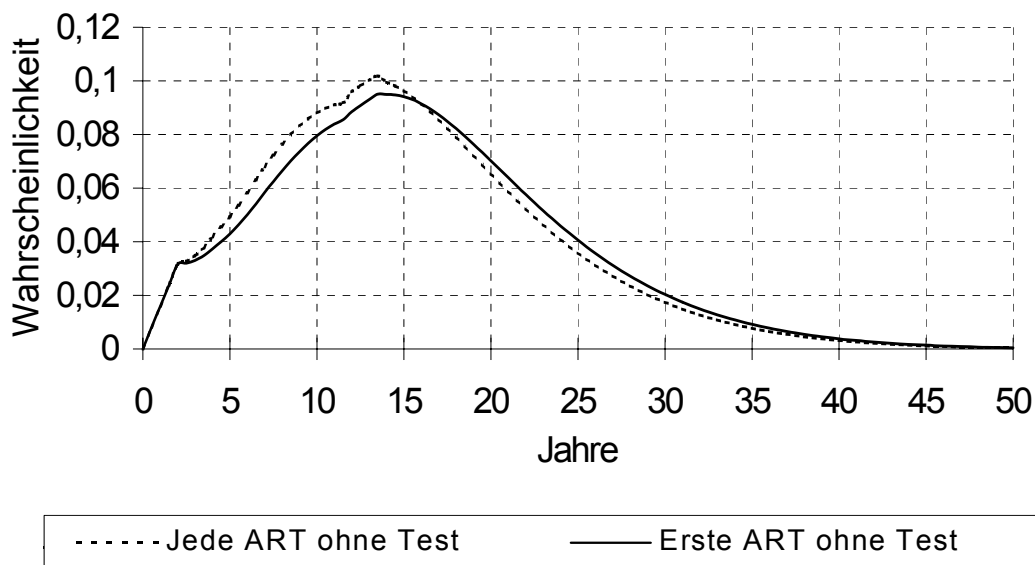


Abbildung 5. Prognostizierte Entwicklung der AIDS-Prävalenz in der HIV-Kohorte bei konventioneller und testgesteuerter Therapiezusammenstellung. (Markov Wahrscheinlichkeitsdiagramm des Basis-Fall Szenarios ohne Diskontierung)

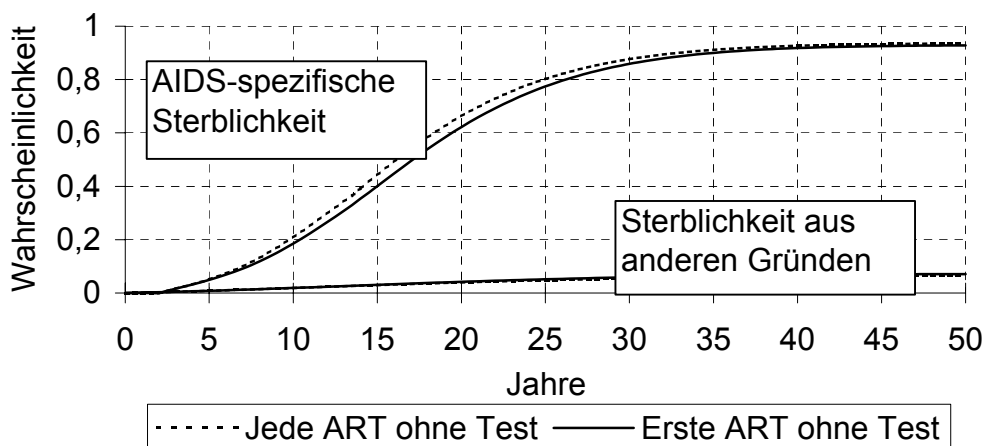


Abbildung 6. Prognostiziertes Absterben der therapienaiven HIV-Kohorte, stratifiziert nach Todesursachen und Strategie der Therapiezusammenstellung. (Markov Wahrscheinlichkeitsdiagramm des Basis-Fall Szenarios ohne Diskontierung)

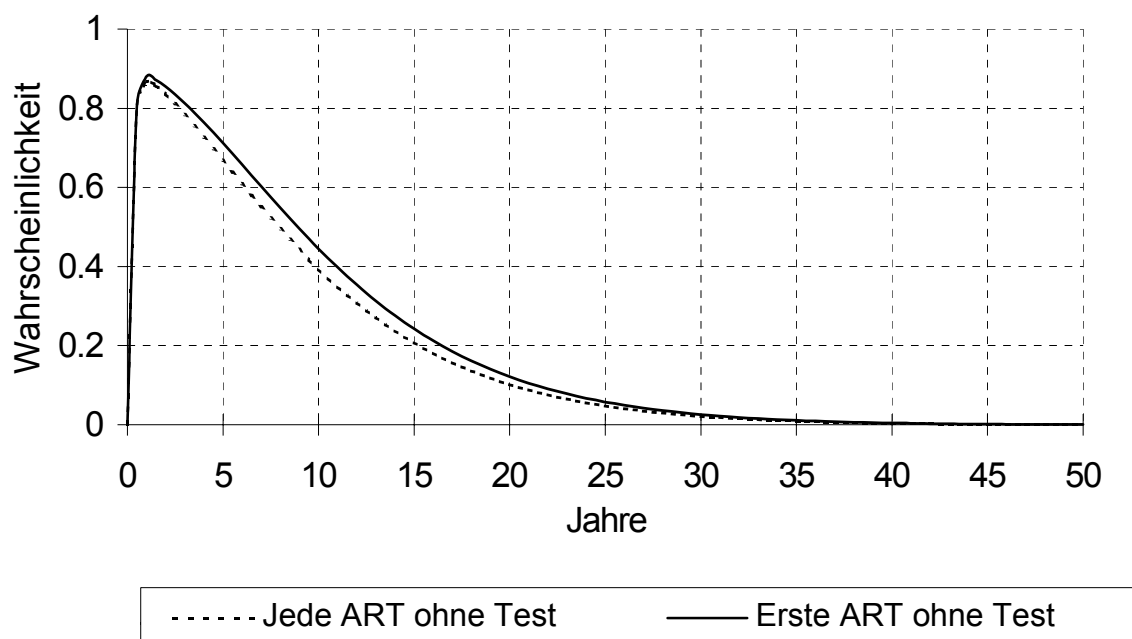


Abbildung 7. Prognostizierte Abnahme der Wahrscheinlichkeit für die Verfügbarkeit einer effektiven Behandlungsoption bei konventioneller und testgesteuerter Therapiezusammenstellung. (Markov Wahrscheinlichkeitsdiagramm des Basis-Fall Szenarios ohne Diskontierung)

III C.5.2 Kosten und Kosten-Effektivität der Resistenzbestimmung ab ART2

Zur Technologiefolgenabschätzung des Resistenztesteinsatzes ab der Zweittherapie wurden mehrere Kosten-Effektivitäts-Analysen (KEA) durchgeführt. Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse der auf den besten Parameterschätzern (siehe Tabelle 20) basierenden Basis-Fall Analyse. Tabelle 22 und Tabelle 23 verdeutlichen das Abschneiden der Technologiealternativen unter aus Sicht der Resistenzbestimmung optimistischen und pessimistischen Parameterannahmen. Alle Analysen wurden jeweils mit und ohne Diskontierung (5%) durchgeführt.

Bei Betrachtung der Analysen zur Hauptfragestellung fällt auf, dass sich mit Einsatz der Resistenzbestimmung in allen Szenarien sowohl die Lebenserwartung als auch die Krankheitskosten der HIV-infizierten Patienten erhöhen.

Der deutliche Anstieg der Gesamtkosten pro Patient mit HIV-Infektion erklärt sich in erster Linie dadurch, dass im Falle von HIV jede Lebenszeitverlängerung auch zusätzliche Kosten verursacht, da die kostenintensive antiretrovirale Therapie auch in den gewonnenen Lebensjahren fortgesetzt werden muss. Die Kosten für den Einsatz von Resistenztests fallen im Vergleich dazu nur unwesentlich ins Gewicht.

Trotz des in der undiskontierten Basis-Fall Analyse ermittelten Anstiegs der Gesamtkosten pro Patient mit HIV-Infektion um 16360 € ist nur mit einer geringen Erhöhung

der durchschnittlich pro Patient und Halbjahr anfallenden Belastungen von 9 € zu rechnen. Würde man die pro Test in der Analyse mit 300 € veranschlagten Kosten auf die im Modell ermittelte Restlebenszeit testbasiert behandelter Patienten umlegen, wäre bereits bei nur zweimaliger Testanwendung eine fast doppelt so hohe halbjährige Mehrbelastung von 18 € pro Patient ($2 \times 300\text{€} / 34,10 \text{ HJ}$) zu erwarten. Dieser Sachverhalt lässt sich auf das im vorhergehenden Kapitel beschriebene seltenere Erreichen des kostenintensiven AIDS-Stadiums zurückführen und zeigt, dass der Mehraufwand für den Einsatz der Resistenztests zum Teil durch Einsparungen in anderen Bereichen kompensiert wird. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, dass sich unter optimistischsten Parametervorgaben trotz ebenfalls ansteigender Gesamtkosten ein Absinken der durchschnittlich pro Patient und Halbjahr anfallenden Belastungen errechnete.

Da die Analysen zeigen, dass sich durch Einsatz der Resistenztests nicht nur die Effektivität der Behandlung HIV-infizierter Patienten, sondern auch die Gesamtbelastung des Gesundheitssystems erhöht, ist besonderes Augenmerk auf die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen zu legen. Diese drücken aus, wie viel für ein durch den Einsatz einer Technologie gewonnenes Lebensjahr bzw. Lebenshalbjahr (HJ) zu bezahlen ist und ermöglichen es somit dem Entscheidungsträger, die Investition in die neue Technologie gegen konkurrierende Investitionsalternativen abzuwägen.

Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation für die Durchführung genotypischer HIV-Resistenzbestimmungen ab der zweiten Therapiezusammenstellung betrug in der undiskontierten Basis-Fall Analyse 22080 € pro gewonnenes Lebensjahr (11040 €/HJ). Unter optimistischen bzw. pessimistischen Annahmen wurden die undiskontierten Kosten pro gewonnenes Lebensjahr mit 17170 € (8585 €/HJ) bzw. 33634 € (16817 €/HJ) berechnet. Bei 5% Diskontierung ergab sich 22372 € pro gewonnenes Lebensjahr (11186 €/HJ) im Basis-Fall Szenario, 16625 pro gewonnenes Lebensjahr (8312,5 €/HJ) im optimistischen Szenario und 39190 € pro gewonnenes Lebensjahr (19595 €/HJ) im pessimistischen Szenario. Die Streuung der Ergebnisse dieser deterministischen Mehrweg-Extremwertanalyse verdeutlicht die Unsicherheit der verwendeten Daten. Hält man die der Extremwertanalyse zugrundegelegten Parametervorgaben für realistisch, muss der wahre Wert der inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation je nach Diskontierungsmodus zwischen den Extremwerten im Bereich von 17170 bis 33634 € pro gewonnenes Lebensjahr bzw. 16625 bis 39190 € pro gewonnenes Lebensjahr vermutet werden, wobei der beste Schätzer je nach Diskontierung mit 22080 bzw. 22372 € angegeben werden kann.

Tabelle 21. Basis-Fall Szenario: Kosten-Effektivitäts-Analysen mit und ohne Diskontierung.
Effektivität = Restlebenserwartung in Halbjahren (HJ).

| Strategie | Kosten (€) | Inkr. Kos- ten (€) | Effekt (HJ) | Inkr. Eff (HJ) | K/E (€/HJ) | Inkr. K/E (€/HJ) |
|---------------------------------|---------------|--------------------------|----------------|-------------------|---------------|---------------------|
| KEA ohne Diskontierung | | | | | | |
| Jede ART ohne Test | 353K | | 32,62 | | 10 833 | |
| Erste ART ohne Test | 370K | 16K | 34,10 | 1,49 | 10 842 | 11 040 |
| KEA mit 5% Diskontierung | | | | | | |
| Jede ART ohne Test | 223K | | 20,79 | | 10 761 | |
| Erste ART ohne Test | 231K | 7K | 21,39 | 0,60 | 10 772 | 11 186 |

Tabelle 22. Optimistisches Szenario: Kosten-Effektivitäts-Analysen mit und ohne Diskontierung.
Effektivität = Restlebenserwartung in Halbjahren (HJ).

| Strategie | Kosten (€) | Inkr. Kos- ten (€) | Effekt (HJ) | Inkr. Eff (HJ) | K/E (€/HJ) | Inkr. K/E (€/HJ) |
|---------------------------------|---------------|--------------------------|----------------|-------------------|---------------|---------------------|
| KEA ohne Diskontierung | | | | | | |
| Jede ART ohne Test | 260K | | 28,97 | | 8 968 | |
| Erste ART ohne Test | 284K | 24K | 31,78 | 2,81 | 8 934 | 8 585 |
| KEA mit 5% Diskontierung | | | | | | |
| Jede ART ohne Test | 172K | | 19,44 | | 8 853 | |
| Erste ART ohne Test | 183K | 10K | 20,69 | 1,25 | 8 820 | 8 313 |

Tabelle 23. Pessimistisches Szenario: Kosten-Effektivitäts-Analysen mit und ohne Diskontierung.
Effektivität = Restlebenserwartung in Halbjahren (HJ).

| Strategie | Kosten (€) | Inkr. Kos- ten (€) | Effekt (HJ) | Inkr. Eff (HJ) | K/E (€/HJ) | Inkr. K/E (€/HJ) |
|---------------------------------|---------------|--------------------------|----------------|-------------------|---------------|---------------------|
| KEA ohne Diskontierung | | | | | | |
| Jede ART ohne Test | 601K | | 41,97 | | 14 312 | |
| Erste ART ohne Test | 604K | 3,60K | 42,19 | 0,21 | 14 324 | 16 817 |
| KEA mit 5% Diskontierung | | | | | | |
| Jede ART ohne Test | 329K | | 23,57 | | 13 974 | |
| Erste ART ohne Test | 331K | 1,53K | 23,64 | 0,07 | 13 990 | 19 595 |

III C.5.3 Sensitivitätsanalysen

Neben der bereits im vorangegangenen Kapitel präsentierten Extremwertanalyse wurde eine Reihe weiterer Sensitivitätsanalysen zur Hauptfragestellung durchgeführt.

Die in Abbildung 8 bis Abbildung 10 dargestellten Tornadodiagramme geben einen allgemeinen Überblick über den Einfluss einzelner Parameter auf die modellierten Erwartungswerte für Lebenszeit, Kosten und Kosten pro Lebenszeit beim Einsatz von Resistenztests ab der Zweittherapie. Die Diskontrate und die Wahrscheinlichkeiten für das sekundäre Versagen der ersten, zweiten und dritten ART erwiesen sich als einflussreichste Parameter im Bezug auf die Lebenserwartung. Der protektive Effekt der Resistenzbestimmung, der sich im Modell der Hauptanalyse nur auf die initialen Versagenswahrscheinlichkeiten der zweiten bis vierten ART reduzierend auswirkte, rangierte in der Wichtigkeit für die Effektschätzung erst an sechster Stelle. Auf die Schätzung der Gesamtkosten hatten die Parameter für die Diskontrate und die Kosten in den beiden HIV-Stadien den größten Einfluss. Der protektive Effekt der Resistenzbestimmung rangierte dabei nur an achter Stelle der Wichtigkeit. Als sensitivste Parameter für die Schätzung der Kosten pro Lebenszeit erwiesen sich die Kosten im preAIDS-Stadium und die Kosten im AIDS-Stadium, alle übrigen Parameter, inklusive des Parameters für die Testwirksamkeit, zeigten nur geringe Einflussnahme. Kosten im AIDS-Stadium hatten in allen Analysen stets einen geringeren Einfluss als die Kosten im preAIDS-Stadium, da der Einsatz der Resistenzbestimmung in den zugrundeliegenden Modellen lediglich den Übergang in das AIDS-Stadium verzögert, jedoch keinen Einfluss auf dessen Dauer und Verlauf nimmt.

Die in Abbildung 11 und Abbildung 12 abgebildeten Einweg-Sensitivitätsanalysen beschreiben den Einfluss der Technologiewirksamkeit auf die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. Die Kosten, die für den Einkauf zusätzlicher Lebenszeit aufzuwenden sind, bleiben über einen weiten Bereich der zugrundegelegten Testwirksamkeit stabil. Erst bei sehr geringem Einfluss der Resistenzbestimmung auf die initiale Versagenswahrscheinlichkeit antiretroviraler Medikamentenkombinationen (relatives Risiko nahe 1) steigen die Kosten pro gewonnenes Lebenshalbjahr steil an.

Die in Abbildung 13 bis Abbildung 15 dargestellten probabilistischen Sensitivitätsanalysen verdeutlichen den Streubereich der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, der sich aus der gegebenen Parameterunsicherheit ergibt. Während in den anderen Tabellen die Ergebnisse in der Währung DM angegeben wurden, wurden diese in Abbildung 10 und Abbildung 15 bereits in Euro umgerechnet. Tabelle 24 gibt einen Überblick über die Perzentile der in den Abbildungen dargestellten Verteilungen.

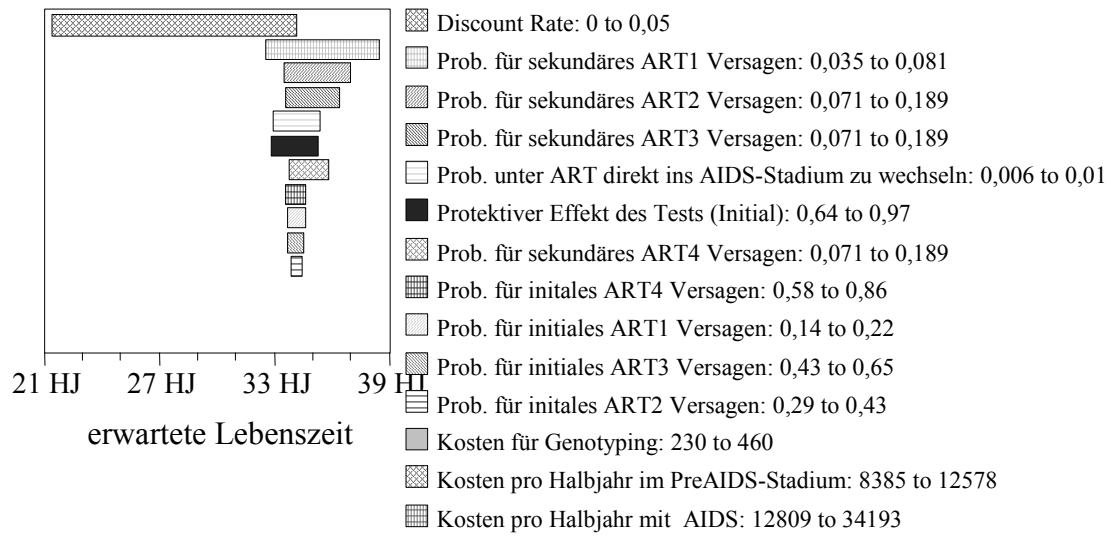


Abbildung 8. Tornado-Diagramm - Einfluss einzelner Parameter auf die Restlebenserwartung

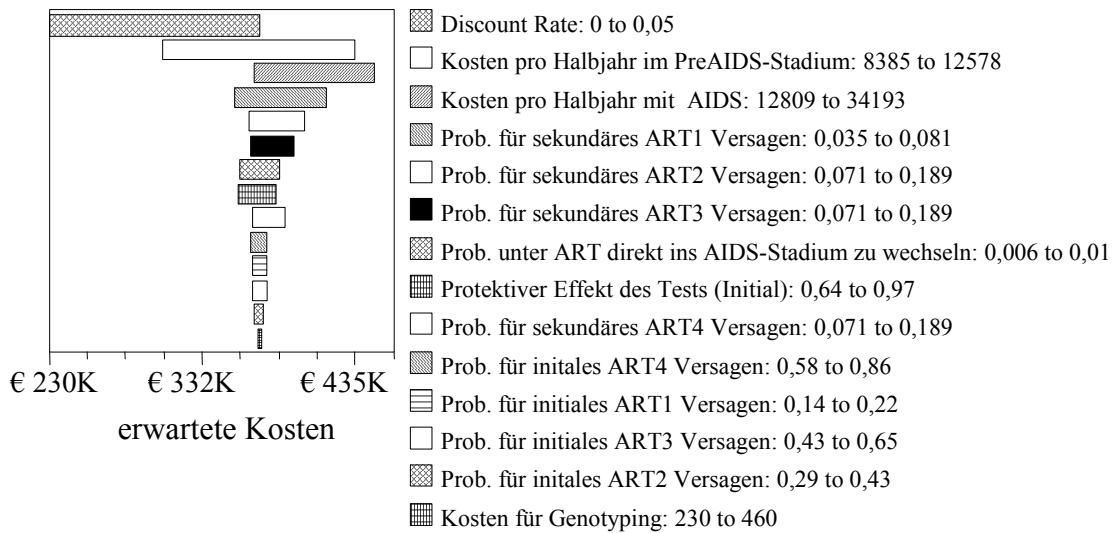


Abbildung 9. Tornado-Diagramm - Einfluss einzelner Parameter auf die erwarteten Kosten

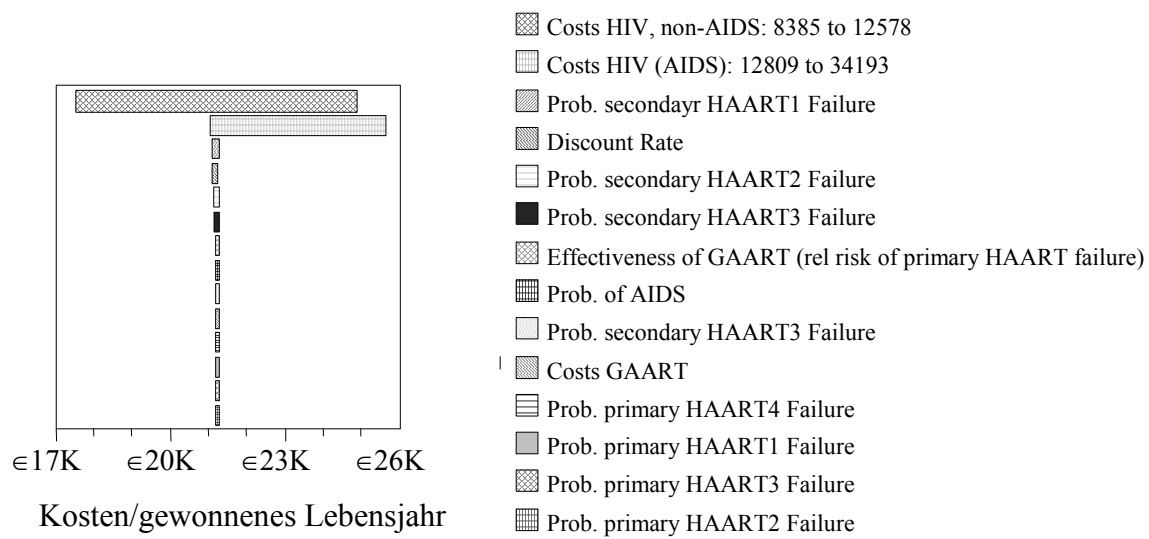


Abbildung 10. Tornado-Diagramm - Einfluss einzelner Parameter auf die erwarteten Kosten pro Restlebenserwartung

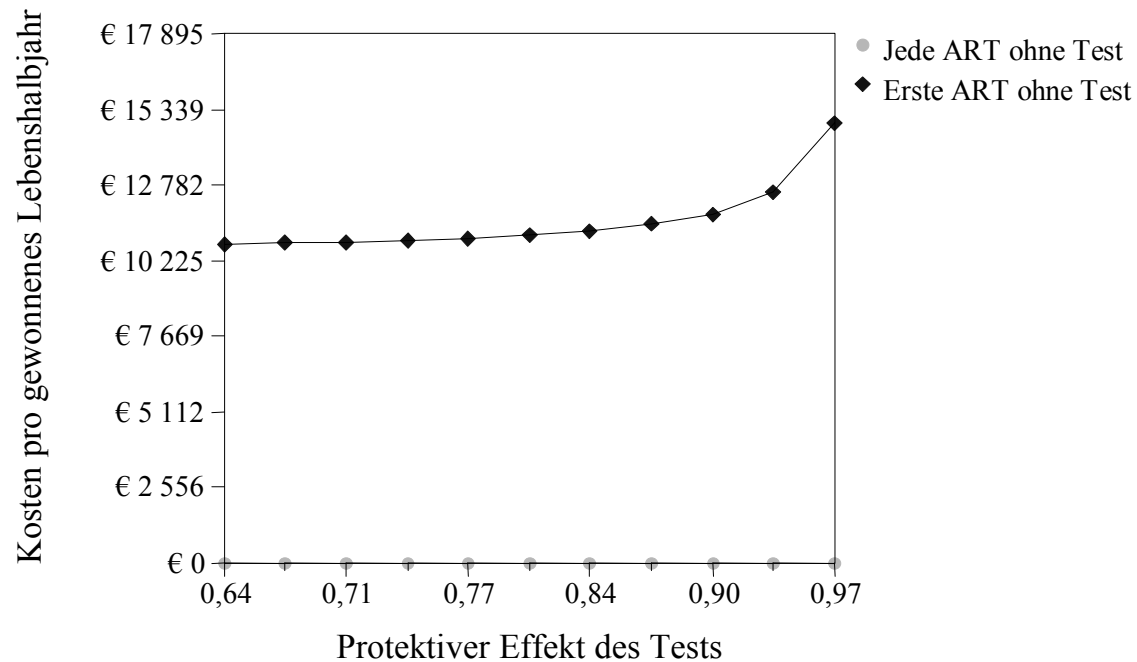


Abbildung 11. Anstieg der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation bei abnehmendem Testeffekt dargestellt als relatives Risiko. Hohe relative Risiken stellen einen geringen medizinischen Nutzen durch den Test dar. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung)

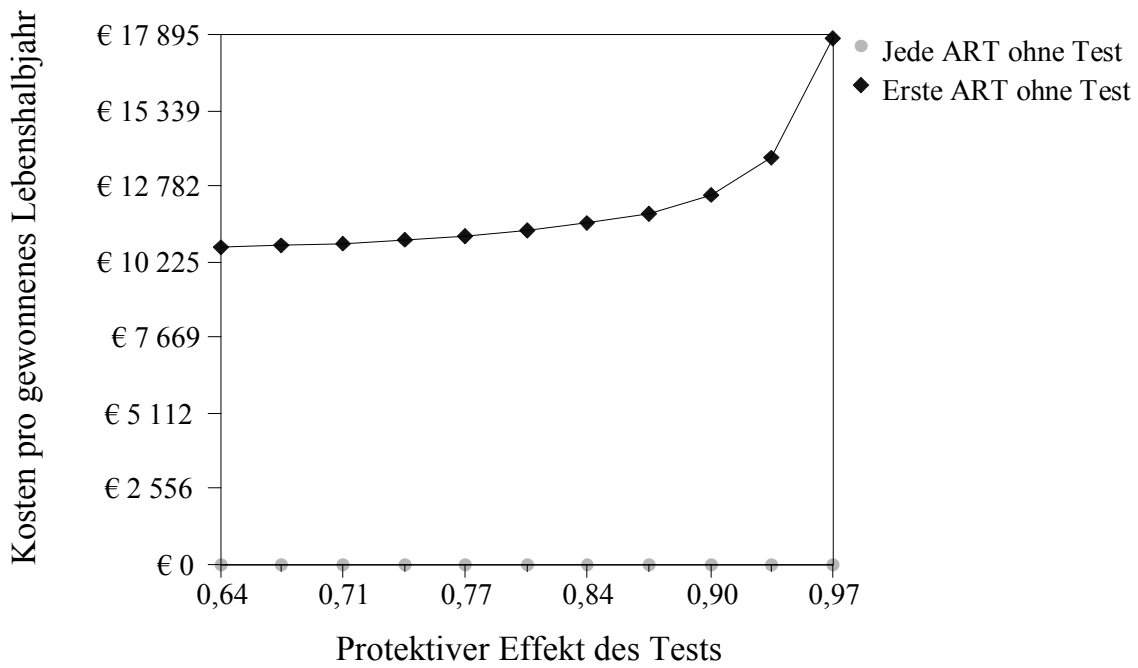


Abbildung 12. Anstieg der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation bei abnehmendem Testeffekt, dargestellt als relatives Risiko. Hohe relative Risiken stellen einen geringen medizinischen Nutzen durch den Test dar. (Basis-Fall Szenario mit 5% Diskontierung)

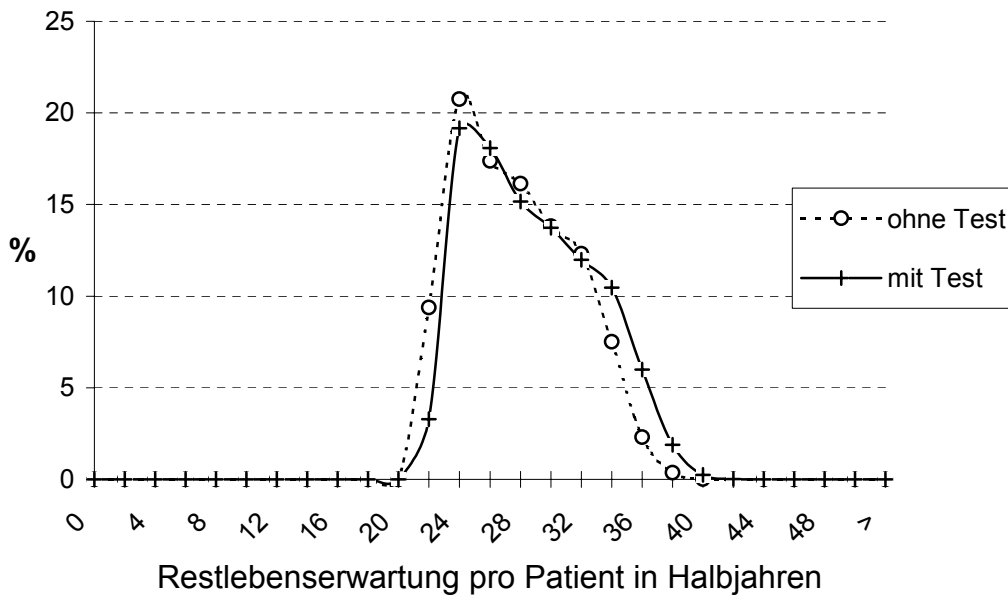


Abbildung 13. Probabilistische Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Parameterunsicherheit auf die Restlebenserwartung (Monte-Carlo Simulation mit 5000 Läufen)

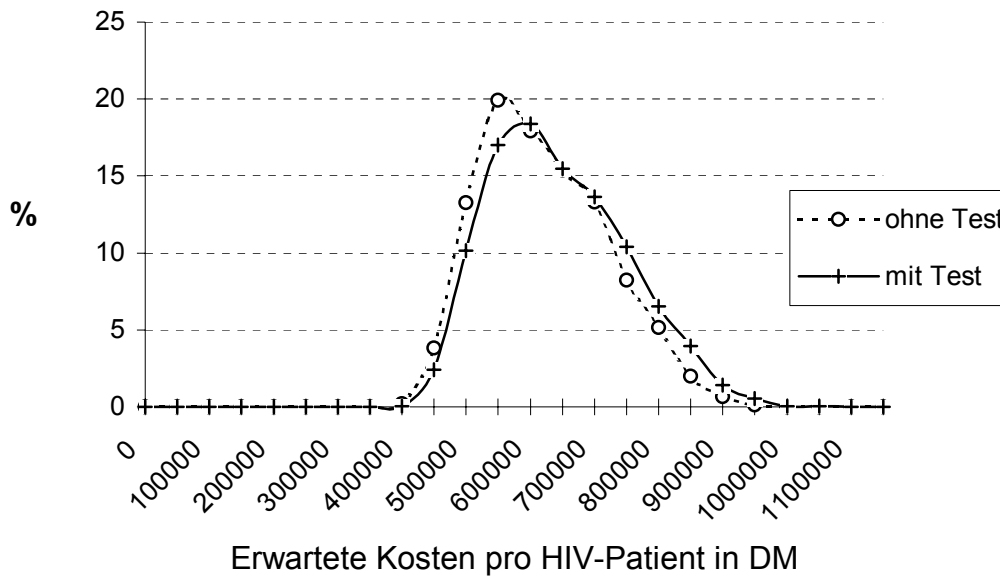


Abbildung 14. Probabilistische Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Parameterunsicherheit auf die erwarteten Kosten (Monte-Carlo Simulation mit 5000 Läufen)

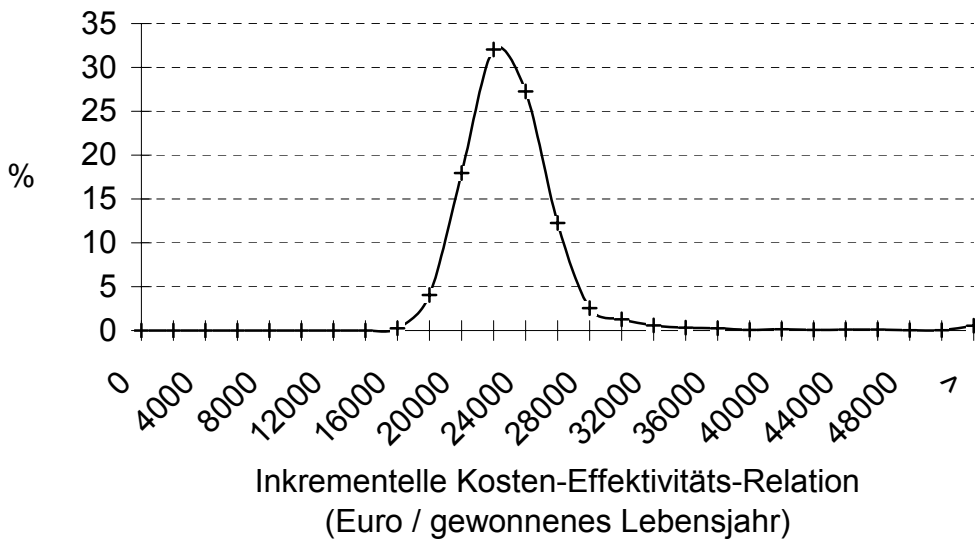


Abbildung 15. Probabilistische Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Parameterunsicherheit auf die erwartete inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (Monte-Carlo Simulation mit 5000 Läufen).

Tabelle 24. Perzentile der in Abbildung 13 bis Abbildung 15 dargestellten Verteilungen. 95% Konfidenzintervall grau unterlegt.

| Perzentile | Effekt | | Kosten | | inkr. K/E (€/HJ) |
|------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| | Jede ART ohne Test (HJ) | Erste ART ohne Test (HJ) | Jede ART ohne Test (€) | Erste ART ohne Test (€) | |
| Min. | 20,4 | 20,6 | 187498 | 193864 | 7464 |
| 0,05 | 21,6 | 22,2 | 232384 | 239393 | 9300 |
| 0,25 | 23,5 | 24,3 | 266813 | 275342 | 10330 |
| Median | 26,2 | 27,2 | 299544 | 310046 | 11119 |
| 0,75 | 29,6 | 30,9 | 340538 | 354065 | 11958 |
| 0,95 | 33,2 | 34,8 | 396119 | 413149 | 13596 |
| Max. | 38,3 | 40,6 | 493094 | 513765 | 999956 |

III C.5.4 Untersuchung hypothetischer Testwirksamkeit bei ART1

Aufgrund fehlender Daten aus klinischen Studien über Resistenztests bei therapie-naiven Patienten vor der ersten Therapie wurde in der oben beschriebenen Hauptanalyse darauf verzichtet, diese Strategie zu modellieren.

Die in Tabelle 25 dargestellte Kosten-Effektivitäts-Analyse schätzt die medizinischen und ökonomischen Konsequenzen eines Testeinsatzes schon bei Auswahl der ersten ART unter der Annahme, die initiale Versagenswahrscheinlichkeit der ersten ART ließe sich durch die Resistenztestung um den selben Faktor verringern wie die Versagenswahrscheinlichkeiten der nachfolgenden Therapien. Wie sich zeigt, wäre bei Ausdehnung der Resistenzbestimmung auf die Ersttherapie mit einem weiteren Gewinn an Überlebenszeit und zusätzlichen Krankheitskosten zu rechnen. Gegenüber der bisher üblichen Art der Therapiezusammenstellung ohne Resistenzbestimmung würde sich die Lebenszeit der HIV-infizierten Patienten um 0,94 Jahre (1,49 HJ + 0,39 HJ) verlängern, dabei wäre aber mit einer finanziellen Mehrbelastung des Gesundheitswesens von 20963 € pro Patient zu rechnen. Da der Kostenanstieg jedoch auch hier primär auf die Kosten antiretroviraler Medikation in der gewonnenen Lebenszeit zurückzuführen ist, erhöhen sich, trotz der insgesamt deutlich höheren Krankheitskosten, die durchschnittlich pro Patient und Halbjahr aufzuwendenden Kosten auch bei maximalem Einsatz der Resistenzbestimmung nur geringgradig. Ebenso liegen die Kosten für den Gewinn eines zusätzlichen Lebensjahres mit 22394 € (11197 €/HJ) bzw. 23998 € (11199 €/HJ) nicht wesentlich über der IKER bei Testanwendung ab der Zweittherapie.

Aufgrund der unsicheren Annahme über die Effektivität des Resistenztests bei Therapie-naiven auf das Versagen der ersten ART wurden Sensitivitätsanalysen über den gesamten Effektbereich, von vollständiger Ausschaltung des Versagensrisikos (RR=0) bis hin zur völligen Nichtbeeinflussung der Versagenswahrscheinlichkeit, (RR=1) durchgeführt.

Abbildung 16 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen der als relatives Risiko dargestellten Testwirksamkeit und der Restlebenserwartung der HIV-infizierten Patienten. Abbildung 17 zeigt die Auswirkungen auf die zu erwartenden Kosten pro Patient. Beide Darstellungen zeigen eine mit Abnahme der Testwirksamkeit einhergehende Abnahme der Erwartungswerte, die bei völliger Nichtbeeinflussung der Ersttherapie auf dem Niveau der Strategie endet, die den Einsatz der Tests erst ab der Zweittherapie vorsieht.

Abbildung 18 untersucht den Zusammenhang zwischen Testwirksamkeit und IKER. Die bei 0,74 gezogene Hilfslinie kennzeichnet den Testeffekt bei der zusätzliche Lebenserwartung mit der Strategie „Jede ART mit Test“ zum gleichen Preis wie mit der Strategie „Erste ART ohne Test“ eingekauft werden kann. Rechts dieser Linie, im Bereich geringerer Testwirksamkeit, muss für ein durch generellen Testeinsatz gewonnenes Lebensjahr mehr ausgegeben werden als mit der Vergleichsstrategie. Links der Linie, im Bereich höherer Testwirksamkeit, kehrt sich die Situation um. Sollten demnach zukünftige Untersuchungen ergeben, dass die initiale Versagenswahrscheinlichkeit der Ersttherapie bei Einsatz von Resistenztests weniger als 74% derjenigen ohne Resistenztests beträgt (d.h. eine relative Risikoreduktion um 26% erreicht würde), müsste der generelle Einsatz der Resistenztest vor jeder Therapiezusammenstellung aus Kosten-Nutzen-Erwägungen auf jeden Fall bevorzugt werden. Im Bereich geringerer Testwirksamkeit könnte die Entscheidung für die Einführung genereller Resistenztests jedoch nur unter Berücksichtigung der Zahlungsbereitschaft und der Investitionsalternativen getroffen werden.

Tabelle 25. Basis-Fall Szenario inkl. Strategie „Jede ART mit Test“: Kosten-Effektivitäts-Analysen mit und ohne Diskontierung. Effekt = Restlebenserwartung in Halbjahren (HJ).

| Strategie | Kosten (€) | Inkr. Kosten (€) | Effekt (HJ) | Inkr. Eff (HJ) | K/E (€/HJ) | Inkr. K/E (€/HJ) |
|---------------------------------|------------|------------------|-------------|----------------|------------|------------------|
| KEA ohne Diskontierung | | | | | | |
| Jede ART ohne Test | 353K | | 32,62 | | 10 833 | |
| Erste ART ohne Test | 370K | 16K | 34,10 | 1,49 | 10 842 | 11 040 |
| Jede ART mit Test | 374K | 4,60K | 34,49 | 0,39 | 10 846 | 11 197 |
| KEA mit 5% Diskontierung | | | | | | |
| Jede ART ohne Test | 223K | | 20,79 | | 10 761 | |
| Erste ART ohne Test | 231K | 6,65K | 21,39 | 0,60 | 10 772 | 11 186 |
| Jede ART mit Test | 232K | 2K | 21,55 | 0,16 | 10781 | 11 999 |

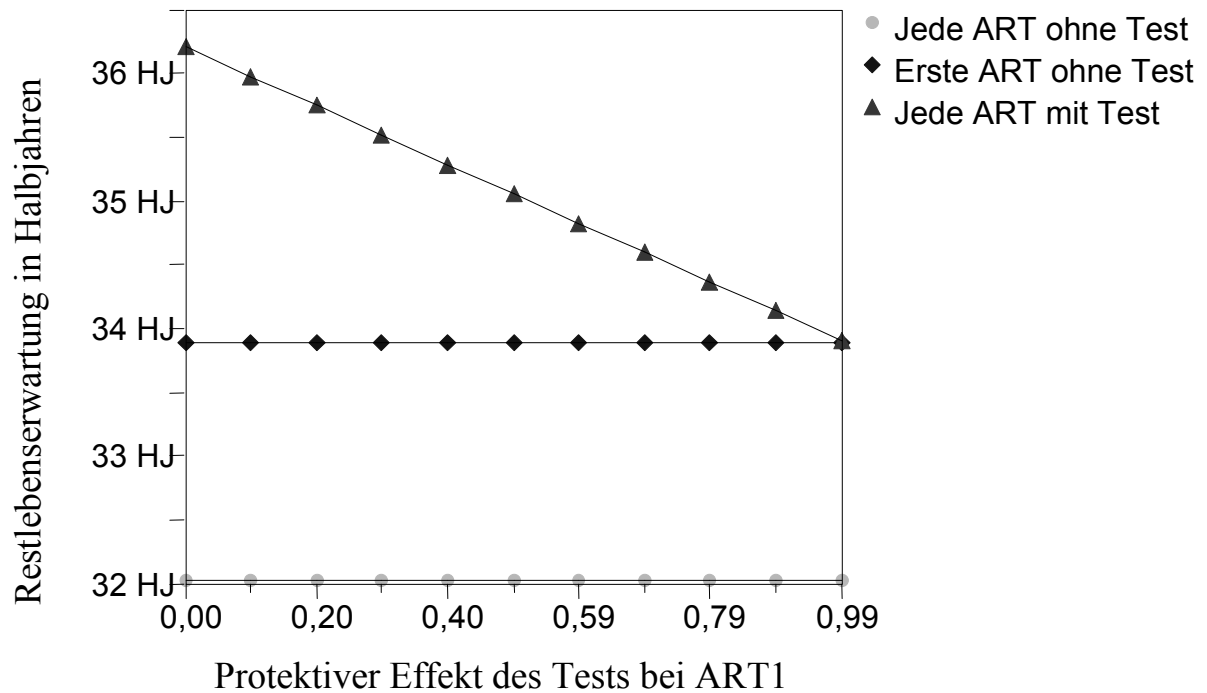


Abbildung 16. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit bei ART1 auf die Restlebenserwartung von HIV-infizierten Patienten. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung)

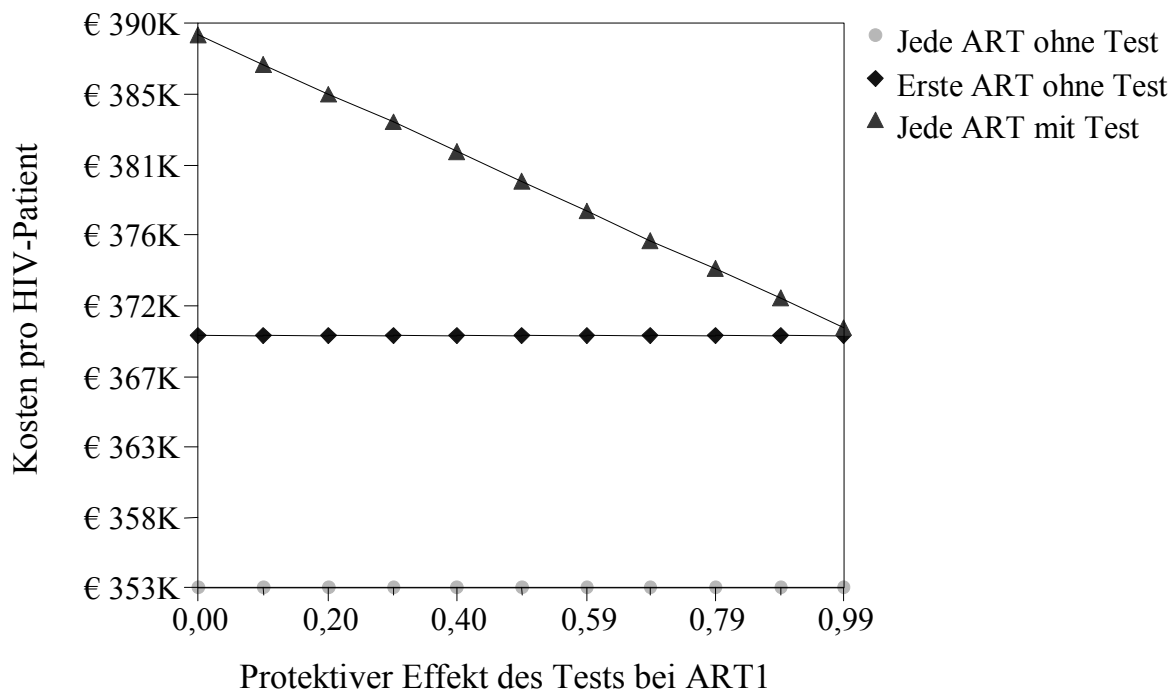


Abbildung 17. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit bei ART1 auf die erwarteten Gesamtkosten pro HIV-Patient. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung)

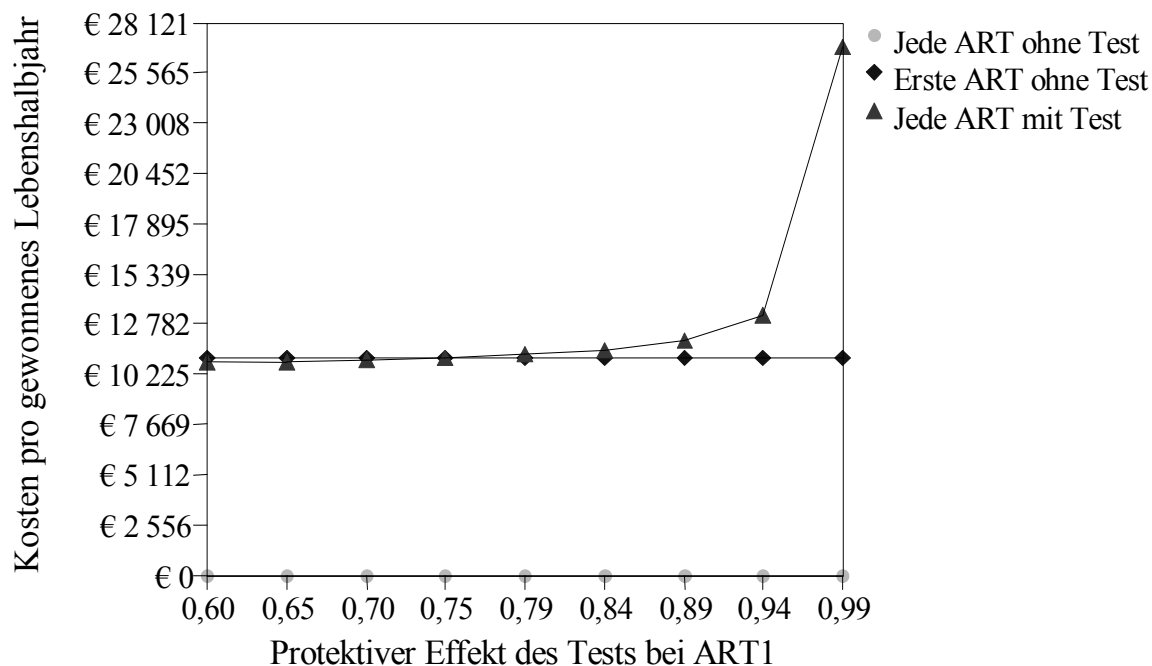


Abbildung 18. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit bei ART1 auf die erwarteten Kosten pro gewonnenes Lebenshalbjahr. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung)

III C.5.5 Untersuchung hypothetischer Einflüsse auf sekundäres ART-Versagen

Ob und in welchem Ausmaß Resistenztests die sekundäre Versagenswahrscheinlichkeit initial wirksamer Therapien beeinflussen und somit deren Wirksamkeit verlängern, ist aufgrund fehlender Langzeitstudien bislang ebenfalls unbekannt. Daher wurde in den Modellen der vorangegangenen Analysen der Einfluss der Resistenzbestimmung auf die initiale Versagenswahrscheinlichkeit beschränkt.

Die in Tabelle 26 dargestellte Kosten-Effektivitäts-Analyse zeigt die medizinischen und ökonomischen Konsequenzen der bereits bekannten Teststrategien unter der Annahme, die sekundären Versagenswahrscheinlichkeiten würden sich durch die Resistenztestung um den selben Faktor verringern wie die initialen Versagenswahrscheinlichkeiten. Vergleicht man die Ergebnisse der Analyse mit denen der vorangegangenen aus Tabelle 25, erkennt man den Einfluss der zusätzlich modellierten Langzeitwirkung. Zunächst ist erkennbar, dass die Erhöhung der Testwirksamkeit mit einer erneuten Zunahme der Lebenszeit und der Gesamtkosten verbunden ist. Darüber hinaus fällt auf, dass die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr unter Annahme sekundärer Wirksamkeit zurückgehen. Da dieser Effekt mit der Anzahl der Resistenztestgesteuerten Therapien zunimmt, kommt es zu einer Situation in der die IKER der

Strategie „Jede ART mit Test“ unter der IKER der Strategie „Erste ART ohne Test“ liegt. Unter Kosten-Nutzen Erwägungen wäre daher der generelle Testeinsatz vor jeder Therapiezusammenstellung stets zu bevorzugen. Dieser als erweiterte Dominanz bezeichnete Zustand ist Grund für den in der Kosten-Effektivitätsanalyse erfolgten Ausschluss der dominierten Strategie und die anschließende Neuberechnung der IKER der Strategie „Jede ART mit Test“. Sollte sich der Einsatz der Resistenztests also tatsächlich im angenommenen Ausmaß auf die sekundäre Versagenswahrscheinlichkeit antiretroviraler Therapien auswirken, beliefen sich die Kosten für ein zusätzliches Lebensjahr je nach Diskontierungsmodus auf 21 240 € (10 620 €/HJ) bzw. 21 172 € (10 586 €/HJ).

Aufgrund der unsicheren Annahmen im Bezug auf die Auswirkung der Resistenzbestimmung auf die sekundäre Versagenswahrscheinlichkeit, wurden Sensitivitätsanalysen über einen weiten Effektbereich, bis hin zur völligen Nichtbeeinflussung der Versagenswahrscheinlichkeit (RR=1) durchgeführt.

Abbildung 19 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen der als relatives Risiko dargestellten Testwirksamkeit und der erwarteten Restlebenszeit der HIV-infizierten Patienten. Abbildung 20 zeigt die Auswirkungen auf die zu erwartenden Kosten pro Patient. Die vertikal bei 0,79 eingetragene Hilfslinie kennzeichnet den der obigen Kosten-Effektivitäts-Analyse zugrundegelegten Testeffekt, der eine Reduzierung der sekundären Versagenswahrscheinlichkeiten um 21% bewirkt. Der mit zunehmender Effektstärke divergierende Verlauf der Funktionsgraphen der beiden Teststrategien ist Ausdruck des stärkeren Einflusses des sekundären Testeffekts auf die Strategie „Jede ART mit Test“. Zusammengenommen ermöglichen die beiden Abbildungen die Herleitung separater Kosten-Effektivitätsanalysen für jeden der auf der x-Achse dargestellten Wirksamkeitswerte.

Abbildung 21 fasst die Ergebnisse dieser Kosten-Effektivitäts-Analysen in Form der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation zusammen. Die Darstellung verdeutlicht den insgesamt geringen Einfluss sekundärer Testwirksamkeit auf die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr. Darüber hinaus ist am Schnittpunkt der Funktionsgraphen der beiden Teststrategien zu erkennen, dass bereits ab einer 5%igen Reduktion der sekundären Versagenswahrscheinlichkeit der Einkauf zusätzlicher Lebenszeit mit der Strategie des generellen Testeinsatzes günstiger ist.

Tabelle 26. Basis-Fall Szenario bei angenommenem Einfluss der Resistenzbestimmung auf das sekundäre Therapieversagen: Kosten-Effektivitäts-Analysen mit und ohne Diskontierung

| Strategie | Kosten (€) | Inkr. Kosten (€) | Effekt (HJ) | Inkr. Eff (HJ) | K/E (€/HJ) | Inkr. K/E (€/HJ) |
|---------------------------------|------------|------------------|-------------|----------------|------------|------------------|
| KEA ohne Diskontierung | | | | | | |
| Jede ART ohne Test | 353K | | 32,62 | | 10 833 | |
| Erste ART ohne Test* | 388K | 34K | 35,82 | 3,20 | 10 820 | 10 693 |
| Jede ART mit Test | 409K | 21K | 37,82 | 2,00 | 10 804 | 10 503 |
| Jede ART ohne Test | 353K | | 32,62 | | 10 833 | |
| Jede ART mit Test | 409K | 55K | 37,82 | 5,20 | 10 804 | 10 620 |
| KEA mit 5% Diskontierung | | | | | | |
| Jede ART ohne Test | 223K | | 20,79 | | 10 760 | |
| Erste ART ohne Test* | 236K | 13K | 21,97 | 1,19 | 10 753 | 10 636 |
| Jede ART mit Test | 243K | 6,6K | 22,6 | 0,62 | 10 746 | 10 489 |
| Jede ART ohne Test | 223K | | 20,79 | | 10 761 | |
| Jede ART mit Test | 243K | 19K | 22,6 | 1,81 | 10 746 | 10 585 |

* Strategie wird im erweiterten Sinne dominiert

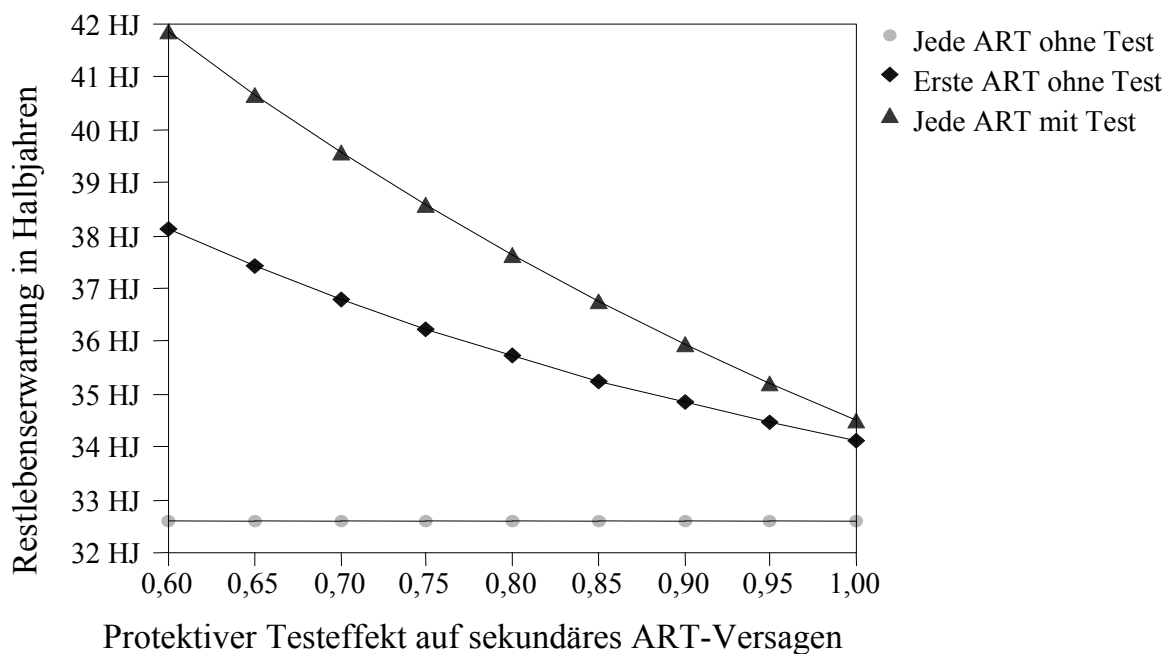


Abbildung 19. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit hinsichtlich sekundären ART-Versagens auf die Restlebenserwartung von HIV-infizierten Patienten. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung)

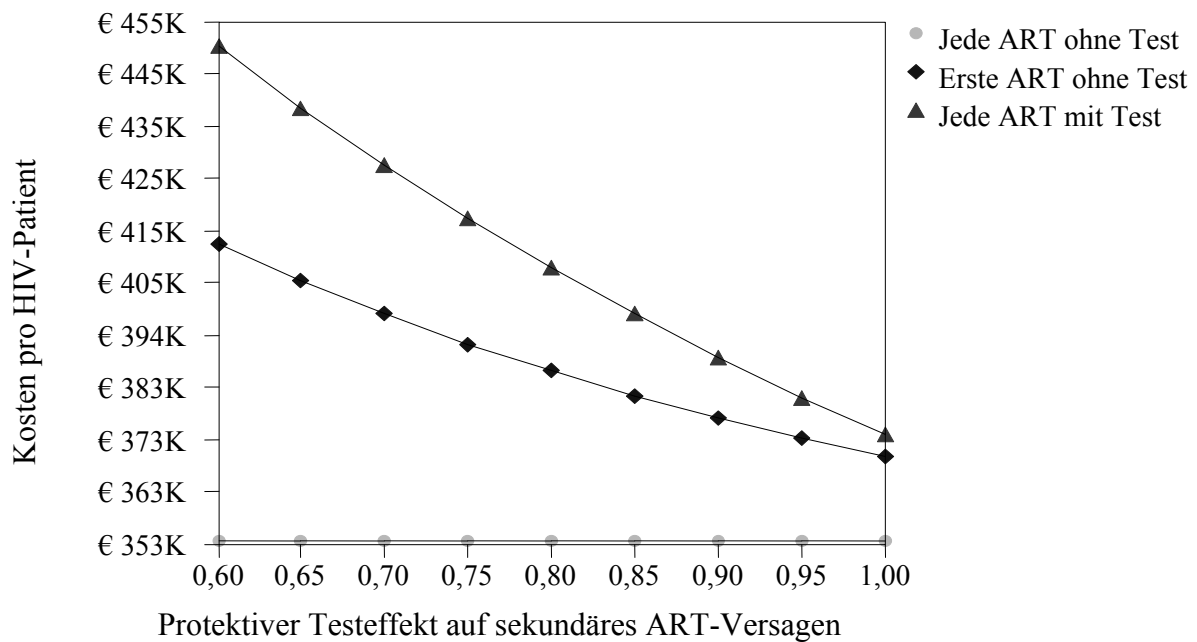


Abbildung 20. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit hinsichtlich sekundären ART-Versagens auf die erwarteten Gesamtkosten pro HIV-Patient. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung)

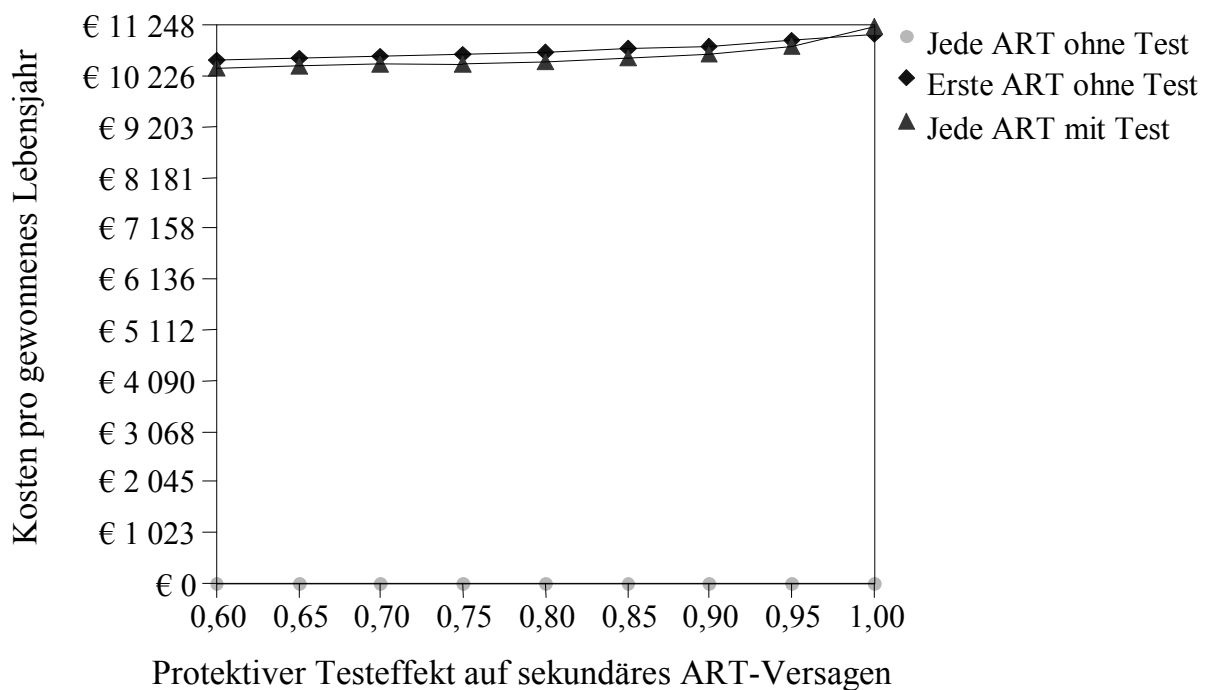


Abbildung 21. Auswirkung hypothetischer Testwirksamkeit hinsichtlich sekundären ART-Versagens auf die erwarteten Kosten pro gewonnenes Lebensjahr. (Basis-Fall Szenario ohne Diskontierung)

III C.6 Diskussion

III C.6.1 Diskussion der Methodik

In der entscheidungsanalytischen Modellierung wurden aufgrund fehlender Daten verschiedene Annahmen gemacht. So wurden die aus Studien abgeleiteten Versagenswahrscheinlichkeiten bei Erst- und Zweittherapie¹⁹³ auf die Dritt- und Vierttherapie übertragen und die Wirksamkeit der Vierttherapie auf maximal 10 Jahre begrenzt.

Der Effekt der Resistenzbestimmung auf das Nicht-Anschlagen der Therapien (initiale Versagenswahrscheinlichkeit) wurde aus den Daten der VIRADAPT Studie⁹¹ nach nur 6 Monaten Beobachtungszeit geschätzt und als zeit- und therapiekonstant angenommen. Die Anwendung des gleichen Wirksamkeitsparameters bei Zweit-, Dritt- und Vierttherapie erscheint vertretbar, da die Studienpopulation der VIRADAPT Studie aus zum Teil mehrfach vorbehandelten Patienten besteht, so dass die Mittlung des Testeffekts über die Therapien zu einer eher vorsichtigen Schätzung führt. Die in der Hauptanalyse aufgrund fehlender Empirie erfolgte Beschränkung der Testwirkung auf die initiale Versagenswahrscheinlichkeit kann ebenfalls als konservativ angesehen werden, da es leicht vorstellbar ist, dass die Wirksamkeit einer antiviralen Therapie mit der Dauer ihrer Wirksamkeit korreliert.

Ebenfalls konservativ dürfte sich die Annahme auswirken, dass der Einsatz der Resistenzbestimmung keinen Einfluss auf die Dauer und Kosten des AIDS-Stadiums hat. Diese Meinung lässt sich mit den Erfahrungen nach Einführung der Dreifachtherapie begründen, bei der empirische Erhebungen mit dem Wechsel des Therapiestandards ein Absinken der Kosten im AIDS-Stadium beobachteten.^{119,342}

Starke Auswirkungen auf die Schätzung der Gesamtkosten und der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation haben die im Modell angenommenen Kosten des preAIDS-Stadiums. Angesichts der aus den Kostenstudien zur konventionellen Kombinationstherapie^{30,119,241,271,342} bekannten stadiumsspezifischen Behandlungskosten erscheint der im Modell verwendete Parameter aus einer deutschen Untersuchung^{287,288} überhöht. Da sich die Annahme höherer Kosten jedoch erhöhend auf die IKER der Teststrategien auswirken, was die Entscheidung für die neue Technologie erschwert, wurden die deutschen Zahlen beibehalten. Zudem ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass entgegen der Beobachtungen von Caix et al.⁴⁸ aus konservativen Gründen darauf verzichtet wurde, die Kosten im preAIDS-Stadium bei Technologieanwendung geringer anzusetzen.

Abgesehen von diesen inhaltlichen Begründungen sprechen die Ergebnisse der

Sensitivitätsanalysen für die Glaubwürdigkeit der Analyse. So wurden auf der Basis der derzeit unsicheren Information für die Kosten-Effektivitäts-Relation der Resistenzbestimmung sowohl in der Extremwert- als auch in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse vertretbare Streuungsbereiche ermittelt. Insbesondere konnte im Rahmen der Sensitivitätsanalysen gezeigt werden, dass die Wirksamkeit der Resistenzbestimmung über einen weiten Wertebereich keinen nennenswerten Einfluss auf die pro zusätzliches Lebensjahr aufzuwendenden Kosten ausübt und dass diese erst bei annähernder Wirkungslosigkeit der Technologie ansteigen. Diese Beobachtung rechtfertigt zugleich die Übertragung der Analyseschlussfolgerungen auf den Einsatz phänotypischer Resistenztests, deren Wirksamkeit bisher in keiner empirischen Studie untersucht wurde.

Bezüglich der im vorliegenden Modell im Zusammenhang mit der Resistenzbestimmung geschätzten Erhöhung der Restlebenserwartung der HIV-Kohorte liegt ein Vergleich mit bereits existierenden Modellen nahe. Da in der Arbeit von Weinstein et al.³⁹³ die zum Zeitpunkt dieser Arbeit nur als Abstract vorlag, auf die Modellierung eines dritten und vierten Behandlungszyklus verzichtet wurde und das Abstract keine Hinweise zur verwendeten Lebenszeitgewichtung und Diskontrate enthält, ist ein detaillierter Vergleich mit dem Ergebnis der vorliegenden Analyse im Sinne einer Modellvalidierung aber leider nicht möglich.

Derzeit besteht lediglich die Möglichkeit eines Teilvergleichs mit dem Modell von Sendi et al.³⁴², das in einem Strategiearm die mittlere Lebenserwartung von konventionell dreifachtherapierten HIV-infizierten Patienten mit dem selben Ausgangsalter auf 14,9 Jahre schätzt. Dieser Wert steht in ausreichender Übereinstimmung zu den im vorliegenden Modell gefundenen 16,3 Jahren.

III C.6.2 Diskussion der Ergebnisse

Ziel der systematischen Entscheidungsanalyse war es, die medizinischen und ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes von HIV-Resistenzbestimmungsverfahren in der Behandlung HIV-infizierter Patienten zu modellieren. In der Hauptanalyse wurden die Auswirkungen des Testeinsatzes vor der zweiten antiretroviralen Therapie gegen das konventionelle Verfahren der Therapiezusammenstellung an einer Kohorte therapienaiver HIV-infizierter Patienten untersucht. Darüber hinaus wurde in Nebenanalysen geprüft, unter welchen Bedingungen ein genereller Einsatz der Resistenzbestimmung vor jeder Therapiezusammenstellung empfehlenswert wäre.

Die Hauptanalyse ergab, dass HIV-infizierte Patienten, deren Therapie auf der Basis der Information von Resistenztests zusammengestellt wird, im Mittel etwas später in das AIDS-Stadium eintreten. Insgesamt verringert sich dadurch das Risiko einer HIV-Kohorte im Verlauf der Restlebenszeit das Vollbild der Erkrankung zu entwickeln und an AIDS zu versterben, was sich wiederum günstig auf die AIDS-Prävalenz, die Le-

benserwartung und die Krankheitskosten auswirkt, die im AIDS-Stadium deutlich höher liegen als im preAIDS-Stadium. Ferner zeigten sich positive Auswirkungen der Resistenzbestimmung auf die Therapierbarkeit der Patienten. So erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass für einen Patienten nach 10 Jahren Therapie noch eine wirksame antiretrovirale Medikamentenkombination existiert, von 39% bei konventioneller auf 45% bei testgestützter Therapiezusammenstellung ab der Zweittherapie.

Die im Rahmen der Hauptanalyse durchgeführten Kosten-Effektivitäts-Analysen ergaben, dass unter Einsatz der Resistenzbestimmung ab der Zweittherapie mit einem Anstieg der Restlebenserwartung um 0,75 Jahre von 16,3 auf 17,1 Jahre zu rechnen ist. Dabei steigen jedoch die Ausgaben des Gesundheitswesens um ca. 16360 € pro HIV-Patient, was in erster Linie darauf zurückzuführen ist, dass im Falle von HIV jede Lebenszeitverlängerung auch zusätzliche Kosten verursacht, da die kostenintensive antiretrovirale Therapie auch in den gewonnenen Lebensjahren fortgesetzt werden muss. Die eigentlichen Testkosten fallen im Vergleich dazu nur unwesentlich ins Gewicht.

Trotz der deutlichen Zunahme der Gesamtkosten pro Patient ist nach dem Ergebnis der Hauptanalyse jedoch nur mit einer geringen Erhöhung der durchschnittlich pro Patient und Halbjahr anfallenden Belastungen von 9 € zu rechnen. Würde man die pro Test in der Analyse mit 307 € veranschlagten Kosten auf die im Modell ermittelte Restlebenszeit testbasiert behandelter Patienten umlegen, wäre bereits bei nur zweimaliger Testanwendung eine fast doppelt so hohe halbjährige Mehrbelastung von 18 € pro Patient (614 € / 34,10 HJ) zu erwarten. Dieser Sachverhalt lässt sich auf das weiter oben beschriebene seltenere Erreichen des kostenintensiven AIDS-Stadiums zurückführen und zeigt, dass der Mehraufwand für den Einsatz der Resistenztests zum Teil durch Einsparungen in anderen Bereichen kompensiert wird. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, dass sich im optimistischsten Modell zur Hauptfragestellung trotz ebenfalls ansteigender Gesamtkosten sogar ein Absinken der durchschnittlich pro Patient und Halbjahr anfallenden Belastungen errechnete.

Da die Analysen zeigen, dass sich durch Einsatz der Resistenztests nicht nur die Effektivität der Behandlung HIV-infizierter Patienten, sondern auch die Gesamtbelastung des Gesundheitssystems erhöht, ist besonderes Augenmerk auf die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen zu legen. Diese drücken aus, wie viel für ein durch den Einsatz einer Technologie gewonnenes Lebensjahr zu bezahlen ist und ermöglichen es dem Entscheidungsträger, die Investition in die neue Technologie gegen konkurrierende Investitionsalternativen abzuwägen. Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation für die Durchführung genotypischer HIV-Resistenzbestimmungen ab der zweiten Therapiezusammenstellung betrug in der undiskontierten Basis-Fall Analyse 22 080 € pro gewonnenes Lebensjahr. Unter optimistischen bzw. pessimistischen Annahmen wurden die undiskontierten Kosten pro gewonnenes Lebensjahr mit 17 170 € bzw. 33 634 € berechnet, was den Bereich der Schätzungenauigkeit der undiskontierten Analyse beschreibt. Bei 5% Diskontierung ergab sich

ein bester Schätzer von 22 372 € pro gewonnenes Lebensjahr mit einem Unsicherheitsbereich von 16 625 € bis 39 190 € pro gewonnenes Lebensjahr. Dies sind Werte, die verglichen mit den Kosten-Effektivitäts-Relationen etablierter Technologien als durchaus akzeptabel gelten. Insbesondere, wenn man bedenkt, dass es sich im Falle des in dieser Arbeit gefundenen Überlebenszeitgewinns um symptomfreie Zeit im preAIDS-Stadium handelt, deren Qualität in erster Linie durch die Einnahme antiretroviraler Medikamente beeinträchtigt ist und die sich daher nicht übermäßig von qualitätsbereinigter Lebenszeit unterscheiden sollte.

Zu einer vergleichbaren Beurteilung der HIV-Resistenzbestimmung kommt auch die Kosten-Nutzwert-Analyse von Weinstein et al.³⁹³, die den Einsatz der Genotypisierung zur Zusammenstellung der Zweittherapie gegen die konventionelle Art der Therapiezusammenstellung und keine Zweittherapie vergleicht und für die Teststrategie eine IKER von 26 200 \$/QALY errechnet. Da in dieser Studie, die zum Zeitpunkt dieser Arbeit nur als Abstract vorlag, auf die Modellierung eines dritten und vierten Behandlungszyklus verzichtet wurde und das Abstract keine Hinweise zur verwendeten Lebenszeitgewichtung und Diskontrate enthält, ist ein detaillierter Vergleich mit dem Ergebnis der vorliegenden Analyse im Sinne einer Modellvalidierung aber leider nicht möglich.

Im Hinblick auf eine anstehende Allokationsentscheidung sei an dieser Stelle noch darauf hingewiesen, dass die IKER der HIV-Resistenzbestimmung nicht nur an den IKERs anderer Investitionsalternativen gemessen werden sollte, vielmehr sollte bei einer Finanzierungsentscheidung mitbedacht werden, dass unser Gesundheitswesen bereits heute bereit ist, pro Jahr 20 963 € für die Behandlung eines HIV-infizierten Patienten im preAIDS-Stadium auszugeben.^{287,288}

In der vorliegenden Arbeit wurde neben dem Einsatz der Resistenztests ab der Zweittherapie auch die Möglichkeit in Betracht gezogen, die Bestimmung bereits von der ersten Behandlung an durchzuführen. Da bisher keine empirischen Untersuchungen über den Einfluss der Resistenzbestimmung auf die Wirksamkeit der Ersttherapie vorliegen, hat die Nebenanalyse jedoch stark hypothetischen Charakter und beruht in erster Linie auf Sensitivitätsanalysen.

Schätzt man die medizinischen und ökonomischen Konsequenzen eines generellen Testeinsatzes unter der Annahme, die initiale Versagenswahrscheinlichkeit der ersten ART ließe sich durch die Resistenztestung um den selben Faktor verringern wie die Versagenswahrscheinlichkeiten der nachfolgenden Therapien, ergibt sich gegenüber dem Testeinsatz ab der Zweittherapie ein zusätzlicher Gewinn an Lebenszeit von knapp 0,2 Jahren, der jedoch auch hier mit zusätzlichen Ausgaben für das Gesundheitswesen verbunden ist, weil die antiretrovirale Medikation in der gewonnenen Lebenszeit fortgesetzt werden muss. Für den Zukauf eines zusätzlichen Lebensjahres mittels generellem Testeinsatz berechneten sich Kosten von 22 394 € (ohne Diskontierung) bzw. 23 998 € (mit 5% Diskontierung). Beides sind Werte, die nicht wesentlich über den inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen bei Testanwendung

ab der Zweittherapie liegen. Untersucht man die Entwicklung der IKER mit abnehmender Testwirksamkeit, so zeigt sich, dass die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr erst dann beträchtlich ansteigen, wenn die Resistenzbestimmung nicht in der Lage wäre, die initiale Versagenswahrscheinlichkeit der Ersttherapie um mindestens 5% zu verringern. Sollten zukünftige Untersuchungen ergeben, dass die initiale Versagenswahrscheinlichkeit der Ersttherapie durch Einsatz der Resistenzbestimmung um mehr als 26% abnimmt, müsste der generelle Einsatz der Resistenztests vor jeder Therapiezusammenstellung aus Kosten-Nutzen Erwägungen auf jeden Fall bevorzugt werden, da ab diesem Punkt zusätzliche Lebenszeit mittels generellen Testeinsatzes billiger einzukaufen ist als mit der Strategie des Testeinsatzes ab der Zweittherapie.

Angesichts dieser Ergebnisse spricht bereits bei Beschränkung des Testeffekts auf die initiale Versagenswahrscheinlichkeit der antiretroviralen Therapien einiges für die Einführung der Resistenzbestimmung vor jeder Therapiewahl. Lässt man jedoch, wie in einer weiteren Nebenanalyse geschehen, einen Einfluss der Resistenzbestimmung auf die sekundäre Versagenswahrscheinlichkeit der Therapien zu, wendet sich die Situation deutlich zugunsten des allgemeinen Testeinsatzes, da bereits ab einer 5%igen Reduktion der sekundären Versagenswahrscheinlichkeit der "Einkauf" zusätzlicher Lebenserwartung mit der Strategie des generellen Testeinsatzes günstiger ist als mit dem Testeinsatz ab der Zweittherapie.

III C.7 Schlussfolgerungen

Im Rahmen der systematischen Entscheidungsanalyse wurden die medizinischen und ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes von HIV-Resistenzbestimmungsverfahren ab der Zweittherapie unter Berücksichtigung der derzeitigen Informationsunsicherheit modelliert. Darüber hinaus wurde untersucht, unter welchen Bedingungen ein genereller Einsatz der Resistenzbestimmung bereits ab der Ersttherapie zu empfehlen wäre. Aus den Analysen ergeben sich folgende Schlussfolgerungen.

- Der Einsatz von Resistenztests verbessert die Therapierbarkeit und Restlebenserwartung von HIV-infizierten Patienten.
- Die Gesamtkosten pro Patient erhöhen sich in etwa um den Betrag, der aufzuwenden ist, um die antiretrovirale Dauertherapie auch in den gewonnenen Lebensjahren fortzuführen.
- Die durchschnittlich pro Patient und Jahr aufzuwendenden Kosten bleiben trotz des deutlichen Anstiegs der Gesamtkosten annähernd konstant.
- Für den Einsatz der Resistenzbestimmung ab der Zweittherapie ergab sich in der undiskontierten Analyse eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von 22080 € pro gewonnenem Lebensjahr mit einem Unsicherheitsbereich zwischen 17 170 € bzw. 33 634 €. Bei 5%iger Diskontierung ergab sich ein bester Schätzer von 22 372 € pro gewonnenem Lebensjahr und ein Schätzintervall von 16 625 € bis 39 190 € pro gewonnenem Lebensjahr.
- Sensitivitätsanalysen zeigten die Robustheit der Ergebnisse über einen weiten Bereich der Testwirksamkeit und relativieren die Bedeutung des derzeitigen Informationsdefizits.
- Im Hinblick auf die bereits heute bestehende Bereitschaft, für die Behandlung eines HIV-infizierten Patienten im preAIDS-Stadium pro Jahr 20 963 € auszugeben, erscheint eine Investition in die Technologie der Resistenzbestimmung gerechtfertigt.
- Die Nebenanalysen ergaben, dass ein Einsatz der Resistenzbestimmung vor jeder Therapiewahl bereits ab einer nur geringen Einflussnahme der Tests auf die initiale Versagenswahrscheinlichkeit der Ersttherapie in Betracht gezogen werden sollte.

D Literatur

(für die Übersicht zu ein- und ausgeschlossenen Studien siehe Anhang 6)

1. German-Austrian Guidelines for antiretroviral therapy of HIV infection. *European Journal of Medical Research*. 1997;2:535-542.
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1998;47.
3. Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. *Annals of Internal Medicine*. 1998;128:1057-1100.
4. Aalen O, Farewell V, De Angelis D, Day N, Gill O. New therapy explains the fall in AIDS incidence with a substantial rise in number of persons on treatment expected. *Aids*. 1999;13(1):103-108.
5. Adams O, Mauss S. Antiretrovirale Wirkmechanismen und zukünftige Entwicklungen. In: Wolf E, Mauss S, Jäger H, eds. *Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung. Grundlagen und praktische Anwendung der Kombinationstherapie*. Stuttgart, New York.: Georg Thieme Verlag, 1999;14-32.
6. Ait-Khaled M, Rakiki A, Thomas D, Tisdale M, Falloon J. HIV-1 Baseline Genotype/Phenotype and Virological Response Following Salvage Therapy with Ziagen (Abacavir, ABC), Amprenavir (APV), and Sustiva(TM) (Efavirenz, EFV). . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
7. Ait-Khaled M, Stone C, Mesogiti D, Purdon S, Vernazza P. Genotype and Phenotype of HIV-1 in ART Experienced Adults Prior and Following Therapy with Ziagen (Abacavir, ABC) added to Stable Background Therapy (ABC+SBG). . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
8. Aizawa S, H; G, S; I, al. e. Clinical benefits of resistance assay for HIV-specific protease inhibitors: when to check and in whom?. *Aids*. 1999;13:1278-1279.
9. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoehr A, Plettenberg A, Mertenskotter T, Eggers C, Stellbrink HJ. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Aids*. 1998;12(10):1149-1154.
10. Angarano G, Monno L. Clinical aspects of antiretroviral resistance. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 1998;12(Suppl. 1-2):28-31.

11. Anis A, Hogg R, Wang S, Yip B, Montaner J, O` Shaughnessy M, Schechter M. Determinants & levels of HIV/AIDS drug costs. Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care. 1997;13:132.
12. Anis A, Hogg R, Wang S, Yip B, Montaner J, O` Shaughnessy M, Schechter M. The economic impact of viral load driven antiretroviral therapy. Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care. 1997;13:72.
13. Anis A, Hogg R, Wang X, Yip B, O` Shaughnessy M, Schechter M, Montaner J. Incremental drug cost and survival between two antiretroviral therapeutic regimes for the treatment of HIV/AIDS. International Conference on AIDS. 1998;12:abstract 467.
14. Anis A, Hogg R, Yip B, Wang X, Montaner J, O'Shaughnessy M, Schechter M. Average annual drug cost and its determinants in a population based cohort of HIV-positive adult men and women. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(3):327-336.
15. Anis A, Montessori V, Hogg R, Palepu A, Wang X, Montaner J, O` Shaughnessy M, Schechter M. Modelling the potential economic impact of viral load driven triple drug combination antiretroviral therapy. International Conference on AIDS. 1998;12:abstract 1093-1094.
16. Anis A, Spinelli J, Hogg R, Montaner J, O'Shaughnessy M, Schechter M. Cost-effectiveness of protease inhibitors. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 24125.
17. Auger S, Ferre-Aubineau V, Monpeho S, Reliquet V, Billaudel S, Raffi F. Genotypic analysis and phenotypic susceptibility of HIV-1 isolates from patients treated with stavudine (d4T)-didanosine (ddI) combination. Eleventh International Conference on Antiviral Research. *Antiviral Research*. 1998;37(3):A61 (abstract 77).
18. Bacheler L, Anton B, Baker D, Becker M, Lasut A, Aujay M, Bolling L, Krakowski K, Bunville J, Wang V, Abremski K. Genotypic Correlates of In Vivo Resistance to Efavirenz. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
19. Bacheler L, Jeffrey S, Cordova B, Baker D, Manion D, Abremski K. Baseline Prevalence of Mutations Linked to NNRTI Resistance in Patients Enrolled In Clinical Studies of Efavirenz. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
20. Bacheler L, Weislow O, Snyder S, Hanna G. Virologic Resistance to Efavirenz. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 41213.

21. Baker D, Paul M, Jeffrey S, Abremski K, Bachelier L. Efavirenz Response in NNRTI-Experienced Patients: Results from the SUSTIVA[®] Expanded-Access Program. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
22. Ballard A, Cane P, Pillay D. HIV drug resistance: genotypic assays and their possible applications. *Sexual Transmitted Infections*. 1998;74(4):243-248.
23. Balotta C, Violin M, Berlusconi A, Gori A, Rusconi S, Galli M, Moroni M. Genotypic prevalence of transmitted ZDV-and ddi-Resistant HIV-1 variants and natural polymorphism in protease coding region of seroconverters. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 41210.
24. Balotta C, Violin M, Riva C, Facchi G, Berlusconi A, Velleca R, Colombo M, Corvasce S, Mazzucchelli R, Saporetto G, La Seta-Catamancio S, Sollima S, Abeli C, D'Arminio-Monforte A, Galli, M, Moronu M. Analysis of RT and protease genotype in HIV-1 patients failing nucleoside RT and protease inhibitor therapy. . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 372.
25. Barbour C. Improved survival in HIV/AIDS patients treated with aggressive combination antiRetroviral therapy. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 60576.
26. Barriga G, Castillo N. Correlation between basal HIV-1 viral load and CD4(+) T cell subset in AIDS patients. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 60122.
27. Battegay M, Wirz M, Steuerwald M, Egger M. Early participation in an HIV cohort study slows disease progression and improves survival. *Journal of Internal Medicine*. 1998;244(6):479-487.
28. Baxter J, Mayers D, Wentworth D, al. e. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 2000(14):F83-92.
29. Baxter J, Mayers D, Wentworth D, Neaton J, Merigan T. A Pilot Study of the Short-Term Effects of Antiretroviral Management Based on Plasma Genotypic Antiretroviral Resistance Testing (GART) in Patients Failing Antiretroviral Therapy. . 6 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
30. Beck E, Tolley K. Financing HIV service provision in England: estimated impact of the cost of antiretroviral combination therapy. *International Journal of Sexual Transmitted Diseases and AIDS*. 1998;9(9):512-517.

31. Bellmann P. Clinical experience with adding delavirdine to combination therapy in patients in whom multiple antiretroviral treatment including protease inhibitors has failed. *Aids*. 1998;12(11):1333-1340.
32. BHIVA Writing Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000(1):76-101.
33. Boden D, Hurley A, Zhang L, Cao Y, Guo Y, Duran M, Tsay J, Ip J, Kost R, Farthing C, Markowitz M. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations in newly infected individuals remains stable over a 3 year period. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
34. Boucher C, Reedijk M. Viral resistance: a major challenge in managing HIV disease. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 1995;9(3):91-94.
35. Brasch S. Genotypic resistance in treatment-naive patients. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 32313.
36. Breilh D, Pellegrin I, Denevrolles M, Birac V, Mercie P, Neau D, Masquelier B, Saux M, Fleury H, Pellegrin J. Impact of Individual Pharmacokinetic Parameters and Drug Resistance Mutations on Virologic Response to Ritonavir-Saquinavir-Containing Regimens. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
37. Brettle R, Wilson A, Povey S, Morris S, Morgan R, Leen C, Hutchinson S, Lewis S, Gore S. Combination therapy for HIV: The effect on inpatient activity, morbidity and mortality of a cohort of patients. *International Journal of Sexual Transmitted Diseases and AIDS*. 1998;9(2):80-87.
38. Briones C, Perez-Olmeda M, Stuyver L, Soriano V. Usefulness of a new genotypic test (LiPA HIV-1 PI) for detecting drug resistance to protease inhibitors. . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 359.
39. Brodt H, Kamps B, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm E. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *Aids*. 1997;11(14):1731-1738.
40. Bruisten S, Frissen P, Van Swieten P, Harrigan P, Kinghorn I, Larder B, Weigel H, De Vries E, Regez R, Henrichs J, Koot M, Huisman J. Prospective longitudinal analysis of viral load and surrogate markers in relation to clinical progression in HIV type 1-infected persons. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1997;13(4):327-335.

41. Brun-Vezinet F, Boucher C, Loveday C, Descamps D, Fauveau V, Izopet J, Jeffries D, Kaye S, Krzyanowski C, Nunn A, Schuurman R, Seigneurin J, Tamalet C, Tedder R, Weber J, Weverling G. 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.
42. Call S, Raper J, Westfall A, Chatham A, McKinnon S, Saag M. HIV-Related Health Care Utilization Costs by Disease Status in the Era of HAART. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
43. Calvez V, Tamalet C, Molina J, Katlama C, Mamet J, Antoun Z, Goetschel A, Ait-Khaled M. Amprenavir (APV) Shows Less Protease Inhibitor (PI) Cross Resistance as Compared with Other PIs in a Multiexperienced HIV Cohort (CNAB3008, French Virological Substudy). . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
44. Cameron D, Japour A, Xu Y, Hsu A, Mellors J, Farthing C, Cohen C, Poretz D, Markowitz M, Follansbee S, Angel J, McMahon D, Ho D, Devanarayan V, Rode R, Salgo M, Kempf D, Granneman R, Leonard J, Sun E. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *Aids*. 1999;13(2):213-224.
45. Carpenter C, Fischl M, Hammer S, al.; e. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1998. Updated Recommendation of the International AIDS Society-USA Panel. *Journal of the American Medical Association*. 1998;280:78-86.
46. Casado J, Perez-Elias M, Antela A, Sabido R, Marti-Belda P, Dronda F, Blazquez J, Quereda C. Predictors of long-term response to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. *Aids*. 1998;12(11):F131-135.
47. Centres for Disease Control and Prevention. The HIV/AIDS Epidemic in the United States, 1997-1998. <http://www.cdc.gov/> 1999.
48. Chaix C, Grenier-Sennelier C, Durant J, Clevenberg P, Dellamonica P, Shapiro J, Durand-Zaleski I. Economic Evaluation of Drug Resistance Genotyping for the Adaptation of Treatment in HIV-Infected Patients in the VIRADAPT Study. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
49. Chan C, Hyland M, Bailey G, Hyland R, Phillips A, Chan C. Changes in EEIV hospitalizations since the introduction of multidrug therapies at a local tertiary HIV referral centre - Impact on hospital and community resources. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 42450.
50. Chancellor J, Hill A, Sabin C, Simpson K, Youle M. Modelling the cost effectiveness of lamivudine/zidovudine combination therapy in HIV Infection. *Pharmacoeconomics*. 1997;12(1):54-66.

51. Chiesi A, Vella S, Dally L, Macroft A, Phillips A, Miller V, Stazewski S, Kundgren J. Regional survival differences across Europe in HIV positive patients reflect differences in antiretroviral treatment. Data from the EuroSIDA Study Group. International Conference on AIDS. 1998;12:Abstract 66-67.
52. Chiesi A, Vella S, Dally L, Waimer L, Geraci A. Long term efficacy and toxicity of antiRetroviral combination treatment. Data on 4230 patients in the italian cohort of persons on antiRetroviral therapy (ART-IC). . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 12312.
53. Clarke J, Kaye S, Babiker A, Hooker M, Tedder R, Weber J. Comparison of a point mutation assay for the detection of the major mutations in the reverse transcriptase gene. . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 366.
54. Clevenbergh P, Durant J, Hlfon P, al. e. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-ibfected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. Antiviral Therapy 2000;5(1):65-70.
55. Cohen C, Kessler H, S H, al. e. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: Final analysis of a randomized trial (VIRA3001). Antiviral Therapy 2000(5):S3: 67.
56. Cohen C, Revicki D, Nabulsi A, Sarocco P, Jiang P. A randomized trial of the effect of ritonavir in maintaining quality of life in advanced HIV disease. Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. Aids. 1998;12(12):1495-1502.
57. Cohn D, Davidson A, Burman W, Coca V, Reves R, Rietmeijer C. Decreases in HIV-related morbidity, mortality, and health care utilization related to highly active antiRetroviral therapy (HAART). . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 13239.
58. Colfax G, Vittinghoff E, Holmberg S, Buchbinder S. Time to AIDS diagnosis increased in 1996, when use of highly active antiviral therapy (HAART) became prevalent. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 13307.
59. Collier A, Coombs R, Schoenfeld D, Bassett R, Timpone J, Baruch A, Jones M, Facey K, Whitacre C, McAuliffe V, Friedman H, Merigan T, Reichman R, Hooper C, Corey L. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. New England Journal of Medicine. 1996;334(16):1011-1017.

60. Conant M, Brown S, Cohen C, Henry K, Hunt S, Sension M, Stein A, Stryker R, Thompson M, Stoffels P, Verbiest W, Van Den Broeck R, Hertogs K, Larder B. An Epidemiological Prospective Survey Assessing the Prevalence of HIV-1 Drug Resistance in 230 HIV-1-Positive Antiretroviral-Naïve Patients from the USA. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
61. Condra J, Holder D, Graham D, al.; e. Genotypic and phenotypic susceptibility testing may not predict clinical responses to indinavir: International Workshop on HIV Drug Resistance, Treatment Strategies and Eradication, 25-28 June 1997, St Petersburg, Florida, USA. *Antiviral Therapy*. 1997;2(Suppl. 5):Abstract 47.
62. Condra J, Holder D, Schleif W, Blahy O, Danovich R, Gabryelski L, Graham D, Laird D, Quintero J, Rhodes A, Robbins H, Roth E, Shivaprakash M, Yang T, Chodakewitz J, Deutsch P, Leavitt R, Massari F, Mellors J, Squires K, Steigbigel R, Tepler H, Emini E. Genetic correlates of in vivo viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Journal of Virology*. 1996;70:8270-8276.
63. Condra J, Schleif W, Blahy O, al.; e. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature*. 1995;374:569-571.
64. Conway B. Development of Drug Resistance in Patients Receiving Combinations of Zidovudine, Didanosine, and Nevirapine. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
65. Coplan P, Cook J, Carides G, Nguyen B, Testa M. Impact of Indinavir with Zidovudine and Lamivudine on Quality of Life for HIV Patients with < 200 CD4 in ACTG 320. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
66. Correll P, Law M, Mc Donald A, Cooper D, Kaldor J. HIV disease progression in Australia in the time of combination antiretroviral therapies. *Medical Journal of Australia*. 1998;169(9):469-472.
67. Corsi P, Ambu S, Bartolozzi D, Pozzi M, Zazzi M, Leoncini F. Genotypic pattern of HIV-1 naive patients and clinical use of HIV-1 drug susceptibility testing. . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 456.
68. Cozzi-Lepri A, Katzenstein T, Ullum H, Phillips A, Skinhoj P, Gerstoft J, Pedersen B. The relative prognostic value of plasma HIV RNA levels and CD4 lymphocyte counts in advanced HIV infection. *Aids*. 1998;12(13):1639-1643.

69. Cunningham P, Kaufmann G, Sayer D, Smith D, French M, Cooper D. Pre-existent mutations of the HIV protease gene were associated with therapeutic failures in patients on a saquinavir/ritonavir therapy. . International Conference on AIDS., 1998;Abstract 579.
70. D'Aquila R. Clinical significance of antiretroviral resistance. *Medicine Biologie Environnement*. 1995;23(2):217-229.
71. D'Aquila R, Hughes M, Johnson V, Fischl M, Sommadossi J, Liou S, Timpone J, Myers M, Basgoz N, Niu M, Hirsch M. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Annals of Internal Medicine*. 1996;124:1019-1030.
72. D'Aquila R, Johnson V, Welles S, Japour A, Kuritzkes D, De Gruttola V, Reichelderfer P, Coombs R, Crumpacker C, Kahn J, Richman D. Zidovudine Resistance and HIV-1 Disease Progression during Antiretroviral Therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122(6):401-408.
73. Daar E, Keerasuntonpong A, Pitt J, Bai J, Nichols S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) vs. Non-HAART for Primary HIV Infection (PHIV). . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
74. De Gruttola V, al. e. Trial design in the era of highly effective antiretroviral drug combinations for HIV infection. *Aids*. 1998;12:149-156.
75. De Oliveira C, Machado D, Rawal B, Sullivan M, Jacobs T, Gwinn M, Kessler D, Janssen R, Busch M. Resistance to nucleoside-analog antiretroviral drugs among blood donors recently infected with HIV-1 and naive to antiretroviral treatment. . 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections., 1998;Abstract 205.
76. Deeks S, Hecht F, Swanson M, Elbeik T, Loftu R, Cohen P, Grant R. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *Aids*. 1999;13(6):F35-F44.
77. Deeks S, Hellmann N, Grant R, Parkin N, Petropoulos C, Becker M, Symonds W, Chesney M, Volberding P. 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;179:1375-1381.

78. Delta-Coordinating-Committee-and-Delta-Virology-Committee. HIV-1 RNA response to antiretroviral treatment in 1280 participants in the Delta Trial: an extended virology study. *Aids*. 1999;13(1):57-65.
79. Delta-Coordinating-Committee-and-Virology-Group. An evaluation of HIV RNA and CD4 cell count as surrogates for clinical outcome. Delta Coordinating Committee and Virology Group. *Aids*. 1999;13(5):565-573.
80. Demeter L, D'Aquila R, Weislow O, Lorenzo E, Erice A, Fitzgibbon J, Shafer R, Richman D, Howard T, Zhao Y, Fisher E, Huang D, Mayers D, Sylvester S, Arens M, Sannerud K, Rasheed S, Johnson V, Kuritzkes D, Reichelderfer P, Japour A. Interlaboratory concordance of DNA sequence analysis to detect reverse transcriptase mutations in HIV-1 proviral DNA. *Journal of Virological Methods*. 1998;75(1):93-104.
81. Demeter L, Degruittola V, Eshleman S, Jackson J, Hughes M, Hammer S. Baseline (BL) HIV-1 Protease (PR) and Reverse Transcriptase (RT) Genotype as a Predictor of Response to IDV+3TC+Indinavir (IDV). . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
82. Descamps D, Calvez V, Collin G, Cecille A, Apetrei C, Damond F, Katlama C, Matheron S, Huraux J, Brun Vezinet F. Line probe assay for detection of human immunodeficiency virus type 1 mutations conferring resistance to nucleoside inhibitors of reverse transcriptase: comparison with sequence analysis. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998;36(7):2143-2145.
83. Detels R, Munoz A, McFarlane G, Kingsley L, Margolick J, Giorgi J, Schragger L, Phair J. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *Journal of the American Medical Association*. 1998;280(17):1497-1503.
84. Deutsche-AIDS-Gesellschaft, Österreichische-AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Richtlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. <http://www.rki.de/Infekt> 1999.
85. Dietrich U, Immelmann A. Therapiebegleitende Resistenzbestimmung: Hintergründe, Methoden und Implikationen für die klinische Anwendung. In: Wolf E, Mauss S, Jäger H, eds. *Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung. Grundlagen und praktische Anwendung der Kombinationstherapie*. Stuttgart, New York.: Georg Thieme Verlag, 1999;71-81.
86. Dietrich U, Knechten H, Jäger H, Husak R, Ruppach H, Von Briesen H. High prevalence of protease resistance mutations in therapy-naive HIV-1 positive German seroconvertors irrespective of viral sub-type. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998.

87. Domingo P, Guardiola J, Ris J. The impact of highly active antiRetroviral therapy on HIV-associated hospital admissions and deaths. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 22373.
88. Donovan R, Berrey M, Corey L, Mayers D. Prevalence of Protease Inhibitor and Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance Mutations in Recent HIV-1 Serconverters in Seattle. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
89. Dronda F, Casado J, Perez-Elias M, Antela A, Blazquez J, Marti-Belda P, Hellin T. Response to indinavir in HIV-infected patients failing to saquinavir therapy: importance of HIV viral load. International Conference on AIDS. 1998;12:Abstract 74.
90. Dupke S, Gölz J, Marcus U. Prinzipien der Therapie der HIV-Infektion. <http://www.rki.de/Infekt> 1999:1-38.
91. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, Boucher C, Schapiro J. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:2195-2199.
92. Edelstein R, Nickerson D, Tobe V, Manns-Arcuino L, Frenkel L. Oligonucleotide ligation assay for detecting mutations in the human immunodeficiency virus type 1 pol gene that are associated with resistance to zidovudine, didanosine, and lamivudine. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998;36(2):569-572.
93. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, Rickenbach M, Malinverni R, Vernazza P, Battegay M. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *British Medical Journal*. 1997;315(7117):1194-1199.
94. Egger M, Telenti A, Wirz M, Battegay M. Disease progression and survival on triple therapy: Indinavir, ritonavir or saquinavir combined with 3TC and AZT. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 12317.
95. Emini E. Resistance to anti-human immunodeficiency virus therapeutic agents. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1995;390(187-195).
96. Erice A, Mayers D, Strike D. Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. *New England Journal of Medicine*. 1993;328:1163-1165.
97. Escout L, Cheminot N, Vittecoq D. Surrogacy in Advanced HIV-Infected Patients: CD4 Count, Viral Load, and Mortality 3 Years after Starting Tritherapy with Protease Inhibitor. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.

98. Evans C, Parker D, Sheridan F, Scott J, Wouters G, Styuver L, van den Abeele A. Novel clinical applications of the LiPA HIV-1 RT mutation detection assay. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 41223.
99. Evans C, Parker D, Sheridan F, Scott J, Wouters G, Tyuver L, Van Den Abeele A. A comparison of sequencing and a reverse hybridisation assay (LiPA) for the detection of mutations in the RT gene of HIV-1. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 41216.
100. Fahey J, Taylor J, Manna B, Nishanian P, Aziz N, Giorgi J, Detels R. Prognostic significance of plasma markers of immune activation, HIV viral load and CD4 T-cell measurements. *Aids*. 1998;12(13):1581-1590.
101. Fätkenheuer G, Thelsen A, Rockstroh J, Grabow T, Wicke C, Becker K, Wieland U, Pfister H, Reiser M, Hegener P, Franzen C, Schwenk A, Salzberger B. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *Aids*. 1997;11:F113-F116.
102. Faye A, Race E, Obry V, Prevot M, Joly V, Matheron S, Damond F, Dam E, Paulous S, Clavel F. Viral Fitness in Patients with Discordant CD4 and Plasma HIV RNA Evolution Following Protease Inhibitor Failure. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
103. Fenner T, Gürtler L, Meyer T, Miller V, Plettenberg A, Stoehr A, Weitner L. Bedeutung der Resistenzbestimmung für die antiretrovirale Therapie. In: Robert-Koch-Institut B, ed. *Infektionsepidemiologische Forschung*. Vol. A/98. Berlin: RKI, 1998.
104. Finzi D, Blankson J, Siliciano J, Margolick J, Chadwick K, Pierson T, Smith K, Lisziewicz J, Lori F, Flexner C, Quinn T, Chaisson R, Rosenberg E, Walker B, Gange S, Gallant J, Siliciano R. Latent infection of CD4 T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nature Medicine*. 1999;5(5):512-517.
105. Fischl M, Stanley K, Collier A, Arduino J, Stein D, Feinberg J, Allan J, Goldsmith J, Powderly W. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122(1):24-32.
106. Fisher E, Brosgart C, Cohn D, Chaloner K, Pulling C, Alston B, Schmetter B, El-Sadr W. Placebo (PLC)-Controlled, Multicenter Trial of Adefovir Dipivoxil (ADV) in Patients (Pt) with HIV Disease. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
107. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(18):1281-1292.

108. Florence E, Desmet P, Pelgrom Y, Lacor P, Demonty J, Colebunders R. Iris Study: Ritonavir/Saquinavir (RTV-SQV) versus Indinavir (IDV) in Association with NRTI: One Year Follow-up. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
109. Floridia M, Bucciardini R, Ricciardulli D, Fragola V, Pirillo M, Weimer L, Tomino C, Giannini G, Galluzzo C, Andreotti M, Cargnel A, Alberici F, De Rienzo B, Leoncini F, Fiaccadori F, Francisci D, Grillone W, Ortona L, Piazza M, Scalzini A, Nigra E, Tumietto F, Vella S. A randomized, double-blind trial on the use of a triple combination including nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase HIV inhibitor, in antiretroviral-naive patients with advanced disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1999;20(1):11-19.
110. Flynn N, White C, Nassar N, Cohen S. Prevalence of RT/PI Mutation in a Large HIV Clinic Population in an Urban Area. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
111. Fontaine E, Hemmer R, Plessier J, Ninove D, Kirpach P, Schneider F, Schmit J. Drug resistance mutations in HIV-1 strains from treatment-naive patients (Luxembourg 1992-1997). . International Conference on AIDS., 1998;Abstract 812.
112. Fontaine E, Lambert C, Robert I, Servais J, Plessier J, Staub T, Arendt V, Schneider F, Hemmer R, Schmit J. Virological Failure under HAART: Plasma Drug Levels vs. Drug Resistance. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
113. Fontaine E, Lambert C, Servais J, Ninove D, Plessier J, Staub T, Arendt V, Kirpach P, Robert I, Schneider F, Hemmer R, Schmit J. Fast genotypic detection of drug resistance mutations in the HIV-1 reverse transcriptase gene of treatment-naive patients. *Journal of Human Virology*. 1998;1(7):451-456.
114. Freedberg K, Goldie S, Paltiel A, Losina E, Cohen C, Seage G, Craven D, Zhang H, Kimmel A, Sullivan L, Weinstein M. Combination Antiretroviral Therapy Is Both Effective and Cost-Effective. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
115. Furtado M, Callaway D, Phair J, Kunstman K, Stanton J, Macken C, Perelson A, Wolinsky S. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(21):1614-1622.
116. Gable C, Tierce J, Simison D, Ward D, Motte K. Costs of HIV+/AIDS at CD4(+) counts disease stages based on treatment protocols. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*. 1996;12(4):413-420.

117. Gass R, Shugarts D, Young R, Allen M, Rosandich M, Kuritzkes D. Emergence of dual resistance to zidovudine and lamivudine in clinical HIV-1 isolates from patients receiving zidovudine/lamivudine combination therapy. *Antiviral Therapy*. 1998;3(2):97-102.
118. Gazzard B, Moyle G. 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals, consensus statement: on behalf of the BHIVA Guidelines Writing Committee. *Lancet*. 1998;352:314-316.
119. Gebo K, Chaisson R, Folkemer J, Bartlett J, Moore R. Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 1999;13(8):963-969.
120. Gehringer H, Weißbrich B, Jassoy C, Klinker H, Langmann P, Nitschko H, Von der Helm K. Resistance to protease inhibitors in HIV-1 infected patients monitored by a novel phenotypic test system. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.
121. Giorgi J, Majchrowicz M, Johnson T, Hultin P, Matud J, Detels R. Immunologic effects of combined protease inhibitor and reverse transcriptase inhibitor therapy in previously treated chronic HIV-1 infection. *Aids*. 1998;12(14):1833-1844.
122. Gomez-Cano M, Rubio A, Puig T, Perez-Olmeda M, Ruiz L, Leal M, Clotet B, Soriano V. Prevalence of Drug Resistance Mutations Over Time in Naive HIV+ Subjects Living in Spain. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
123. Gomez-Cano M, Rubio A, Puig T, Perez-Olmeda M, Ruiz L, Soriano V, Pineda J, Zamora L, Xaus N, Clotet B, Leal M. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naive and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *Aids*. 1998;12(9):1015-1020.
124. Gorbach S, Bartlett J. The economics of 3TC. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 1996;5(3):143.
125. Graham N, Astemborski J, Saah A, Vlahov D, Margolick J, Farzadegan H. Infectious HIV viral load predicts clinical progression and survival among HIV-infected adults. *International Conference on AIDS*. 1996;11(2):Abstract 26.
126. Griffit B, Morse G, Demeter L, Bassett R, Hughes M, Friedland G. Relationship between delavirdine (DLV) plasma levels, HIV RNA responses and DLV resistance during combination therapy with zidovudine (ZDV), and didanosine (ddI). *International Conference on AIDS*. 1998;12(52):Abstract 12206.
127. Guerrero A, Abalde M, Cañizares A, Tomas S. Antiretroviral Drug Resistance in "Naive" Patients in Spain. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.

128. Gulick R, Mellors J, Havlir D, al.; e. Treatment with Indinavir, Zidovudine and Lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*. 1997;337:734-739.
129. Gulick R, Mellors J, Havlir D, al.; e. Simultaneous vs Sequential Initiation of therapy with Indinavir, Zidovudine and Lamivudine for HIV-1 Infection. *Journal of the American Medical Association*. 1998;280:35-41.
130. Gupta P, Kingsley L, Armstrong J, Ding M, Cottrill M, Rinaldo C. Enhanced expression of human immunodeficiency virus type 1 correlates with development of AIDS. *Virology*. 1993;196(2):586-595.
131. Hall C, Raines C, Barnett S, Moore R, Gallant J. Efficacy of salvage therapy containing ritonavir and saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens. *Aids*. 1999;13(10):1207-1212.
132. Hammer S. Advances in antiretroviral therapy and viral load monitoring. *Aids*. 1996;10(Suppl. 3):S1-11.
133. Hammer S, Squires K, Hughes M, Grimes J, Demeter L, Currier J, Eron J, Jr.,, Feinberg J, Balfour H, Jr.,, Deyton L, Chodakewitz J, Fischl M. 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. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(11):725-733.
134. Hamouda O, Nießing W, Voß L. AIDS/HIV 1996: Bericht zur epidemiologischen Situation in der Bundesrepublik Deutschland zum 31.12.1996. RKI-Heft. Vol. 17/97. Berlin:, 1997.
135. Harder T, Kramme S, Panning M, Hoffmann C, Rautenberg P, Horst H. Therapeutische Bedeutung resistenz-assoziiierter Mutationen (PRT, RT) bei multipel vorbehandelten, HIV-1 infizierten Patienten - Eine Risikoanalyse. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.
136. Harris J, Lu F, Bae A, Borroto-Esoda K, Stang H, Huong J, Lloyd R, McCreedy B. Incorrect Determination of HIV-1 Genotypic Drug Resistance by Hybridization-Based Sequencing Methods. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
137. Harris M, Durakovic C, Rae S, Raboud J, Fransen S, Shillington A, Conway B, Montaner J. A pilot study of nevirapine, indinavir, and lamivudine among patients with advanced human immunodeficiency virus disease who have had failure of combination nucleoside therapy. *Journal of Infectious Disease*. 1998;177:1514-1520.

138. Harzic M, Hoen B, Dumon B, Dubeaux B, Lascoux C, Fleury H, Sereni D. Genotypic Resistance in Patients with Primary HIV-1 Infection before and during HAART. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
139. Harzic M, Sagert P, Dubeaux B, Joannes M, Doucet Populaire F, Ghnassia J. Genotypic analysis of the HIV-1 reverse transcriptase gene using differential hybridization. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 60317.
140. Haubrich R, Hwang J, Ellis R, Mc Cutchan J, Heaton R, Bodrug S, Dise E. HIV-1 RNA, as measured by the Gen-Probe TMA assay, predicts neurocognitive outcomes as well as progression to AIDS and death in HIV infected patients. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 32195.
141. Haubrich R, Kemper C, Witt M, Keiser P, Dube M, Forthal D, Currier J, Hwang J, Richman D, Hellmann N, Heilek G, Lie Y, McCutchan J. Differences in Protease Inhibitor (PI) Phenotypic Susceptibility after Failure of the First PI-Containing Regimen. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
142. Haubrich R, Kemper C, Witt M, Keiser P, Dube M, Forthal D, Currier J, Seefried E, Hwang J, McCutchan J, Hellmann N, Heilek G, Kie Y, Richman D. Reproducibility of an HIV Phenotype Resistance Assay in Clinical Practice. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
143. Haubrich R, Little S, Currier J, Forthal D, Kemper C, Beall G, Johnson D, Dube M, Hwang J, McCutchan J. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. [In Process Citation]. *Aids*. 1999;13(9):1099-1107.
144. Havlir D, Hellmann N, Petropoulos C, Whitcomb J, Collier A, Hirsch M, Tebas P, Richman D. Viral rebound in the presence of indinavir without protease inhibitor resistance. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
145. Hecht F, Grant R, Petropoulos C, Dillon B, Chesney M, Tian H, Hellman NB, NI, Diglio L, Branson B, Kahn J. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple Reverse Transcriptase and Protease inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 1998;339:307-312.
146. Hellinger F. The lifetime cost of treating a person with HIV. *Journal of the American Medical Association*. 1993;270(4):474-478.
147. Hellmann N, Johnson P, Petropoulos C. Validation of the Performance Characteristics of a Novel, Rapid Phenotypic Drug Susceptibility Assay, PhenoSense HIV. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.

148. Heneine W, Garcia-Lerma J, Vasquez-Rosales J, Havlir H, Schnazi R, Richman D, Folks T. Rapid Phenotypic Detection of HIV-1 Resistance to Lamivudine (3TC) and Nevirapine (NVP) by Direct Analysis of Plasma Reverse Transcriptase Activity. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 41209.
149. Hengge U, Exner V, Rudel H, Esser S, Unger S, Müller K, Goos M. Effektivität, Verträglichkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Stavudin (d4T), Didanosine (ddl) und Nelfinavir in naiven vs. vorbehandelten HIV-Patienten über 18 Monate. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.
150. Henry K, Erice A, Tierney C, Balfour H, Jr., Fischl M, Kmack A, Liou S, Kenton A, Hirsch M, Phair J, Martinez A, Kahn J. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. AIDS Clinical Trial Group 193A Study Team. *Journal of the Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*. 1998;19(4):339-349.
151. Hertogs K, De Bethune M, Miller V, Ivens T, Schel P, Van Cauwenberge A, Van den Eynde C, Van Gerwen V, Azijn H, Van Houtte M, Peeters F, Staszewski S, Conant M, Bloor S, Kemp S, Larder B, Powels R. A rapid method for simultaneous detection of phenotypic resistance to inhibitors of protease and reverse transcriptase in recombinant HIV-1 isolates of patients treated with antiretroviral drugs. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1998;42:269-276.
152. Hertogs K, DeVroey V, VanDenEynde C, Miller V, Dehertogh P, VanCaauwenberge A, Bloor S, Alcorn T, Larder B. Common, Rare, and New Genotypic and/or Phenotypic HIV-1 Resistance Profiles Observed in Routine Clinical Practice: a Survey of Over 5,000 Isolates. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
153. Hewitt R, Esch L, Esch A, Shelton M, Morse G. The clinical utility of viral genotyping in HIV+ patients failing protease inhibitor-based highly active antiRetroviral therapy. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 32305.
154. Hirsch M. Current antiretrovirals - a review. *Antiviral Therapy*. 1997;2:19-40.
155. Hirsch M, Conway B, D'Aquila R, Johnson V, Brun-Vezinet F, Clotet B, Demeter L, Hammer S, Jacobsen D, Kuritzkes D, Loveday C, Mellors J, Vella S, Richman D. Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection: Implications for clinical management. *Journal of the American Medical Association*. 1998;279(24):1984-1991.

156. 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.
157. Hogg P, Heath K, Yip B, Craib K, O`Shaughnessy M, Schechter M, Montaner J. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of anti-retroviral therapy. *Journal of the American Medical Association*. 1998;279(6):450-454.
158. Hogg R, Montaner J, Sherlock C, Yip B, Schechter M, MV; OS. Estimating the cost of using plasma viral load determinations for staging and therapeutic monitoring of HIV disease. *International Conference on AIDS*. 1996;11(Program Supplement):Abstract 17.
159. Hogg R, Yip B, Craib K, Schechter M, O`Shaughnessy M, Montaner J. Improved survival among men and women on triple antiRetroviral therapy. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 12278.
160. Hogg R, Yip B, Kully C, Craib K, O` Shaughnessy M, Schechter M, Montaner J. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *Canadian Medical Association Journal*. 1999;160(5):659-665.
161. Holland C, Moscicki B, Douglas S, Ellenberg J, Wilson C, Futterman D. HIV-1 Viral Loads and CD4 Levels in treated and untreated Adolescents. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
162. Hornberger J, Aledort J, Roth N, Eging M, Rose G, Arnold W. Early treatment with highly active antiRetroviral therapy (HAART) is cost-effective compared to delayed treatment. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 44243.
163. Hughes M, Daniels M, Fischl M, Kim S, Schooley R. CD4 cell count as a surrogate endpoint in HIV clinical trials: a meta-analysis of studies of the AIDS Clinical Trials Group. *Aids*. 1998;12(14):1823-1832.
164. Ibáñez A, Puig T, Elias J, Clotet B, Ruiz L, Martínez M. Quantification of integrated and total HIV-1 DNA after long-term highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *Aids*. 1999;13(9):1045-1049.
165. Imrie A, Beveridge A, Genn W, Vizzard J, Cooper D. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 resistant to nevirapine and zidovudine. *Journal of Infectious Disease*. 1997;175:1502-1506.
166. Iribarren J, Rodriguez - Arrondo F, Arrizabalaga I, Von Wichmann M, Camino X. Impact of HAART in a cohort of patients from the Basque country (Spain). . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 12276.

167. Iuliano R, Forastieri G, Brizzi M, Mecocci L, Mazzotta F, Ceccherini-Nelli L. Correlation between plasma HIV-1 RNA levels and the rate of immunologic decline. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1997;14(5):408-414.
168. Iversen A, Shafer R, Wehrly K, Winters M, Mullins J, Chesebro B, Merigan T. Multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains resulting from combination antiretroviral therapy. *Journal of Virology*. 1996;70:1086-1090.
169. Izopet J, Pasquier C, Sandres K, Salama G, Bonnet E, Marchou B, Massip P, Puel J. Virus Evolution in Patients on Active Antiretroviral Therapy with Sustained Undetectable Plasma HIV-1 RNA by Ultrasensitive RT-PCR Assay. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
170. Japour A, Welles S, D'Aquila R, Johnson V, Richman D, Coombs R, Reichelderfer P, Kahn J, Crumpacker C, Kuritzkes D. Prevalence and clinical significance of zidovudine resistance mutations in human immunodeficiency virus isolated from patients after long-term zidovudine treatment. AIDS Clinical Trials Group 116B/117 Study Team and the Virology Committee Resistance Working Group. *Journal of Infectious Disease*. 1995;171(5):1172-1179.
171. Jeffrey S, Corbett J, Bachelier L. In Vitro NNRTI Resistance of Recombinant HIV Carrying Mutations Observed in Efavirenz Treatment Failures. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
172. Johnson S, Hageman A, Wing H, Grodesky M, Romfh P, Williams W. Effect of antiRetroviral therapy on clinical outcomes and cost in a university-based HIV/AIDS program: 1995-1997. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 42211.
173. Jordan J, Jhingran P, Kauf T, McKinnis R, Moore R. MACH-1: the Medicaid Annual Cost-of-Care for HIV Patients Model, Version 1. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
174. Katzenstein D, Hammer S, Hughes M, Gundacker H, Jackson J, Fiscus S, Rasheed S, Elbeik T, Reichman R, Japour A, Merigan T, Hirsch M. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(15):1091-1098.
175. Katzenstein T, Pedersen C, Nielsen C, Lundgren J, Jakobsen P, Gerstoff J. Longitudinal serum HIV RNA quantification: Correlation to viral phenotype at seroconversion and clinical outcome. *Aids*. 1996;10(2):167-173.

176. Kerr B, Pithavala Y, Zhang M, Knowles M, Daniels R, Anderson R. Virologic response-plasma drug concentration relationship in phase III study of nelfinavir mesylate (Viracept). International Conference on AIDS. 1998;12:Abstract 73.
177. Kindelan J, Vidal E, Madueno J, Gimenez-Domenech R, Viciano P, Causse M, Baron B, Marquez M, Gomez-Mateos J, Perez-Cortes S, Pasquau J, Vergara A, Rodriguez-Bano J, Perez-Guzman E, Merino D. Primary genotype resistance to nucleosides analogues in HIV naive patients in Andalusia (Spain). . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 364.
178. Koerner T, Manck E, Claes C, Guenther G, Wulff W, Schmidt R, Schulenburg J, Stoll M. Potential use of cost of treatment and quality of life data for decision making in antiRetroviral therapy. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 60435.
179. Kozal M, Shafer R, Winters M, Katzenstein D, Aguiniga E, Halpern J, Merigan T. HIV-1 syncytium-inducing phenotype, virus burden, codon 215 reverse transcriptase mutation and CD4 cell decline in zidovudine-treated patients. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome. 1994;7(8):832-838.
180. Kuritzkes D. Clinical significance of drug resistance in HIV-1 infection. Aids. 1996;10(Suppl. 5):S27-S31.
181. Kuritzkes D. HIV resistance to current therapies. Antiviral Therapy. 1997;2(Suppl.3):61-67.
182. Kuritzkes D, Quinn J, Benoit S, Shugarts D, Griffin A, Bakhtiari M, Poticha D, Eron J, Fallon M, 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.
183. Kvale D, Aukrust P, Osnes K, Müller F, Frøland S. CD4 + and CD8 + lymphocytes and HIV RNA in HIV infection: high baseline counts and in particular rapid decrease of CD8 + lymphocytes predict AIDS. Aids. 1999;13(2):195-201.
184. Lafeuillade A, Poggi C, Pellegrino P, Profizi N. Serum HIV-1 RNA load to predict CD4+ T-cell depletion in asymptomatic patients. Infection. 1996;24(3):245-247.
185. Lafeuillade A, Poggi C, Tamalet C, et al. Effects of a combination of zidovudine, didanosine, and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. Journal of Infectious Disease. 1997;175:1051-1055.

186. Lafeuillade A, Tamalet C, Pellegrino P, de Micco P, Vignoli C, Quilichini R. Correlation between surrogate markers, viral load, and disease progression in HIV-1 infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 1994;7(10):1028-1033.
187. Lange J. Strategies for rescue therapy. *Antiviral Therapy*. 1998;3(Suppl. 4):75-77.
188. Lapins D, Hamel E, Barrett J, Stansell J. Costs of HIV Care in the Era of Combination Therapy. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
189. Larder B, Kemp S. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine. *Science*. 1989;246(1155-1158).
190. Lawrence J, Schapiro J, Winters M, Montoya J, Zolopa A, Pesano R, Efron B, Winslow D, Merigan T. Clinical Resistance Patterns and Responses to Two Sequential Protease Inhibitor Regimens in Saquinavir and Reverse Transcriptase Inhibitor-Experienced Persons. *Journal of Infectious Diseases*. 1999;179:1356-1364.
191. Le Monnier A, Descamps D, Coutellier A, Metheron S, Bonmarchand M, Bouvet E, Bossi P, Longuet P, Telles F, Yeni P, Katlama C, Brun-Vezinet F, Calvez V. Multiple and multi-drug resistance mutations in HIV-1 primary infections in Paris. . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 355.
192. Leal M, Rey C, Torres Y, Relimpio F, Pino R, Lissen E, Sanchez-Quijano A, Luque F. Rate of development of mutation at codon 215 of HIV-1 reverse transcriptase and its predictive factors at the time of initiation of zidovudine therapy. *European Journal of Clinical Investigation*. 1996;26(6):476-480.
193. 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. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet*. 1999;353(9156):863-868.
194. Lee S, 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. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
195. Leidl R. Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: Schwartz F, ed. *Das Public Health Buch: Gesundheit und Gesundheitswesen*. Vol. 18 Urban & Schwarzenberg, 1998;346-369.

196. Leriche-Guerin K, Traubad M, Cotte L, Bissuel F, Deruelle E, Rougier P, Trepo C. Correlation between antiretroviral resistance mutations, biological parameters, and clinical evolution in zidovudine-treated patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*. 1997;16(9):660-668.
197. Little S, Daar E, Keiser P, D'Aquila R, Connick E, Hellmann N, Petropoulos C, Koup R, Rosenberg E, Walker B, Richman D. The Spectrum and Frequency of Reduced Antiretroviral Drug Susceptibility With Primary HIV Infection in the United States. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
198. Little SJ, Daar ES, RT DA, Keiser PH, Connick E, Whitcomb JM, Hellmann NS, Petropoulos CJ, Sutton L, Pitt JA, Rosenberg ES, Koup RA, Walker BD, Richman DD. Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection [In Process Citation]. *Journal of the American Medical Association*. 1999;282(12):1142-1149.
199. Lo Caputo S, Blanc P, Ble C, Brizzi M, Gabbuti A, Marino N, Pierotti P, Mazzotta F. Survival in pts with CD4 count less than 50/mm³: antiretroviral therapy and clinical aspects. *International Conference on AIDS*. 1996;11(1):Abstract 284.
200. Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, Chave J, Furrer H, Sax H, Perneger T, Perrin L, Kaiser L, Yerly S. Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy. *Swiss HIV Cohort Study. Aids*. 1999;13(2):F17-21.
201. Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, Chave J, Sax H, Furrer H, Perneger T, Perrin L, Yerly S. Resistance Mutations as Predictor of Response to Salvage Therapy. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
202. Lorenzi P, Yerly S, Abderrakim K, Fathi M, Rutschmann O, von Overbeck J, Leduc D, Perrin L, Hirschel B. Toxicity, efficacy, plasma drug concentrations and protease mutations in patients with advanced HIV infection treated with ritonavir plus saquinavir. *Swiss HIV Cohort Study. Aids*. 1997;11(12):F95-99.
203. Loveday C, Devereux H, Hockett L, Johnson M. AntiRetroviral drug resistance testing to support the clinical care of patients with HIV/AIDS. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 32290.
204. Loveday C, Kaye S, Tenant-Flowers M, Semple M, Ayliffe U, Weller I, Tedder R. HIV-1 RNA serum-load and resistant viral genotypes during early zidovudine therapy. *Lancet*. 1995;345(8953):820-824.

205. Lucas G, Chaisson R, Moore R. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Annals of Internal Medicine*. 1999;131:81-87.
206. Maggiolo F, Maserati R, Pan A, Castelli F, Suter F. Salvage therapy in HIV-positive patients with a previous therapeutic experience with protease inhibitors. Members of the Master Group. *Aids*. 1999;13:1591-1592.
207. Magiorkinis E, Paraskevis D, Lazanas M, Kiosses V, Gargalianos P, Hatzakis A. Identification of reverse transcriptase mutations associated with HIV-1 drug resistance mainly against non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive patients. *Aids*. 1999;13:1276-1278.
208. Margot N, Anton K, Miller M. HIV Genotypes of Treatment-Naive Patients Receiving Adefovir Dipivoxil in a Highly Active Antiretroviral Therapy Regimen. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
209. Markowitz M, Vesanen M, Tenner-Racz K, Cao Y, Binley J, Talal A, Hurley A, Ji X, MR; C, Yaman M, Frankel S, Heath-Chiozzi M, Leonard J, Moore J, Racz P, Nixon D, Ho D. The Effect of Commencing Combination Antiretroviral Therapy Soon after Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection on Viral Replication and Antiviral Immune Responses. *Journal of Infectious Diseases*. 1999;179:525-537.
210. Martinez E, Gatell J, Buira E, Aznar E, Vidal C, Guelar A, Mallolas J, Pumarola T, Soriano E. An open randomized trial comparing the effect of a triple combination therapy including d4T, 3TC, and a protease inhibitor (saquinavir, ritonavir, or indinavir) in adult HIV-1 infected patients previously treated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. . 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections., 1998;Abstract 148.
211. Masuhr A, Arasteh K, Simon V, Mocklinghoff C, Moll A. Detection of genotypic drug resistance to antiviral nucleoside inhibitors in short-time pretreated and drug-naive HIV-1 infected patients as predictor of treatment failure in high acting antiretroviral therapy (HAART). The Racing-Trial Group. . International Conference on AIDS., 1998;Abstract 576.
212. Mayers D. Drug-Resistant HIV-1: The Virus Strikes Back. *Journal of the American Medical Association*. 1998;279(24):2000-2004.
213. Mayers D, Gallahan D, Martin G, al.; e. Drug resistance genotypes from plasma virus of HIV-infected patients failing combination drug therapy. International Workshop on HIV Drug Resistance, Treatment Strategies and Eradication, 25-28 June 1997, St Petersburg, Florida, USA. *Antiviral Therapy*. 1997;2(Suppl. 5):Abstract 80.

214. Mc Murchy D. An economic evaluation of changing HIV treatment patterns in Ontario, Canada. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 24129.
215. Mc Queen P, Zheng N, Simasathiansophon S, Smith D, Law M, Delaney S, Cooper D. Immunologic and virologic markers as indicators of clinical outcome in patients enrolled in the alpha ddl trial. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 12234.
216. Mellors J, Kingsley L, Rinaldo C, Phalguni G, al.; e. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122:573-579.
217. Mellors J, Munoz A, Giorgi J, Margolick J, Tassoni C, Gupta P, Kingsley L, Todd J, Saah A, Detels R, Phair J, Rinaldo C, Jr. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126(12):946-954.
218. Mellors J, Rinaldo C, Jr., Gupta P, White R, Todd J, Kingsley L. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996;272(5265):1167-1170.
219. Merigan T, Hirsch R, Fisher A, Meyerson L, Goldstein G, Winters M. The prognostic significance of serum viral load, codon 215 reverse transcriptase mutation and CD4+ T cells on progression of HIV disease in a double-blind study of thymopentin. *Aids*. 1996;10(2):159-165.
220. Messori A, Becagli P, Berto V, Trippoli S, Font M, Tosolini F, Venturini F, Martini N. Advanced HIV infection treated with zidovudine monotherapy: lifetime values of absolute cost-effectiveness as a pharmacoeconomic reference for future studies evaluating antiretroviral combination treatments. *Annals of Pharmacotherapy*. 1997;31(12):1447-1454.
221. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, et al. Impact of treatment guided by phenotypic or genotypic resistance tests on the response to antiretroviral therapy: A randomized trial (NARVAL, ANRS 088). *Antiviral Ther*. 2000;5:(suppl 3):67-68. Abstract 85.
222. Miller M, Wulfsohn M, Margot N, Coakley D, Brosgart C, Petropoulos C, Hellmann N. Retrospective Analysis of Baseline Susceptibility to Adefovir Dipivoxil (ADV) Is Predictive of Virologic Response in GS-96-408. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
223. Miller V. HIV Resistance to Reverse Transcriptase Inhibitors. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.

224. Miller V, Gute P, Carlebach A, Nisius G, Leder T, Rottmann C, Sturmer M, Hertogs K, Larder B, Staszewski S. Baseline Resistance and Virological Response to Mega-HAART Salvage Therapies. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
225. Miller V, Hertogs K, Bloor S, Larder B, Degen O, Van Lunzen J, Braitingner D, Rockstroh J, Salzberger B, Staszewski S. Prevalence of phenotypic and genotypic resistance in recently infected; antiretroviral inexperienced patients: the german HIV-research initiative cohort. . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 381.
226. Miller V, Mocroft A, Reiss P, Katlama C, Papadopoulos A, Katzenstein T, Van Lunzen J, Antunes F, Phillips A, Lundgren J. Relations among CD4 Lymphocyte Count Nadir, Antiretroviral Therapy, and HIV-1 Disease Progression: Results from the EuroSIDA Study. *Annals of Internal Medicine*. 1999;130:570-577.
227. Miller V, Phillips A, Rottmann C, Staszewski S, Pauwels R, Hertogs K, De-Bethune M, Kemp S, Bloor S, Harrigan P, Larder B. Dual resistance to zidovudine and lamivudine in patients treated with zidovudine-lamivudine combination therapy: Association with therapy failure. *Journal of Infectious Diseases*. 1998;177(6):1521-1532.
228. Miller V, Sabin C, Nisius G, Helm E, Berger A, Phillips A, Staszewski S. Prognostic value of virus load levels in patients receiving HAART in the Frankfurt HIV-Cohort. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 12129.
229. Miller V, Sturmer M, Staszewski S, Groschel B, Hertogs K, de Bethune M, Pauwels R, Harrigan P, Bloor S, Kemp S, Larder B. The M184V mutation in HIV-1 reverse transcriptase (RT) conferring lamivudine resistance does not result in broad cross-resistance to nucleoside analogue RT inhibitors. *Aids*. 1998;12(7):705-712.
230. Minshull C, Boucher C, Richman D. 2nd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies, Lake Maggiore, Italy, 24-27 June: Meeting report. *International Antiviral News*. 1998;6(7):130-135.
231. Mocroft A, Barry S, Sabin C, al. e. The changing pattern of admissions to a London hospital of patients with HIV: 1988-1997. *Royal Free Centre for HIV Medicine. Aids*. 1999;13:1255-1261.
232. Mocroft A, Gill M, Davidson W, Phillips A. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. *Aids*. 1998;12(16):2161-2167.

233. Molguin A, Dietrich U, Immelmann A, Soriano V. Genotypic and phenotypic resistance to stavudine (d4T) after long-term monotherapy. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 32285.
234. Molina J, Chene G, Ferchal F, Journot V, Pellegrin I, Sombardier M, Rancinan C, Cotte L, Madelaine I, Debord T, Decazes J. The ALBI Trial: A Randomized Controlled Trial Comparing Stavudine Plus Didanosine with Zidovudine Plus Lamivudine and a Regimen Alternating Both Combinations in Previously Untreated Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Journal of Infectious Disease*. 1999;180(2):351-358.
235. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, Vasavanonda S, Schipper P, Mo H, Markowitz M, Chernyavskiy T, Niu P, Lyons N, Hsu A, Granneman G, Ho D, Boucher C, Leonard J, Norbeck D, Kempf D. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nature Medicine*. 1996;2:760-766.
236. Molto J, Padilla S, Gonzalvez A, Maestre A, Mora A, Escolano C, Pasqau F, Gregori J, Gutierrez F, Martin Hidalgo A. Genotypic resistance among HIV infected patients with therapeutical failure. . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 373.
237. Montaner J, De Masi R, Hill A. The effects of lamivudine treatment on HIV-1 disease progression are highly correlated with plasma HIV-1 RNA and CD4 cell count. *Aids*. 1998;12(5):F23-28.
238. Montaner J, Hogg R, Raboud J, Harrigan R, O'Shaughnessy M. Antiretroviral treatment in 1998. *Lancet*. 1998;352(9144):1919-1922.
239. Montaner J, Reiss P, Cooper D, al.; e. A Randomized double-blind Trial Comparing Combinations of Nevirapine, Didanosine and Zidovudine for HIV-Infected Patients. The INCAS Trial. *Journal of the American Medical Association*. 1998;279:930-937.
240. Montaner J, Singer J, Schechter M, Raboud J, Tsoukas C, O` Shaughnessy M, Ruedy J, Nagai K, Salomon H, Spira B, al. e. Clinical correlates of in vitro HIV-1 resistance of zidovudine. Results of the Multicentre Canadian AZT Trial. *Aids*. 1993;7(2):189-196.
241. Moore R, Bartlett J. Combination antiretroviral therapy in HIV infection. An economic perspective. *Pharmacoeconomics*. 1996;10(2):109-113.
242. Moore R, Gebo K, Bartlett J, Chaisson R. Health Care Costs for 1995-1998 in AIDS. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.

243. Moore R, Keruly J, Gallant J, Chaisson R. Decline in mortality rates and opportunistic disease with combination antiRetroviral therapy. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 22374.
244. Morrondo R, Villahermosa Jaen M, Contreras G, Perez Alvarez L, Verdejo J, Medrano L, Gonzalez Lahoz J. LiPA evaluation of mixtures of wild type and resistance point mutations against antiRetroviral drugs in serial samples of HIV-1 proviral DNA from treated patients. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 42198.
245. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, Lang J, Massip P, Mechali D, Modai J, Portier H. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *Aids*. 1997;11(12):F101-F105.
246. Moyle G. Use of viral resistance patterns to antiretroviral drugs in optimising selection of drug combinations and sequences. *Drugs*. 1996;52(2):168-185.
247. Moyle G. Current knowledge of HIV-1 reverse transcriptase mutations selected during nucleoside analogue therapy: The potential to use resistance data to guide clinical decisions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1997;40(6):765-777.
248. Moyle G, Gazzard B, Cooper D, Gatell J. Antiretroviral therapy for HIV infection. A knowledge-based approach to drug selection and use. *Drugs*. 1998;55(3):383-404.
249. Moyle G, Iverson J, Basar A, Sabin C, Gazzard B. Value of genotype in prediction of virologic response to Salvage regimens in treatment experienced patients. . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 110.
250. Munoz A, Mc Farlane G, Schragar L, Mellors J, Margolick J, Phair J, Detels R. Long-term survivors under observed effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *International Conference on AIDS*. 1998;12:Abstract 156.
251. Murphy R. Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *AIDS Clinical Care*. 1997;9:75-79.
252. Murphy R, Gulick R, De Gruttola V, RT; DA, Eron J, Sommadossi J, Currier J, Smeaton L, Frank I, Caliendo A, Gerber J, Tung R, Kuritzkes D. Treatment with Amprenavir Alone or Amprenavir with Zidovudine and Lamivudine in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Infectious Diseases*. 1999;179:808-816.

253. Murray J, Elashoff M, Iacono-Connors L, Cvetkovich T, Struble K. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *Aids*. 1999;13(7):797-804.
254. Najera I, Holguin A, Quinones-Mateu M, Munoz-Fernandez M, Najera R, Lopez-Galindez C. Pol gene quasispecies of HIV: mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. *Journal of Virology*. 1995;69:23-31.
255. Nelson R, Bradley W, Day N, Good R. Detection of reverse transcriptase (RT) codon 215 mutations by PCR in HIV-infected adults: correlation with clinical disease. *International Conference on AIDS*. 1994;10(1):Abstract 104.
256. Newton J, Pemberton A, Emmons W, Mayers D. Genotypic Analysis for Resistance Testing (GART) as a clinical tool: A retrospective analysis. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 32292.
257. Nielsen C, Bruun L, Mathiesen L, Pedersen C, Gerstoft J. Development of resistance of zidovudine (ZDV) and didanosine (ddI) in HIV from patients in ZDV, ddI and alternating ZDV/ddI therapy. *Aids*. 1996;10(6):625-633.
258. O'Brien W, Hartigan P, Daar E, Simberkoff M, Hamilton J. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126(12):939-945.
259. O'Brien J, Cutter T, Pierce D, Kavanagh P, Caro J. The Economic Burden of AIDS Management: Annual Direct Medical Costs in the U.S. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
260. O'Brien W, Atkinson T, Han X, Sova M, East J. Combination Therapy with Indinavir and Ritonavir in Antiretroviral-Experienced Patients. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
261. Ochoa de Echagüen A, Briones C, Estrada C, Stuyver L, Soriano V, Dalmau D. Virological Failure under HAART: Plasma Drug Levels vs. Drug Resistance. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
262. Ostrop N, Davidson W, Gill M. The economic impact of the change in prescribing antiRetroviral therapy. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 24123.
263. Palella F, Jr., Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten G, Aschman D, Holmberg S. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *New England Journal of Medicine*. 1998;338:853-860.

264. Palella F, Moorman A, Chmiel J, Chan C, Delaney K, Holmberg S. Continued Decline in Morbidity and Mortality Among Patients with Advanced HIV Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
265. Palmer R, Mc Murpchy D. AntiRetroviral therapy in Ontario, Canada: Utilisation and cost. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 24131.
266. Palmer S, Shafer R, Merigan T. Highly drug-resistant HIV-1 clinical isolates are cross-resistant to many antiretroviral compounds in current clinical development. *Aids*. 1999;13(6):661-667.
267. Pauwels R, Hertogs K, Peeters F, Lanier R, Graham N, Mellors J, Stoffels P. Susceptibility profile (Antivirogram(tm)) of 945 clinical HIV-1 isolates to Abacavir. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 41226.
268. Pedersen C, Katzenstein T, Nielsen C, Lundgren J, Gerstoft J. Prognostic value of serum HIV-RNA levels at virologic steady state after seroconversion: relation to CD4 cell count and clinical course of primary infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1997;16(2):93-99.
269. Pehrson P, Hejdeman B, Lidman K. New principals for treatment - How does it affect the costs for HIV care? . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 60546.
270. Perdue B, Weidle P, Bozek P, Everson R, Kosko D, Cohn J. HIV drug costs (DC) in the era of prophylaxis for multiple opportunistic infections (OIS) and combination antiretroviral therapy (ART). *International Conference on AIDS*. 1996;11(2):Abstract 380.
271. Perdue B, Weidle P, Everson-Mays R, Bozek P. Evaluating the cost of medications for ambulatory HIV-infected persons in association with landmark changes in antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1998;17(4):354-360.
272. Perez-Elias M, García-Arata M, Blázquez J, Lanier R, Viribay M, Ruiz L, Muñoz V, Moreno A, Marco S, Baquero F. Protease Inhibitor Resistance in HIV: Correlation between Phenotype and Genotype. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
273. Perez-Elias M, Lanier R, Garcia-Arata I, Munoz V, Moreno A, Casado J, Antela A, Drona F, Marco S, Baquero F. Evolution of Antiretroviral-Drug Phenotypic Resistance (PhR) in HIV/AIDS Patients (PTs) after Multiple Salvage Regimens. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.

274. Perez-Elias M, Lanier R, Munoz V, Garcia-Arata I, Marti-Belda P, Viribay M, Moreno A, Blazquez J, Marco S, Moreno S, Baquero F. Role of Phenotype in Clinical Response in Nucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI-) and Protease Inhibitors (PI)- Heavily Pretreated Patients. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
275. Perrin L, Brun-Vezinet F, Loveday C, Soriano V, Hatzakis A, Schmit J, Sönerborg A, Hertogs K, Larder B, Lundgren J, Miller V. Overview of prevalence of HIV drug resistance in antiretroviral inexperienced patients in Europe. . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 224.
276. Perrin L, Telenti A. HIV treatment failure: Testing for HIV resistance in clinical practice. *Science*. 1998;280(5371):1871-1873.
277. Petropoulos C, Whitcomb J, Huang W, Limoli K, Sartoris M. Complex Interactions Involving Multiple Amino Acid Substitutions Alter NNRTI Susceptibility. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
278. Pezzotti P, Napoli P, Acciai S, Boros S, Urciuoli R, Lazzeri V, Rezza G. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. *Aids*. 1999;13(2):249-255.
279. Phillips A, Katlama C, Barton S, Vella S, Blaxhult A, Clotet B, Goebel F, Hirschel B, Pedersen C, Lundgren J. Survival in 2367 zidovudine-treated patients according to use of other nucleoside analogue drugs. The EuroSIDA Study Group. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1998;17(3):239-244.
280. Phillips A, Mocroft A, Gatell J, Van Lunzen J, Lazzarin A, Lundgren J. Virological and Clinical Response to Second-Line Protease Inhibitor-Containing Regimens. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
281. Piketty C, Castiel P, Belec L, Batisse D, Si Mohamed A, Gilquin J, Gonzalez-Canali G, Jayle D, Karmochkine M, Weiss L, Aboulker J, Kazatchkine M. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *Aids*. 1998;12(7):745-750.
282. Piketty C, Race E, Castiel P, Belec L, Peytavin G, Si-Mohamed A, Gonzalez-Canali G, Weiss L, Clavel F, Kazatchkine M. 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):71-77.

283. Piketty C, Race E, Castiel P, Belec L, Peytavin G, Si-Mohamed A, Gonzalez-Canali G, Weiss L, Clavel F, Kazatchkine M. Phenotypic Resistance to Protease Inhibitors Predicts Outcome of a Five-Drug Combination Including Ritonavir, Saquinavir, and Efavirenz in Patients Who Failed on HAART. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
284. Pilcher C, Miller W, Beatty Z, JJ E. Detectable HIV-1 RNA at levels below quantifiable limits by amplicor HIV-1 monitor is associated with virologic relapse on antiretroviral therapy. *Aids*. 1999;13:1337-1342.
285. Pilcher C, Perkins M, Fiscus S, Johnston D, Dietze R, Duque U, Zago A, Assad-Antunes F, Eron J. Genotypic resistance and the treatment of HIV-1 infection in Espirito Santo, Brazil. *Journal of Infectious Disease*. 1999;179(5):1259-1263.
286. Pinkerton S, Holtgrave D. Economic impact of delaying or preventing AIDS in persons with HIV. *American Journal of Managed Care*. 1999;5(3):289-298.
287. Plettenberg A. Neue Strategien in der Therapie und ihre ökonomischen Zwänge. *Hamburger Ärzteblatt* 1999;55(12):546-547.
288. Plettenberg A. Personal Communication. , 2000.
289. Plettenberg A, Lorenzen T, Albrecht D, Stoehr A, Petersen R, Fenner T, Meyer T, Arndt R. Stellenwert der Resistenztestung in der klinischen Praxis. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.
290. Poggi C, Profizi N, Djediouane A, Chollet L, Hittinger G, Lafeuillade A. Long-term evaluation of triple nucleoside therapy administered from primary HIV-1 infection. *Aids*. 1999;13(10):1213-1220.
291. Pomerantz R. Primary HIV-1 resistance: a new phase in the epidemic?. *Journal of the American Medical Association*. 1999;282:1177-1179.
292. Puchhammer-Stockl E. Resistance - Clinical significance and diagnostics. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1998;148(23-24):556-559.
293. Puchhammer-Stockl E, Schmied B, Mandl C, Vetter N, Heinz F. Comparison of line probe assay (LIPA) and sequence analysis for detection of HIV-1 drug resistance. *Journal of Medical Virology*. 1999;57(3):283-289.
294. Qari S, Garcia-Lerma J, Reisler R, Van Laethem K, Vandamme A, Sprecher S, Schmit J, Heneine W. Rapid Phenotypic Assay for Detecting Multidrug Resistance of HIV-1 to Nucleoside Analogs. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.

295. Race E, Dam E, Obry V, Paulous S, Clavel F. Analysis of HIV Phenotypic Cross-Resistance to Protease Inhibitors in Patients Failing on Combination Therapies. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
296. Race E, Gilbert S, Sheldon J, Rose J, Moffatt A, Sitbon G, Dissanayeke S, Cammack N, Duncan I. 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.
297. Rachlis A, Palmer R, Peter A. Predictors of survival in patients treated with antiretrovirals. 3rd Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. 1996:119.
298. Reitner W, Cimoch P, Berger D, See D, Vorce D, Darmanin P, Baker B. Long-term effectiveness of HAART in a large clinical group and the role of viral resistance in treatment failure. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 22353.
299. Revicki D, Moyle G, Stellbrink H, Barker C. Quality of life outcomes of combination zalcitabine–zidovudine, saquinavir–zidovudine, and saquinavir – zalcitabine – zidovudine therapy for HIV-infected adults with CD4 cell counts between 50 and 350 per cubic millimeter. *Aids*. 1999;13(7):851-858.
300. Richman D. Resistance, drug failure, and disease progression. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1994;10(8):901-905.
301. Richman D. Antiretroviral drug resistance: Mechanisms, pathogenesis, clinical significance. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1996;394:383-395.
302. Richman D. Drug resistance and its implications in the management of HIV infection. *Antiviral-Therapy*. 1997;2(Suppl. 4):41-58.
303. Richman D, Havlir D, Corbeil J, al.; e. Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy. *Journal of Virology*. 1994;68:1660-1666.
304. Riddler S, Mellors J. HIV-1 viral dynamics and viral load measurement: implications for therapy. *AIDS Clinical Review*. 1997:47-65.
305. Riddler S, Mellors J. HIV-1 viral load and clinical outcome: review of recent studies. *Aids*. 1997;11(Suppl. A):S141-148.
306. Rieger A. Antiretrovirale Substanzen 1998/1999. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1998;148(23/24):567-576.

307. Rimland D, Schinazi R, Lloyd R, Hough L, Ivester K, Stuyver L. Analysis of baseline HIV genotypic resistance and association with mortality in patients with HIV disease. 4th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. 1997;Abstract 590.
308. Risebrough N, Oh P, Rachlis A, Mc Murchy D, Bast M, Doswell M. Economic Evaluation of Triple ART with Indinavir or Abacavir and ZDV+3TC Compared to Dual Therapy ZDV+3TC. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
309. Robert-Koch-Institut. Infektionskrankheiten: HIV/AIDS. Langzeitbeobachtung von Probanden mit bekanntem Zeitpunkt der HIV-Serokonversion. <http://www.rki.de/> 1999.
310. Robert-Koch-Institut. Infektionskrankheiten: HIV/AIDS-Eckdaten und Trends. Epidemiologische Kurzinformation des AIDS-Zentrums im Robert-Koch-Institut. <http://www.rki.de/> 1999.
311. Rockstroh J, Altfeld M, Kupfer B, Kaiser R, Fatkenheuer G, Salberger B, Spengler U. Failure of double protease inhibitor therapy as a salvage therapy for HIV-infected patients resistant to conventional triple therapy. . International Conference on AIDS., 1998.
312. Rockstroh J, Bergmann F, Wiesel W, Rieke A, Nadler M, Knechten H, Oette M, Rasokat H, Carls H. Efficacy and Safety of BID First-line Ritonavir/Indinavir plus Double Nucleoside Combination Therapy in HIV-Infected Individuals. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.
313. Rodriguez-Rosado R, Briones C, Soriano V. Introduction of HIV drug-resistance testing in clinical practice. *Aids*. 1999;13(9):1007-1014.
314. Ross L, Johnson M, Graham N, Shaefer M, St Clair M. The RT 69(S) Insertion is Observed in NRTI Experienced HIV-1 Positive Subjects with Diverse Treatment Histories. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
315. Ross L, Johnson M, Hernandez J, Shaffer M, Fisher R, Liao Q, Graham N, Kleim J, St.Clair M. D4T-Based Combination Therapy Selects for "ZDV Like" HIV-1 Resistance Mutations in ZDV-Naive Adult Patients. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
316. Ross L, Kelleher D, Lanier R, Mellors J. HIV-1 Genotype and Viral Response to Ziagen (Abacavir, ABC) + ProteaseInhibitors (PI) in ART Naive Adults. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.

317. Rozenbaum W, Adda N, Wirbel E, Hadacek B, Schneider V, Costagliola D. Predictors and incidence of failure in 500 advanced stage HIV patients treated with indinavir. . 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections., 1998.
318. Rozenbaum W, Wirbel E, Hadacek B, Maslo C, Girard P, Jacomet C. Prospective follow-up of 406 patients treated with antiretroviral regimen including indinavir. . 4th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections., 1997;Abstract 108.
319. Rubio A, Gomez Cano M, Puig T, Leal M, Perez Olmeda M, Ruiz L, Clotet B, Rey C, Zamora L, Xaus N, Soriano V. Presence of genotypic resistance in nucleoside analogue-treated HIV-1-infected patients with undetectable viral load. *Antiviral Therapy*. 1999;4(1):45-49.
320. Ruiz L, Nijhuis M, Boucher C, Puig T, Bonjoch A, Martinez-Picado J, Marfil S, De-Jong D, Burger D, Arno A, Balague M, Clotet B. Efficacy of adding indinavir to previous reverse transcriptase nucleoside analogues in relation to genotypic and phenotypic resistance development in advanced HIV-1-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*. 1998;19(1):19-28.
321. Ruiz L, Perez-Olmeda M, Rubio A, Puig T, Briones C, De la Rosa R, Gomez-Cano M, Stuyver L, Alvarez C, Zamora L, Leal M, Soriano V, Clotet B. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease inhibitors in Spain: a multicenter cross-sectional study (ERASE-2). . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 105.
322. Ruiz L, Romeu J, Clotet B, Balague M, Cabrera C, Sirera G, Ibanez A, Martinez-Picado J, Raventos A, Tural C, Segura A, Foz M. Quantitative HIV-1 RNA as a marker of clinical stability and survival in a cohort of 302 patients with a mean CD4 cell count of $300 \times 10^6/l$. *Aids*. 1996;10(11):39-44.
323. Saag M. Use of virologic markers in clinical practice. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*. 1997;16(Suppl 1):S3-13.
324. Saag M, Cloud G, Raper J, Tolson J, Mc Kinnon S, Gum A, Call S. Predictors of Success of AntiRetroviral Therapy (ART) in a Prospective Clinic Cohort. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 22363.
325. Saag M, Holodniy M, Kuritzkes D, WA; OB, Coombs R, Poscher M, Jacobsen D, Shaw G, Richman D, Volberding P. HIV viral load markers in clinical practice. *Nature Medicine*. 1996;2(6):625-629.

326. Saag M, Kilby J. HIV-1 and HAART: A time to cure, a time to kill. *Nature Medicine*. 1999;5(6):609-611.
327. Saag M, Sonnerborg A, Torres R, Lancaster D, Gazzard B, Schooley R, Romero C, Kelleher D, Spreen W, LaFon S. Antiretroviral effect and safety of abacavir alone and in combination with zidovudine in HIV-infected adults. Abacavir Phase 2 Clinical Team. *Aids*. 1998;12(16):F203-209.
328. Sala Rodo N, Cervantes M, Rodriguez M, Amengual M, Rue M, Sasal M, Segura F. Predicting clinical progression and death in a Cohort of HIV-infected patients. A comparative analysis of HIV RNA and TNF-ALPHA. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 42188.
329. Salzberger B. Klinische Wirksamkeit der HAART - 2. Analyse der Köln-Bonner Kohorte. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.
330. Sarcletti M, Zangerle R. Richtlinien für die Durchführung einer antiretroviralen Therapie. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1998;148(23/24):530-538.
331. Schapiro J. Resistance and cross resistance with protease inhibitors. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.
332. Schapiro J, Lawrence J, Speck R, Winters M, Efron B, Coombs R, Collier A, Merigan T. Resistance mutations to zidovudine and saquinavir in patients receiving zidovudine plus saquinavir or zidovudine and zalcitabine plus saquinavir in AIDS clinical trials group 229. *Journal of Infectious Disease*. 1999;179(1):249-253.
333. Schapiro J, Winters M, Lawrence J, Merigan T. Clinical cross-resistance between the HIV-1 protease inhibitors saquinavir and indinavir and correlations with genotypic mutations. *Aids*. 1999;13(3):359-365.
334. Schinazi R, Larder B, Mellors J. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase and protease associated with drug resistance. *International Antiviral News*. 1994;2(5):72-75.
335. Schinazi R, Larder B, Mellors J. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *International Antiviral News*. 1997;5:129-141.
336. Schmit J, Ruiz L, Stuyver L, Van Laethem K, Vanderlinden I, Puig T, Rossau R, Desmyter J, De Clercq E, Clotet B, Vandamme A. Comparison of the LiPA HIV-1 RT test, selective PCR and direct solid phase sequencing for the detection of HIV-1 drug resistance mutations. *Journal of Virological Methods*. 1998;73(1):77-82.

337. Schmuck A, Chanzy B, Brengel Pesce B, Vanhems P, Bouchard O, Leclercq P, Perraud PS, JM;, Morand P. Lack of usefulness of genotypic resistance assay in naive HIV positive patients with low level of viremia after 6 months of treatment ? . 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisbon, Portugal, 1999;abstract 368.
338. Schneider F, Plessier J, Stuyver L, Lambert C, Fontaine E, Kirpach P, Ninove D, Arendt V, Hemmer R, Schmit J. LiPa HIV-1 RT predicts phenotypic zidovudine resistance in HIV-1 patient isolates. . 5th Conference of Retrovirus and Opportunistic Infections., 1998.
339. Schooley R. Correlation between viral load measurements and outcome in clinical trials of antiviral drugs. *Aids*. 1995;9(Suppl. 2):S15-S19.
340. Schooley R, Ramirez-Ronda C, Lange J, Cooper D, Lavelle J, Lefkowitz L, Moore M, Larder B, St. Clair M, Mulder J, McKinnis R, Pennington K, Harrigan P, Kinghorn I, Steel H, Rooney J. Virologic and immunologic benefits of initial combination therapy with zidovudine and zalcitabine or didanosine compared with zidovudine monotherapy. Wellcome Resistance Study Collaborative Group. *Journal of Infectious Disease*. 1996;173(6):1354-1366.
341. Schuurman R, Brambilla D, De Groot T, Boucher C. Second Worldwide Evaluation Of HIV-1 Drug Resistance Genotyping Quality, Using the ENVA-2 Panel. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
342. Sendi P, Bucher H, Harr T, Craig B, Schwietert M, Pfluger D, Gafni A, Battegay M. Cost effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Aids*. 1999;13(9):1115-1122.
343. Shafer R, Winters M, Mayers D, Japour A, Kuritzkes D, Weislow O, White F, Erice A, Sannerud K, Iversen A, Pena F, Dimitrov D, Frenkel L, Reichelderfer P. Interlaboratory comparison of sequence-specific PCR and ligase detection reaction to detect a human immunodeficiency virus type 1 drug resistance mutation. The AIDS Clinical Trials Group Virology Committee Drug Resistance Working Group. *Journal of Clinical Microbiology*. 1996;34(7):1849-1853.
344. Shapiro M, Morton S, Mc Caffrey D, al.; e. Variations in the care of HIV-infected adults in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *Journal of the American Medical Association*. 1999;281:2305-2315.
345. Sheridan F, Parker D, Shuurman R, De Graaf L, Tijnagel J, Boucher C. Semi-quantitative HIV-1 mutation analysis using the Murex-Innogenetics Lipa HIV-1 RT assay. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 41225.

346. Shulman N, Zolopa A, Murlidharan U, Israelski D, Brosgart C, Miller M, Shafer R, Katzenstein D. Efavirenz (EFV)- and Adefovir (ADV)-Based Salvage in Antiretroviral Experienced HIV+ Patients. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
347. Si Mohamed A, Kazatchkine M, Piketty C, Cotigny S, Gilquin J, Weiss L, Matta M, Gutmann L, Belec L. The sequential occurrence of pol 215 and pol 41 zidovudine resistance mutations is associated in an additive fashion with low CD4 cell counts and high plasma and cellular HIV viral load. *Antiviral Research*. 1998;39(1):47-53.
348. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, Schulenburg v. d. JM, Welte R, Leidl R. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Leidl R, Schulenburg v. d. JM, Wasem J, eds. *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive*. Health Technology Assessment. Vol. 9. Baden-Baden: Nomos, 1999.
349. Simberkoff M, Hartigan P, Hamilton J, Day P, Diamond G, Dickinson G, Drusano G, Egorin M, George W, Gordin F, Hawkes C, Jensen P, Kilmas N, Labriola A, O'Brien W, Oster C, Weinhold K, Wray N, Pazner S. Long-term follow-up of symptomatic HIV-infected patients originally randomized to early versus later zidovudine treatment; report of a Veterans Affairs Cooperative Study. VA Cooperative Study Group on AIDS Treatment. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1996;11(2):142-150.
350. Simpson K, Hatziandreu E, Andersson F, Shakespeare A, Oleksy I, Tosteson A. Cost effectiveness of antiviral treatment with zalcitabine plus zidovudine for AIDS patients with cd4+ counts less than 300/microliters in 5 European countries. *Pharmacoeconomics*. 1994;6(6):553-562.
351. Snyder S, Zhao X, Bilello J, George K, Weislow O. A Simple, Rapid HIV Recombinant Virus Assay: Comparison with ACTG Drug Susceptibility Phenotype Assay. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
352. Sorriano V, Ledesma E, the Spanish Drug Resistance Panel. Second Spanish consensus on the use of drug resistance testing in clinical practice. *AIDS* 2000(2):111-118.
353. Spornraft-Ragaller P, Horn K, Meurer M. Initiale antiretrovirale Zweifach-Kombination und Dreifach-Kombination im retrospektiven Vergleich. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.

354. St Clair M, Hartigan P, Andrews J, Vavro C, Simberkoff M, Hamilton J. Zidovudine resistance, syncytium-inducing phenotype, and HIV disease progression in a case-control study. The VA Cooperative Study Group. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 1993;6(8):891-897.
355. Staszewski S, De Masi R, Hill AM, Dawson D. HIV-1 RNA, CD4 cell count and the risk of progression to AIDS and death during treatment with HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Aids*. 1998;12(15):1991-1997.
356. Staszewski S, Loveday C, Picazo J, Dellarnonica P, Skinhoj P, Johnson M, Danner S, Harrigan P, Hill A, Verity L, McDade H. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. *Journal of the American Medical Association*. 1996;276(2):111-117.
357. Staszewski S, Miller V, Sabin C, Carlebach A, Berger A, Weidmann E, Helm E, Hill§ A, Phillips A. Virological response to protease inhibitor therapy in an HIV clinic cohort. *Aids*. 1999;13(3):367-373.
358. Statistisches-Bundesamt. Infektionskrankheiten: AIDS. In: Statistisches-Bundesamt, ed. GBE: Gesundheitsbericht für Deutschland. Vol. Kapitel 5.25. Metzler-Poeschel, 1998;264-268.
359. Statistisches-Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 1998 für die Bundesrepublik Deutschland. . Wiesbaden: Metzler Poeschel, 1998.
360. Steele L, Glazier R, Bayoumi A, Grossman D, Robinson G, Wilkins A. Highly Active Antiretroviral Therapy for Quality of Life in People Living with HIV/AIDS. The Cochrane Library. 1999(1).
361. Stephenson J. HIV drug resistance testing shows promise. *Journal of the American Medical Association*. 1999;281(4):309-310.
362. Stoddart C, Mammano F, Moreno M, Linqvist-Stepps V, Bare C, Clavel F, Mc Cune J. Lack of Fitness of Protease Inhibitor-Resistant HIV-1 In Vivo. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
363. Stuyver L, Verheslt R, Schoolmeester A, Pottel H, Schmit J, Rossau R. HIV-1 Drug Resistance Testing: a Key Mutation Concept. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
364. Stuyver L, Wyseur A, Rombout A, Louwagie J, Scarcez T, Verhofstede C, Rimland D, Schinazi R, Rossau R. Line probe assay for rapid detection of drug-selected mutations in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase gene. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1997;41(2):284-291.

365. Tamalet C, Koch N, Yahy N, Colson P, Lorvellec K. Genetic Variability in the Vicinity of Codons 41, 70, 184 and 215 of HIV-1 Reverse Transcriptase: Implications for the Detection of resistance-associated Mutations by Line Probe Assay. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
366. Tavel J, Miller K, Masur H. Guide to Major Clinical Trials of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Protease Inhibitors, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, and Nucleotide Reverse Transcriptase. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;28:643-676.
367. Tedder R, Kaye S, Loveday C, Weller I, Jeffries D, Norman J, Weber J, Bourelly M, Foxall R, Babiker A, Darbyshire J. Comparison of culture- and non-culture-based methods for quantification of viral load and resistance to antiretroviral drugs in patients given zidovudine monotherapy. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998;36(4):1056-1063.
368. Temesgen Z, Berbari E, Henely J, Estes L, Wright A. Risk factors for virologic failure in a cohort of HIV patients receiving highly active antiRetroviral therapy (HAART). . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 22351.
369. 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* 2001;15:309-320.
370. Thiessard F, Dequae L, Thiebaut R, Marimoutou C, Dabis F, Salamon Gecsa R. Influence of antiRetroviral combinations on disease progression and survival in HIV infected patients, Aquitaine (France), 1988-97. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 22360.
371. Thompson M, Anisman L, Hudson R, Kauffman R, Patino M, Tanner M, Dudley R. Viral load and CD4+ outcome following genotypic antiRetroviral resistance testing (GART) in primary care settings in Atlanta, Georgia. . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 32291.
372. Thompson M, Creagh T, Harmon M, Rimland D, Lennox J, Stetler H. Impact on survival of combination or sequential antiretroviral therapy compared with AZT monotherapy. 3rd Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. 1996:Abstract 106.
373. Thompson M, Creagh T, Morris A, Toomey K. Impact of antiretroviral therapy on survival and CD4 decline in Georgia. ARCA Spectrum of Disease Working Group. *International Conference on AIDS*. 1993;9(1):Abstract 487.

374. Thompson M, Creagh T, Rimland D, Thompson S, Toomey K. Impact of AZT monotherapy versus sequential or combination antiretroviral therapy on survival. *International Conference on AIDS*. 1994;10(1):Abstract 212.
375. Tisdale M, Myers R, Ait-Khaled M, Snowden W. HIV Drug Resistance Analysis during Clinical Studies with the Protease Inhibitor Amprenavir. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
376. Tisdale M, Myers R, Maschera B, al.; e. Cross-resistance analysis of human immunodeficiency virus type 1 variants individually selected for resistance to five different protease inhibitors. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1995;39:1704-1710.
377. Tolley K, Gyldmark M. The treatment and care costs of people with HIV infection or AIDS: development of a standardised cost framework for Europe. *Health Policy*. 1993;24(1):55-70.
378. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, al. e. The potential role of resistance decision support software with or without expert advice in a trial of HIV genotyping versus standard of care - the Havanna Trial. . 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada, 2000;Abstract L-10.
379. Vaillancourt M, Irlbeck D, Smith T, Coombs R, Swanstrom R. The HIV type 1 protease inhibitor saquinavir can select for multiple mutations that confer increasing resistance. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1999;15(4):355-363.
380. Valdez H, Lederman M, Woolley I, Walker C, Vernon L, Hise A, Gripshover B. Human immunodeficiency virus 1 protease inhibitors in clinical practice: predictors of virological outcome. *Archive of Internal Medicine*. 1999;159(15):1771-1776.
381. Van Vaerenbergh K, Van Laethem K, Albert J, Boucher C, Clotet B, Florida M, Gerstoff J, Nielsen C, Perrin L, Pirillo M, Ruiz L, Schmit J, Schneider F, Schoolmeester A, Schuurman R, Stellbrink H, Stuyver L, Van Lunzen J, Van Wijngaerden E, Vella S, Yerly S, De Clercq E, Desmyter J, Vandamme A. Prevalence of Nucleoside and Multinucleoside Drug Resistance Mutations among European HIV-1-Infected Patients Receiving Various Combinations of Nucleoside Analogs. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
382. Vandamme A, Van-Laethem K, De-Clercq E. Managing resistance to anti-HIV drugs: An important consideration for effective disease management. *Drugs*. 1999;57(3):337-361.

383. Vandamme A, Van-Laethem K, Van-Vaerenbergh K, De-Clercq E. Anti-HIV virus combination therapy and resistance management. *International Antiviral News*. 1998;6(10):182-187.
384. Vazquez-Rosales G, Garcia Lerma JG, 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 [In Process Citation]. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1999;15(13):1191-200.
385. Vella S. Clinical implications of resistance to antiretroviral drugs. *AIDS Clinical Care*. 1997;9(6):45-47, 49, 52.
386. Vingerhoets J, Bloor S, Michiels L, Scholliers A, Dehertogh P, VanDenEynde C, DeVroey V, VanCauwenberge 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. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
387. Wainberg M, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *Journal of the American Medical Association*. 1998;279(24):1977-1983.
388. Walmsley S, Walach C, Moses A, Becker M, Harrigan R. Can Baseline Genotype Predict Response to Salvage Therapy With Nelfinavir? . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
389. Walter H, Schwingel E, Korn K, Harrer T, Loew P, Helm M, Überla K, Schmidt B. Resistenz macht lahm - Zur klinischen Bedeutung der viral fitness bei HIV. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.
390. Wegner S, Mascola J, Barile A, Aronson N, Martin G, Stephan K, Brodine S, Tasker S, Bloor S, Vingerhoets J, Hertogs K, Larder B. High Frequency of Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1 from Recently Infected Therapy Naive Individuals. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
391. Wegner S, Nau M, Cooley J, Sawyer R, Sleeker A, Vicketman P, Michael N, Vahey M. Resistance Genotyping of Subtypes A-F of HIV-1: Comparison between ABI and Affymetrix HIV-PRT Assays. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999.
392. Weinstein M. Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1990;6:93-103.

393. 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): 440-50.
394. Weiss P, Kennedy C, Wallace M, Nguyen M, Oldfield I-E. Medication costs associated with the care of HIV-infected patients. *Clinical Therapeutics*. 1993;15(5):912-916.
395. Wichers M, Kaiser R, Rockstroh J, Matz B, Schneeweis K. Biological testing versus sequence analysis for determination of drug resistance of human immunodeficiency virus. *Zentralblatt Bakteriologie*. 1996;284(2-3):457-465.
396. Williams G, Palmer R, McMurchy D, Albert T, Cloutier E, Bast M, Rachlis A. Cost Comparison of Efavirenz (EFV) and Indinavir (IDV) Combination Therapies for HIV Infection. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
397. Williams P, Currier J, Swindells S. Joint effects of HIV-1 RNA levels and CD4 lymphocyte cells on the risk of specific opportunistic infections. *Aids*. 1999;13(9):1035-1044.
398. Wilson I, Sullivan L, Weissman J. Costs and outcomes of AIDS care: comparing a health maintenance organization with fee-for-service systems in the Boston Health Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1998;17(5):424-432.
399. Wilson J, Aziz D, Graziano F, Persing D, Bean P. Resistance Testing in HIV Patients: Clinical Performance of three Genotyping Methods. . 39 th ICAAC. San Diego, 1999.
400. Wit F, Van Leeuwen R, Weverling G, Jurriaans S, Nauta K, Steingrover R, Schuijtemaker J, Eyssen X, Fortuin D, Weeda M, De Wolf F, Reiss P, Danner S, Lange J. Outcome and Predictors of Failure of Highly Active Antiretroviral Therapy: One-Year Follow-Up of a Cohort of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Persons. *Journal of Infectious Diseases*. 1999;179:790-798.
401. Wolf E, Jäger H, Gersbacher E, Pascucci R, Moser-Jünemann C, Jägel-Guedes E. 3 Monate Efavirenz im klinischen Alltag - Effektivität und Toxizität in der First-line- und Salvage-Therapie. . 7. Deutscher AIDS-Kongreß. Essen, 1999.
402. Wong J, Gunthard H, Havlir D, Zhang Z, Haase A, Ignacio C, Kwok S, Emini E, Richman D. Reduction of HIV-1 in blood and lymph nodes following potent antiretroviral therapy and the virologic correlates of treatment failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(23):12574-12579.

403. Wong T, Reggy A, Chiasson M, Simonds R, Loo V, Heffess J. Protease inhibitors are associated with declining AIDS deaths in New York City (NYC). . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 12280.
404. Wu H, Kuritzkes D, Mc Clernon D, Kessler H, Connick E, Landay A, Spear G, Heath-Chiozzi M, Rousseau F, Fox L, Spritzler J, Leonard J, Lederman M. Characterization of Viral Dynamics in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patients Treated with Combination Antiretroviral Therapy: Relationships to Host Factors, Cellular Restoration, and Virologic End Points. *Journal of Infectious Diseases*. 1999;179:799-807.
405. Yerly S, Kaiser L, Mermillod B, Baumberger C, Hirschel B, Perrin L. Response of HIV RNA to didanosine as a predictive marker of survival. *Aids*. 1995;9(2):159-163.
406. Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants [In Process Citation]. *Lancet* 1999;354(9180):729-733.
407. Zangerle R. Antiretrovirale Therapie 1998/1999: Wo stehen wir ? - Therapeutisches Versagen vermeiden statt erwarten. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1998;148(23/24):527-529.
408. Zaunders J, Cunningham P, Kelleher A, Kaufmann G, Jaramillo A, Wright R, Smith D, Grey P, Vizzard J, Carr A, Cooper D. Potent Antiretroviral Therapy of Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: Partial Normalization of T Lymphocyte Subsets and Limited Reduction of HIV-1 DNA Despite Clearance of Plasma Viremia. *Journal of Infectious Disease*. 1999;180(2):320-329.
409. Zazzi M, Catucci M, De Milito A, Romano L, Venturi G, Almi P, Gonnelli A, Rubino M, Valensin P. Zidovudine resistance mutations and human immunodeficiency virus type 1 DNA burden: longitudinal evaluation of six patients under treatment. *Infection*. 1996;24(6):419-425.
410. Zell S, Darrah S. Policy development regarding the use of HIV-1 genotyping for a community consortium: Does enhancement of physician knowledge of antiRetroviral resistance translate into improved prescribing efficacy ? . 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998;Abstract 32307.
411. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, He Y, Vesanen M, Lewin S, Talal A, Racz P, Perelson A, Korber B, Markowitz M, Ho D. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(21):1605-1613.

Dokumentation, Datenextraktion und Bewertung der Evidenz

G. Sroczynski, M. Corzillius, N. Mühlberger, U. Siebert, J. Wasem

1 HTA-Organisationen

Dokument 1: HTA-Organisationen

| Reviewnr. | |
|--------------------------------------|---|
| Berücksichtigte Einrichtungen | Internetadressen |
| CRD | http://nhscrd.york.ac.uk |
| UK NCCHTA | http://www.soton.ac.uk/~wi/hta |
| CAHTA | http://www.aatm.es/ang/ang.html |
| INAHTA | http://www.inahta.org |
| SBU | http://www.sbu.se |
| AHCPR | http://www.ahcpr.gov |
| CCOHTA | http://www.ccohta.ca |
| CETS | http://www.msss.gouv.qc.ca/cets |
| HTA | http://nhscrd.york.ac.uk/welcome.html |

2 Wissenschaftliche Literatur und Primärstudien

Dokument 2: Wissenschaftliche Literatur und Primärstudien

| Reviewnr. | |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| Zeitraumen: 11.06.1999 bis 23.06.1999 | |
| Datenbanken | Jahrgänge/Monat(Woche) |
| MEDLINE | von 1990 bis 1999/05 |
| EMBASE | von 1989 bis 1999/04 |
| HealthStar | von 1990 bis 1999 |
| Current Contents/Clinical Medicine | von 1998/(26) bis 1999/(25) |
| DARE | von 1994 bis 1999 |
| NEED | von 1994 bis 1999 |
| Econ Lit. | von 1969 bis 1999/03 |
| Cochrane Library | von 1993 bis 1999 |
| AIDSLINE | von 1980 bis 1999 |
| AIDSTRIALS | Keine Angabe |
| Dissertation Abstracts | 1961 bis 05/1999 |
| Weitere Datenquellen: | |
| Referenzlisten | |
| Kongressabstracts (Internet/CD-ROM) | |
| Pharmaindustrie | |

3 Datenbank-Suchstrategien

Dokument 2a: Datenbank-Suchstrategien

Reviewnr.

Datenbank: Journals@Ovid Full Text

Software: Ovid

Datum der Recherche: 11.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|--------------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 20800 |
| | #2 | resistance | 42110 |
| | #3 | phenotypic test | 17 |
| | #4 | genotypic test | 6 |
| | #5 | 1 and 2 and 3 or 4 | 9 |

Reviewnr.

Datenbank: Dissertation Abstracts (1961 bis 05/1999)

Software: Ovid

Datum der Recherche: 11.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|------------------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 3191 |
| | #2 | resistance | 24280 |
| | #3 | phenotypic test | 1 |
| | #4 | genotypic test | 1 |
| | #5 | antiretroviral therapy | 10 |
| | #6 | 1 and 2 and 3 | 0 |
| | #7 | 1 and 2 and 4 | 0 |
| | #8 | 1 and 2 and 5 | 1 |
| | #9 | 1 and 2 and 3 or 4 | 1 |
| | #10 | 1 and 2 and 3 and 5 | 0 |
| | #11 | 1 and 2 and 4 and 5 | 0 |

Reviewnr.

Datenbank: Current Contents/Clinical Medicine (1998/26 W. bis 1999/25 W.)

Software: Ovid

Datum der Recherche: 11.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|------------------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 3415 |
| | #2 | resistance | 5572 |
| | #3 | phenotypic test | 0 |
| | #4 | genotypic test | 0 |
| | #5 | antiretroviral therapy | 348 |
| | #6 | 1 and 2 and 3 | 0 |
| | #7 | 1 and 2 and 4 | 0 |
| | #8 | 1 and 2 and 5 | 34 |
| | #9 | 1 and 2 and 3 or 4 | 0 |
| | #10 | 1 and 2 and 3 and 5 | 0 |
| | #11 | 1 and 2 and 4 and 5 | 0 |

Reviewnr.

Datenbank: Fulltext: All Collections

Software: Ovid

Datum der Recherche: 11.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|---------------------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 12257 |
| | #2 | resistance | 23372 |
| | #3 | antiretroviral therapy | 986 |
| | #4 | phenotypic test | 8 |
| | #5 | genotypic test | 2 |
| | #6 | costs | 19817 |
| | #7 | 1 and 2 | 1762 |
| | #8 | 1 and 2 and 3 | 309 |
| | #9 | 1 and 2 and 3 and 4 or 5 | 3 |
| | #10 | 1 and 2 and 3 and 4 and 6 | 1 |
| | #11 | 1 and 2 and 3 and 5 and 6 | 0 |

Reviewnr.

Datenbank: Medline (1991 bis 1995)

Software: Ovid

Datum der Recherche: 11.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|---------------------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 30359 |
| | #2 | resistance | 40236 |
| | #3 | antiretroviral therapy | 281 |
| | #4 | phenotypic test | 2 |
| | #5 | genotypic test | 2 |
| | #6 | costs | 7998 |
| | #7 | 1 and 2 | 738 |
| | #8 | 1 and 2 and 3 | 27 |
| | #9 | 1 and 2 and 3 and 4 or 5 | 2 |
| | #10 | 1 and 2 and 3 and 4 and 6 | 0 |
| | #11 | 1 and 2 and 3 and 5 and 6 | 0 |

Reviewnr.

Datenbank: Medline (1990 bis 1999/05), Embase (1989 bis 1999/04),
Econ Literature (1969 bis 1999/03)

Software: Webspirs

Datum der Recherche: 17.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|-------------------------------|---------|
| A | #1 | HIV | 119319 |
| | #2 | drug resistance | 59137 |
| | #3 | test | 413242 |
| | #4 | phenotypic | 26909 |
| | #5 | genotypic | 4274 |
| | #6 | 1 and 2 | 2978 |
| | #7 | 1 and 2 and 3 | 145 |
| | #8 | 1 and 2 and 4 | 115 |
| | #9 | 1 and 2 and 5 | 129 |
| | #10 | 1 and 2 and 3 and 4 | 5 |
| | #11 | 1 and 2 and 3 and 5 | 8 |
| B | #12 | mutation | 169630 |
| | #13 | treatment failure | 11449 |
| | #14 | 1 and 12 | 3161 |
| | #15 | 1 and 13 | 348 |
| | #16 | 1 and 2 and 12 | 811 |
| | #17 | 1 and 2 and 13 | 121 |
| | #18 | 1 and 2 and 12 and 13 | 20 |
| C | #19 | antiretroviral therapy | 2106 |
| | #20 | effectivness | 12 |
| | #21 | efficacy | 224211 |
| | #22 | mortality | 218663 |
| | #23 | controlled trials | 18503 |
| | #24 | cohort study | 12562 |
| | #25 | 1 and 19 | 1873 |
| | #26 | 1 and 19 and 21 | 295 |
| | #27 | 1 and 19 and 22 | 171 |
| | #28 | 1 and 19 and 21and 23 | 9 |
| | #29 | 1 and 19 and 21and 24 | 8 |
| | #30 | 1 and 19 and 22and 23 | 9 |
| | #31 | 1 and 19 and 22and 24 | 20 |
| | #32 | 1 and 19 and 23 | 39 |
| | #33 | 1 and 19 and 24 | 81 |
| D | #34 | 1 and viral load | 1941 |
| | #35 | 1 and viral rebound | 10 |
| | #36 | 34 and antiretroviral therapy | 349 |
| | #37 | 36 and efficacy | 64 |
| | #38 | 34 and AIDS | 979 |
| | #39 | 38 and efficacy | 125 |
| | #40 | 34 and outcome | 230 |
| | #41 | 40 and correlation | 25 |
| E | #42 | 1 and cost | 2106 |
| | #43 | 42 and 19 | 63 |
| | #44 | 42 and 2 | 82 |
| | #45 | 42 and 3 | 361 |
| | #46 | 42 and 13 | 14 |

Reviewnr.

Datenbank: Healthstar

Software: Medlars database (National Library of Medicine)

Datum der Recherche: 18.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|--|---------|
| A | #1 | HIV and drug resistance and test | 57 |
| B | #2 | HIV and resistance and mutation | 116 |
| C | #3 | HIV and therapy and mortality | 285 |
| | #4 | HIV and therapy and efficacy and mortality | 28 |
| | #5 | HIV and therapy and mortality and cohort | 3 |
| D | #6 | HIV and viral load | 816 |
| | #7 | HIV and viral load and outcome | 125 |
| | #8 | HIV and viral load and outcome and correlation | 13 |
| | #9 | HIV and viral load and correlation | 80 |
| E | #10 | HIV and therapy and cost | 168 |
| | #11 | HIV and cost and resistance | 33 |
| | #12 | HIV and cost and resistance and test | 4 |

Reviewnr.

Datenbank: AIdstrials

Software: Medlars database (National Library of Medicine)

Datum der Recherche: 18.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|--|---------|
| A | #1 | antiretroviral and resistance | 33 |
| | #2 | resistance and test | 4 |
| | #3 | test and phenotypic | 0 |
| | #4 | antiretroviral and resistance and test | 1 |
| B | #5 | mutation | 4 |
| | #6 | mutation and treatment failure | 1 |
| | #7 | mutation and resistance | 3 |
| C | #8 | antiretroviral and therapy and efficacy | 60 |
| | #9 | antiretroviral and therapy and mortality | 8 |
| D | #10 | viral load | 128 |
| | #11 | viral load and outcome | 1 |
| | #12 | viral load and mortality | 4 |
| E | #13 | cost | 4 |
| | #14 | cost and therapy | 3 |
| | #15 | cost and resistance | 1 |

Reviewnr.

Datenbank: NEED

Software: Website igm.nlm.nih.gov

Zeitraum der Recherche: 18.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|------------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 94 |
| | #2 | 1 and resistance | 1 |
| | #3 | 1 and test | 20 |
| | #4 | 1 and therapy | 47 |
| | #5 | 1 and cost | 91 |

Reviewnr.

Datenbank: DARE

Software: Website igm.nlm.nih.gov

Datum der Recherche: 18.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|---------------|--------------------------|---------------------------|----------------|
| A | #1 | HIV | 56 |
| | #2 | HIV and resistance | 2 |
| | #3 | HIV and test | 12 |
| B | #4 | HIV and treatment failure | 1 |
| | #5 | HIV and therapy | 21 |
| C | #6 | HIV and efficacy | 7 |
| D | #7 | viral load | 1 |
| E | #8 | cost | 346 |
| | #9 | HIV and cost | 8 |

Reviewnr.

Datenbank: HTA

Software: Website igm.nlm.nih.gov

Datum der Recherche: 18.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|---------------|--------------------------|---------------------|----------------|
| Alle | #1 | HIV | 19 |

Reviewnr.

Datenbank: Cochrane Library

Software:

Datum der Recherche: 18.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|---------------|--------------------------|----------------------|----------------|
| Alle | #1 | using HIV/AIDS drugs | 2 |

Reviewnr.

Datenbank: AIDSLINE

Software: Medlars database (National Library of Medicine)

Datum der Recherche: 23.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|---------------|--------------------------|--|----------------------|
| A | #1 | HIV | 118986 |
| | #2 | resistance | 6134 |
| | #3 | test or testing | 20365 |
| | #4 | phenotypic or genotypic | 1342 |
| | #5 | 1 and 2 | 4197 |
| | #6 | 1 and 2 and 3 | 531 |
| | #7 | 1 and 2 and 3 and adult | 114 |
| | #8 | 7 or assay | 149 |
| | #9 | 1 and 2 and 3 and 4 or assay and adult | 181 |
| B | #10 | mutation | 4819 |
| | #11 | treatment failure | 1447 |
| | #12 | 5 and 11 and adult | 44 |
| | #13 | 5 and 10 and adult | 89 |
| | #14 | therapy | 66454 |
| | #15 | 5 and 14 and adult | 507 |
| | #16 | 5 and antiretroviral therapy and adult | 67 |
| | #17 | 5 and therapy failure and adult | 37 |
| C | #18 | 1 and 14 and adult | 4619 |
| | #19 | efficacy | 5943 |
| | #20 | mortality | 6923 |
| | #21 | 1 and 14 and 19 and adult | 501 |
| | #22 | 21 and clinical trial | 113 |
| | #23 | 21 and cohort | 25 |
| | #24 | 18 and 20 | 528 |
| | #25 | 24 and clinical trial | 51 |
| | #26 | 24 and cohort | 74 |
| | D | #27 | viral load |
| #28 | | outcome | 4396 |
| #29 | | 1 and 27 and adult | 776 |
| #30 | | 29 and 28 | 105 |
| #31 | | 29 and predictor | 19 |
| #32 | | 29 and AIDS | 359 |
| #33 | | 29 and correlation | 74 |
| #34 | | 29 and progression | 74 |
| #35 | | 29 and survival | 60 |
| E | | #36 | 1 and cost and adult |
| | #37 | 36 and therapy | 327 |
| | #38 | 36 and antiretroviral therapy | 31 |
| | #39 | 36 and resistance | 16 |
| | #40 | 36 and test or testing | 133 |
| | #41 | 36 and clinical trial | 17 |
| | #42 | 36 and cohort | 41 |

Reviewnr.
 Datenbank:
 12 th World AIDS Conference in Geneva
 Software: Website <http://www.hiv98.ch>
 Datum der Recherche: 24.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|--------------------------------------|---------------|
| A | #1 | HIV | 5130 |
| | #2 | resistance | 255 |
| | #3 | test or testing | 1592 |
| | #4 | phenotypic | 48 |
| | #5 | genotypic | 52 |
| | #6 | assay | 452 |
| | #7 | 1 and 2 and 3 and not tuberculosis | 68 |
| | #8 | 1 and 2 and 3 and (5 or 4) | 22 |
| | #9 | 1 and 2 and 6 | 57 |
| B | #10 | mutation | 151 |
| | #11 | treatment failure | 32 |
| | #12 | 1 and 2 and 10 | 92 |
| | #13 | 1 and 2 and 11 | 11 |
| C | #14 | efficacy | 357 |
| | #15 | mortality | 176 |
| | #16 | antiretroviral therapy | 891 |
| | #17 | 1 and 16 and 14 | 127 |
| | #18 | 1 and 16 and 14 and not tuberculosis | 123 |
| | #19 | 1 and 16 and 15 and not tuberculosis | 41 |
| D | #20 | viral load | 633 |
| | #21 | outcome | 371 |
| | #22 | 1 and 20 | 606 |
| | #23 | 1 and 20 and 21 | 60 |
| | #24 | 1 and 20 and 21 and correlation | 12 |
| | E | #25 | cost or costs |
| #26 | | 1 and 25 | 310 |
| #27 | | 1 and 16 and 25 | 64 |
| #28 | | 1 and 2 and 25 | 13 |
| #29 | | 1 and 2 and 3 and 25 | 4 |

Reviewnr.
 Datenbank: 6 th Conference on Retrovirus and opportunistic Infections in Chicago 1999
 Software: Website <http://www.retroconference.org>
 Datum der Recherche: 25.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|---------------------------------------|---------|
| A | #1 | HIV | 300 |
| | #2 | HIV and resistance | 69 |
| | #3 | HIV and resistance and test | 10 |
| | #4 | HIV and resistance and testing | 7 |
| | #5 | HIV and resistance and assay | 17 |
| B | #6 | HIV and therapy | 262 |
| | #7 | HIV and therapy and treatment failure | 7 |
| D | #8 | HIV and viral load | 134 |
| | #9 | HIV and viral load and outcome | 5 |
| E | #10 | HIV and cost | 0 |

Reviewnr.

Datenbank: HSTAT

Software: Website <http://www.inahta.org>

Datum der Recherche: 25.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|------------------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 70 |
| | #2 | 1 and resistance | 22 |
| | #3 | 1 and viral load | 12 |
| | #4 | 1 and therapy | 48 |
| | #5 | 1 and therapy and cost | 11 |

Reviewnr.

Datenbank: SBU

Software: Website <http://www.sbu.se>

Datum der Recherche: 25.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|--------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 0 |

Reviewnr.

Datenbank: CCOHTA

Software: Website <http://www.ccohta.ca>

Datum der Recherche: 25.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|--------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 0 |

Reviewnr.

Datenbank: CETS

Software: Website <http://www.msss.gouv.qc.ca/cets>

Datum der Recherche: 25.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|--------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 0 |

Reviewnr.

Datenbank: UK NCCHTA

Software: Website <http://www.soton.ac.uk/~wi/hta>

Datum der Recherche: 25.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|--------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 0 |

Reviewnr.

Datenbank: CAHTA

Software: Website <http://www.aatm.es/ang/ang.html>

Datum der Recherche: 25.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|--------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 0 |

Reviewnr.
 Datenbank: AHCPR
 Software: Website <http://www.ahcpr.gov>
 Datum der Recherche: 25.06.1999

| Gruppe | Rechercheschritt: | Suchbegriff: | Treffer |
|--------|-------------------|--------------|---------|
| Alle | #1 | HIV | 0 |

Handsuche

Datum der Recherche: 07./08.07.1999

| Journal | Monat/Jahrgang: | Treffer |
|---|-------------------|---------|
| Annals of Internal Medicine | 01/1999 - 06/1999 | 1 |
| British Medical Journal | 01/1999 - 06/1999 | 0 |
| Canadian Medical Association Journal | 01/1999 - 06/1999 | 0 |
| Drugs | 01/1999 - 06/1999 | 0 |
| European Journal of Clinical Investigation | 01/1999 - 07/1999 | 0 |
| Journal of Infectious Disease | 01/1999 - 06/1999 | 6 |
| Journal of Internal Medicine | 01/1999 - 06/1999 | 0 |
| Journal of the American Medical Association | 01/1999 - 06/1999 | 2 |
| Lancet | 01/1999 - 06/1999 | 2 |
| Nature Medicine | 01/1999 - 06/1999 | 3 |
| New England Journal of Medicine | 01/1999 - 07/1999 | 3 |
| Wiener Medizinische Wochenschrift | 01/1999 - 06/1999 | 3 |
| Aids | 01/1999 - 06/1999 | 16 |

4 Bewertung der Evidenz (Checklisten)

Checkliste 1a

| | | | | | | |
|--|--|--------------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Checkliste 1a: Kontextdokumente | | | | | | |
| Bericht Nr.: | | | | | | |
| Titel: | | | | | | |
| Autoren: | | | | | | |
| Quelle: | | | | | | |
| Dokumenttyp | HTA-Bericht | <input type="checkbox"/> | Praxisrichtlinie | <input type="checkbox"/> | Anderes Dokument | <input type="checkbox"/> |
| Adressaten: | Entscheidungsträger | <input type="checkbox"/> | Kliniker | <input type="checkbox"/> | Patienten | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | Andere | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| Klass | A Fragestellung und Kontext | | | Ja | Nein | ? |
| I | 1. Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer "Policy Question" dargestellt? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontext eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?* | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | 3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten: | | | | | |
| I | a) Epidemiologie der Zielerkrankung | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | b) (Entwicklungs-)stand der Technologie | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | c) Efficacy | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | d) Effectiveness | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | e) Nebenwirkungen | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | f) Indikationen** | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | g) Kontraindikationen | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | h) Praxisvariation | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | i) Versorgungsstrukturen | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | j) Kostengesichtspunkten | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | k) sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Klass | B Methodik der Informationsgewinnung | | | | | |
| QA | 1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 3. Wurden Einschlusskriterien definiert? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 4. Wurden Ausschlusskriterien definiert? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Klass | C Methodik der Bewertung und Dokumentation: | | | | | |
| QA | 1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QC | 2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QC | 3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QC | 4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QC | 5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Klass | D Methodik der Informationssynthese | | | | | |
| I | Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen) | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die Informationsszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen) | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt: | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | E Ergebnisse / Schlussfolgerungen | | | | | |
| QB | 1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | 3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen? *** | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | 4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | |
|----|----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| QC | 5. | Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | 6. | Ist ein "Update der Publikation eingeplant? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Klass | F | Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen | | | |
|---|----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des: | | | |
| | a) | Epidemiologie der Zielkondition? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | b) | Entwicklungsstandes der Technologie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | c) | Indikationsstellung? **** | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | d) | Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | e) | Vergütungssysteme? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | f) | Sozioökonomischen Konsequenzen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | g) | Patienten- und Providerpräferenzen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bitte im Text kommentieren: Falls Unterschiede bestehen: Wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus ? | | | | | |
| Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf. | | | | | |
| Abschließende Beurteilung: | | | | | |
| Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/> | | | | | |

Checkliste 1b

| Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen | | | | |
|--|--|---|--------------------------|--------------------------|
| Bericht-Nr.: | | | | |
| Referenz-Nr.: | | | | |
| Titel: | | | | |
| Autoren: | | | | |
| Quelle: | | | | |
| Das vorliegende Dokument enthält: | | | | |
| qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> | | quantitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> | | |
| | | ja | nein | ? |
| Klas | A Fragestellung | | | |
| QA | 1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Klas | B Informationsgewinnung | | | |
| | 1. Dokumentation der Literaturrecherche: | | | |
| QA | a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 2. Wurden Einschlusskriterien definiert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 3. Wurden Ausschlusskriterien definiert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | C Bewertung der Informationen | | | |
| | 1. Dokumentation der Studienbewertung: | | | |
| QA | a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QC | c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QC | 2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QC | 3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | D Informationssynthese | | | |
| | 1. Quantitative Informationssynthesen: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QC | c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | 3. Qualitative Informationssynthesen: | | | |
| QA | a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | E Schlussfolgerungen | | | |
| QB | 1. Wird die Forschungsfrage beantwortet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | 4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | 5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | 5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | 6. Ist ein "Update" des Review eingeplant? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen | | | |
|--|--|--|--|--|
| | Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des: a) Epidemiologie der Zielkondition? b) Entwicklungsstandes der Technologie? c) Indikationsstellung? **** d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse? e) Vergütungssysteme? f) Sozioökonomischen Konsequenzen? g) Patienten- und Providerpräferenzen? | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/> | | | | |

Checkliste 2a

| | | | | | | | |
|--|----------|---|--|---|--|--------------------------|--------------------------|
| Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien) | | | | | | | |
| Bericht Nr.: | | | | | | | |
| Titel: | | | | | | | |
| Autoren: | | | | | | | |
| Quelle: | | | | | | | |
| Dokumenttyp | | RCT: <input type="checkbox"/> | Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> | Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> | Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> | | |
| | | Fallserie: <input type="checkbox"/> | Andere: <input type="checkbox"/> | | | | |
| Klass | A | Auswahl der Studienteilnehmer | | | Ja | Nein | ? |
| QA | 1 | Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 2 | Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 3 | Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QBI | 4 | Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 5 | Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 6 | Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | B Zuordnung und Studienteilnahme | | | | | |
| QA | 1 | Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 2 | Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 3 | Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QC | 4 | Erfolgte die Randomisierung blind? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 5 | Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | C Intervention / Exposition | | | | | |
| QA | 1 | Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 2 | Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 3 | Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 4 | Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 5 | Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | D Studienadministration | | | | | |
| QB | 1 | Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"? | | | | | |
| QB | 2 | Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 3 | Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | E Outcome Messung | | | | | |
| I | 1 | Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 2 | Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 3 | Erfolgte die Outcome Messung verblindet? | | | | | |
| QC | 4 | Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst? | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| F Drop Outs | | | | |
|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| QA | 1 War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 2 Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet? | | | |
| QB | 3 Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 4 Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 5 Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| G Statistische Analyse | | | | |
| QA | 1 Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 2 Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I | 3 Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| a. Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/> | | | | |

Checkliste 2b

| Checkliste 2b: Diagnosestudien | | | | |
|---|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Bericht Nr.: | | | | |
| Titel: | | | | |
| Autoren: | | | | |
| Quelle: | | | | |
| Kla s | A Beschreibung der Ausgangssituation: | Ja | Nein | ? |
| QA | 1 Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 2 Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 3 Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 4 Wurde ein „Goldstandard festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B Durchführung der Prüfung: | | | | |
| QB | 1 Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 2 Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 3 Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QA | 4 Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C Ergebnispräsentation | | | | |
| QA | 1 Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 2 Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| D Diskussion | | | | |
| QB | 1 Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 2 Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 3 Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| QB | 4 Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert? . | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/> | | | | |

Checkliste 3

| Checkliste methodische Qualität | | |
|--|--|-------------|
| Autoren, Titel und Publikationsorgan: | 1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant | 1, ½, 0, nr |
| Fragestellung | | |
| 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? 2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt? | | |
| Evaluationsrahmen | | |
| 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt? | | |
| Analysemethoden und Modellierung | | |
| 11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)? 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt? | | |
| Gesundheitseffekte | | |
| 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdateien gewählt und eindeutig genannt? 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben? 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente) | | |
| Kosten | | |
| 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt? 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt? | | |

| | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? 2. Wurde die Währung genannt? 3. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? 4. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt? | |
| <p>Diskontierung</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert? 6. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten? 7. Wurden die Diskontraten angegeben? 8. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet? | |
| <p>Ergebnispräsentation</p> <ol style="list-style-type: none"> 9. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben? 10. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? 11. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? 12. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben? 13. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet? 14. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt? 15. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt? | |
| <p>Behandlung von Unsicherheiten</p> <ol style="list-style-type: none"> 16. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? 17. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? 18. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt? 19. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben? 20. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert? 21. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet? | |
| <p>Diskussion</p> <ol style="list-style-type: none"> 22. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt? 23. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert? 24. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert? 25. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert? 26. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht? 27. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert? 28. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert? | |
| <p>Schlussfolgerungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 29. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet? 30. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben? | |

| Checkliste methodische Qualität | | |
|--|--|----------------|
| Autoren, Titel und Publikationsorgan: Beck & Tolley 1998: Financing HIV service provision in England: estimated impact of the cost of antiretroviral combination therapy. International J. of STD & AIDS 1998; 9: 512-517. | 1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant | 1, ½, 0, nr |
| Fragestellung | | |
| 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? | | 1 |
| 2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt? | | 1 |
| Evaluationsrahmen | | |
| 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? | | 1 |
| 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? | | ½ |
| 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? | | ½ |
| 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? | | 1 |
| 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? | | nr |
| 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? | | ½ |
| 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? | | nr |
| 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt? | | ½ |
| Analysemethoden und Modellierung | | |
| 11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? | | ½ |
| 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)? | | nr |
| 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? | | nr |
| 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| Gesundheitseffekte | | |
| 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? | | nr |
| 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffekt-daten gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) | | nr |
| 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) | | nr |
| 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben? | | nr |
| 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente) | | nr |
| Kosten | | |
| 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? | | 1 |
| 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? | | 1 |
| 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt? | | 1 |

| | |
|--|----|
| 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? | nr |
| 28. Wurde die Währung genannt? | 1 |
| 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? | nr |
| 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt? | 1 |
| Diskontierung | |
| 31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert? | nr |
| 32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten? | 1 |
| 33. Wurden die Diskontraten angegeben? | nr |
| 34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet? | nr |
| Ergebnispräsentation | |
| 35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben? | nr |
| 36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? | 0 |
| 37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? | 0 |
| 38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben? | nr |
| 39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet? | nr |
| 40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt? | 1 |
| 41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt? | 1 |
| Behandlung von Unsicherheiten | |
| 42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? | nr |
| 43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? | nr |
| 44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt? | nr |
| 45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben? | nr |
| 46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert? | nr |
| 47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet? | 1 |
| Diskussion | |
| 48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt? | ½ |
| 49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert? | ½ |
| 50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert? | ½ |
| 51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert? | 1 |
| 52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht? | ½ |
| 53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert? | 1 |
| 54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert? | 1 |
| Schlussfolgerungen | |
| 55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet? | 1 |
| 56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben? | 1 |

| Checkliste methodische Qualität | | |
|---|--|----------------|
| Autoren, Titel und Publikationsorgan: Gebo et al. 1999: Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 1999; 13: 963-969. | 1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant | 1, ½, 0, nr |
| Fragestellung | | |
| 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? | | 1 |
| 2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt? | | 1 |
| Evaluationsrahmen | | |
| 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? | | nr |
| 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? | | nr |
| 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? | | nr |
| 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? | | 1 |
| 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? | | nr |
| 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? | | 0 |
| 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? | | nr |
| 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt? | | 1 |
| Analysemethoden und Modellierung | | |
| 11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? | | 1 |
| 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)? | | nr |
| 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? | | nr |
| 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| Gesundheitseffekte | | |
| 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? | | nr |
| 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) | | nr |
| 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) | | nr |
| 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben? | | nr |
| 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente) | | nr |
| Kosten | | |
| 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? | | 1 |
| 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? | | 1 |
| 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt? | | 1 |

| | |
|--|----|
| 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? | nr |
| 28. Wurde die Währung genannt? | 1 |
| 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? | nr |
| 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt? | nr |
| Diskontierung | |
| 31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert? | nr |
| 32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten? | 1 |
| 33. Wurden die Diskontraten angegeben? | nr |
| 34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet? | nr |
| Ergebnispräsentation | |
| 35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben? | 1 |
| 36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? | 1 |
| 37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? | 0 |
| 38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben? | nr |
| 39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet? | nr |
| 40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt? | 1 |
| 41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt? | 0 |
| Behandlung von Unsicherheiten | |
| 42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? | nr |
| 43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? | nr |
| 44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt? | nr |
| 45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben? | nr |
| 46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert? | nr |
| 47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet? | 1 |
| Diskussion | |
| 48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt? | ½ |
| 49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert? | nr |
| 50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert? | nr |
| 51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert? | 1 |
| 52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht? | 1 |
| 53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert? | 1 |
| 54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert? | 1 |
| Schlussfolgerungen | |
| 55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet? | 1 |
| 56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben? | 1 |

| Checkliste methodische Qualität | | |
|---|--|----------------|
| Autoren, Titel und Publikationsorgan: Moore & Bartlett 1996: Combination Antiretroviral Therapy in HIV Infection. An Economic Perspective. Pharmacoeconomics 1996; 10 (2); 109-113. | 1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant | 1, ½, 0, nr |
| Fragestellung | | |
| 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? | | ½ |
| 2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt? | | 1 |
| Evaluationsrahmen | | |
| 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? | | 1 |
| 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? | | ½ |
| 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? | | ½ |
| 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? | | ½ |
| 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? | | 0 |
| 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? | | 0 |
| 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? | | 1 |
| 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt? | | ½ |
| Analysemethoden und Modellierung | | |
| 11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? | | ½ |
| 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)? | | 0 |
| 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? | | ½ |
| 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt? | | ½ |
| Gesundheitseffekte | | |
| 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? | | ½ |
| 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) | | nr |
| 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) | | 0 |
| 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben? | | nr |
| 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente) | | 0 |
| Kosten | | |
| 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? | | ½ |
| 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? | | ½ |
| 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? | | ½ |
| 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt? | | ½ |
| 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt? | | ½ |

| | |
|--|----|
| 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? | nr |
| 28. Wurde die Währung genannt? | 1 |
| 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? | nr |
| 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt? | 0 |
| Diskontierung | |
| 31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert? | 1 |
| 32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten? | 0 |
| 33. Wurden die Diskontraten angegeben? | 1 |
| 34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet? | 0 |
| Ergebnispräsentation | |
| 35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben? | ½ |
| 36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? | ½ |
| 37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? | 1 |
| 38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben? | 1 |
| 39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet? | 1 |
| 40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt? | ½ |
| 41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt? | ½ |
| Behandlung von Unsicherheiten | |
| 42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? | ½ |
| 43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? | 0 |
| 44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt? | 0 |
| 45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben? | 0 |
| 46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert? | 0 |
| 47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet? | nr |
| Diskussion | |
| 48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt? | 0 |
| 49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert? | 0 |
| 50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert? | 0 |
| 51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert? | ½ |
| 52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht? | 0 |
| 53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert? | nr |
| 54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert? | 1 |
| Schlussfolgerungen | |
| 55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet? | 1 |
| 56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben? | 1 |

| Checkliste methodische Qualität | | |
|--|--|----------------|
| Autoren, Titel und Publikationsorgan: Perdue et al. 1998: Evaluating the Cost of Medications for Ambulatory HIV-Infected Persons in Association With Landmark Changes in Antiretroviral Therapy. J. of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1998; 17: 354-360. | 1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant | 1, ½, 0, nr |
| Fragestellung | | |
| 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? | | 1 |
| 2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt? | | 1 |
| Evaluationsrahmen | | |
| 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? | | nr |
| 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? | | nr |
| 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? | | nr |
| 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? | | 1 |
| 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? | | nr |
| 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? | | 0 |
| 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? | | nr |
| 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt? | | ½ |
| Analysemethoden und Modellierung | | |
| 11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? | | 1 |
| 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)? | | nr |
| 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? | | nr |
| 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| Gesundheitseffekte | | |
| 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? | | nr |
| 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) | | nr |
| 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) | | nr |
| 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben? | | nr |
| 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente) | | nr |
| Kosten | | |
| 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? | | 1 |
| 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? | | 1 |
| 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt? | | 1 |

| | |
|--|----|
| 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? | nr |
| 28. Wurde die Währung genannt? | 1 |
| 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? | nr |
| 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt? | nr |
| Diskontierung | |
| 31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert? | nr |
| 32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten? | 1 |
| 33. Wurden die Diskonraten angegeben? | nr |
| 34. Wurde die Wahl der Diskonraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet? | nr |
| Ergebnispräsentation | |
| 35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben? | nr |
| 36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? | 1 |
| 37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? | 1 |
| 38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben? | nr |
| 39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet? | nr |
| 40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt? | 1 |
| 41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt? | 1 |
| Behandlung von Unsicherheiten | |
| 42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? | nr |
| 43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? | nr |
| 44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt? | nr |
| 45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben? | nr |
| 46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert? | nr |
| 47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet? | 1 |
| Diskussion | |
| 48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt? | ½ |
| 49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert? | 1 |
| 50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert? | nr |
| 51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert? | ½ |
| 52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht? | 0 |
| 53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert? | ½ |
| 54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert? | 1 |
| Schlussfolgerungen | |
| 55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet? | 1 |
| 56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben? | 1 |

| Checkliste methodische Qualität | | |
|---|--|----------------|
| Autoren, Titel und Publikationsorgan: Sendi et al. 1999: Cost effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. AIDS 1999; 13: 1115-1122. | 1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant | 1, ½, 0, nr |
| Fragestellung | | |
| 1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? | | 1 |
| 2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt? | | 1 |
| Evaluationsrahmen | | |
| 3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? | | 1 |
| 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? | | 1 |
| 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? | | 1 |
| 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? | | 1 |
| 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? | | 1 |
| 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? | | 1 |
| 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? | | 1 |
| 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt? | | 1 |
| Analysemethoden und Modellierung | | |
| 11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? | | 1 |
| 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)? | | ½ |
| 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? | | 1 |
| 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| Gesundheitseffekte | | |
| 15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? | | 1 |
| 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffekt-daten gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) | | 1 |
| 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) | | ½ |
| 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben? | | nr |
| 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? | | nr |
| 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente) | | 1 |
| Kosten | | |
| 22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? | | 1 |
| 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? | | 1 |
| 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt? | | 1 |
| 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt? | | 1 |

| | |
|--|----|
| 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? | 1 |
| 28. Wurde die Währung genannt? | 1 |
| 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? | nr |
| 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt? | nr |
| Diskontierung | |
| 31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert? | 1 |
| 32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten? | 1 |
| 33. Wurden die Diskontraten angegeben? | 1 |
| 34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet? | 1 |
| Ergebnispräsentation | |
| 35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben? | 1 |
| 36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? | 1 |
| 37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? | 1 |
| 38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben? | 1 |
| 39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet? | 1 |
| 40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt? | 1 |
| 41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt? | 0 |
| Behandlung von Unsicherheiten | |
| 42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? | 1 |
| 43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? | 1 |
| 44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt? | 1 |
| 45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben? | 1 |
| 46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert? | 0 |
| 47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet? | 1 |
| Diskussion | |
| 48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt? | ½ |
| 49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert? | 0 |
| 50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert? | 1 |
| 51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert? | 1 |
| 52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht? | 1 |
| 53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert? | ½ |
| 54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert? | 1 |
| Schlussfolgerungen | |
| 55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet? | 1 |
| 56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben? | 1 |

5 Parameterextraktion

Liste 1. Kodierungsmatrix zur Extraktion von Ergebnisparametern für den systematischen Review.

Fokus Resistenztestverfahren

| | |
|---|-----|
| Genotypischer Test | A1 |
| Phänotypischer Test | A2 |
| Einsatz vor Therapiebeginn (therapie-naive Patienten) | A3 |
| Einsatz vor Therapiewechsel (bei Therapie-Versagen) | A4 |
| Spezifität | A5 |
| Sensitivität | A6 |
| Validität | A7 |
| Reliabilität | A8 |
| Angaben zu Praktikabilitätsanforderungen | A9 |
| Vergleich genotypischer mit phänotypischer Technologie | A10 |
| Vergleich verschiedener genotypischer Technologien | A11 |
| Vergleich verschiedener phänotypischer Technologien | A12 |
| Angaben zur Interpretation von Resistenzmutationsmustern in Bezug auf Therapieversagen/Resistenzentwicklung im Patienten | A13 |
| Angaben über Vorhersagewert für Therapieversagen | A14 |

Kontext A Mutationen, Resistenzbildung

| | |
|---|----|
| Therapie-naive Patienten | B1 |
| Therapierte Patienten | B2 |
| Prävalenz von Resistenzmutationen | B3 |
| Inzidenz von Resistenzmutationen | B4 |
| Ursachen der Resistenzentwicklung | B5 |
| Auswirkung von Resistenz auf Krankheitsprogression zu AIDS | B6 |
| Auswirkung von Resistenz auf Mortalität | B7 |
| Auswirkung von Resistenz auf Viruslast | B8 |
| Angaben über Zusammenhang von Resistenzentwicklung und Viruslaständerung | B9 |

Kontext B Therapie, Therapieversagen

| | |
|---|----|
| Ersttherapie | C1 |
| Folgetherapie | C2 |
| Angabe über Therapieerfolg: Viruslast < 400 Kopien/ml | C3 |
| Angabe über Therapieerfolg: Viruslast < 50 Kopien/ml | C4 |
| Mittlere Dauer des Therapieerfolges | C5 |
| Angaben über Risikofaktoren für Therapieversagen | C6 |
| Angaben über das Auftreten von Therapieversagen | C7 |

Kontext C HIV-RNA als Surrogatmarker

| | |
|---|----|
| Therapie-naive Patienten | D1 |
| Therapierte Patienten | D2 |
| Angaben über Wirksamkeit als Prädiktor in Bezug auf Krankheitsprogression (Time to AIDS-event) | D3 |
| Angaben über Wirksamkeit als Prädiktor in Bezug auf Mortalität | D4 |
| Angaben über Verlauf der Viruslast während Therapie | D5 |

Fokus Kosten

| | Preise | Direkte Kosten | Kosten-Effektivität | Kosten-Benefit |
|-----------------------------------|--------|----------------|---------------------|----------------|
| Antiretrovirale Ersttherapie | E1 | E2 | E3 | E4 |
| Antiretrovirale Folgetherapien | E5 | E6 | E7 | E8 |
| Phänotypische Resistenzbestimmung | E9 | E10 | E11 | E12 |
| Genotypische Resistenzbestimmung | E13 | E14 | E15 | E16 |

Liste 2. Kodierungsmatrix zur Extraktion von Ergebnisparametern für die Modellierung.

Fokus Resistenztestverfahren

| | Genotypischer Test | Phänotypischer Test |
|--|--------------------|---------------------|
| Einsatz vor Therapiebeginn (therapie-naive Patienten) | AM1 | AM2 |
| Einsatz vor Therapiewechsel (bei Therapie-Versagen) | AM3 | AM4 |
| Spezifität | AM5 | AM6 |
| Sensitivität | AM7 | AM8 |
| CD4-Zellen at baseline | AM9 | AM10 |
| Viruslast at baseline | AM11 | AM12 |
| Angaben über Wirksamkeit, Vorhersagewert für Therapie-versagen | AM13 | AM14 |

Kontext A Mutationen, Resistenzbildung

| | Therapie-naive Patienten | Therapierte Patienten |
|--|--------------------------|-----------------------|
| Prävalenz von Resistenzmutationen | BM1 | BM2 |
| Inzidenz von Resistenzmutationen | BM3 | BM4 |
| Assoziation Mutation - Viruslastanstieg | BM5 | BM6 |
| Assoziation Mutation - Krankheitsprogression zu AIDS | BM7 | BM8 |

Kontext B Therapie, Therapieversagen

| | Ersttherapie | Folgetherapien |
|---|---------------------|-----------------------|
| Angaben zur Häufigkeit der Inanspruchnahme von Therapien | CM1 | CM2 |
| Therapieerfolg: Viruslast < 400 Kopien/ml | CM3 | CM4 |
| Therapieerfolg: Viruslast < 50 Kopien/ml | CM5 | CM6 |
| Mittlere Dauer des Therapieerfolges | CM7 | CM8 |
| Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens von Therapieversagen nach Therapiebeginn | CM9 | CM10 |
| Angaben über Risikofaktoren für Therapieversagen | CM11 | CM12 |
| Prävalenz/Hazardratio für das Auftreten von Therapieversagen | CM13 | CM14 |
| Assoziation Therapieversagen - Krankheitsprogression zu AIDS | CM15 | CM16 |
| Assoziation Therapieversagen - Mortalität | CM17 | CM18 |

Kontext C HIV-RNA als Surrogatmarker

| | |
|---|-----|
| | |
| Angaben über Wirksamkeit als Prädiktor in Bezug auf Krankheitsprogression (Time to AIDS-event) | DM1 |
| Angaben über Wirksamkeit als Prädiktor in Bezug auf Mortalität | DM2 |
| Angaben über Wirksamkeit als Prädiktor in Bezug auf immunologische Outcomes (CD4) | DM3 |

Fokus Kosten (siehe systematischer Review)**Fokus** Epidemiologische Daten

| | Deutschland | Europa | USA/Canada |
|---------------------------------------|--------------------|---------------|-------------------|
| Prävalenz von HIV-Infektionen | FM1 | FM2 | FM3 |
| Inzidenz von HIV-Infektionen | FM4 | FM5 | FM6 |
| Prävalenz von AIDS | FM7 | FM8 | FM9 |
| Inzidenz von AIDS | FM10 | FM11 | FM12 |
| Mortalität der HIV-Infizierten | FM13 | FM14 | FM15 |

6 Systematische Übersicht zu ein- und ausgeschlossenen Studien und Parameterextraktion

Tabelle A. Ein- und ausgeschlossene Literatur zu Resistenztestverfahren

Eingeschlossene Publikationen

| Quelle | Publikationstyp | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Kommentar |
|------------------------------|-----------------------------|--|---|---|-----------------------------|
| Ballard et al. 1998 | Review | Review der verschiedenen Technologien der Resistenzbestimmung, ihre Vor- und Nachteile, Limitationen und Probleme sowie den möglichen Einsatz in der klinischen Praxis | Konsens der derzeitig publizierten Studien. | Genotypische Resistenztests könnten in Zukunft eine Rolle in der klinischen Praxis spielen: <ul style="list-style-type: none"> • Therapiemanagement naiver Patienten • Therapiemanagement bei Therapieversagen • Therapiemanagement vertikal infizierter Kinder Evidenz des Prädiktionswerts sollte untersucht werden. | Kein systematischer Review |
| Hirsch et al. 1998 | Review; Consensus Statement | Review des derzeitigen Entwicklungsstands der genotypischen und phänotypischen Technologien und Diskussion ihres Einsatzes in der klinischen Praxis. | Die International AIDS Society-USA beauftragten 13 Experten, einen Konsensus zum Thema Resistenzbestimmungsmethoden und ihren Einsatz in der klinischen Praxis im Zeitraum Okt. 1997 bis April 1998 zu erarbeiten. Publizierte Daten, Reports und Kongressbeiträge sowie Expertenmeinungen, Ergebnisse aus klinischen Studien und Daten von Testherstellern bildeten die Basis. | Es werden verschiedene Technologien, ihre Vor- und Nachteile, Limitationen und Probleme diskutiert. Indikationen des möglichen Einsatzes von Resistenztests werden aufgezeigt. Konsens: Genotypische und phänotypische Tests können zwar nützlich im individuellen Patienten-Management sein. Es bedarf jedoch noch einer Validierung, Standardisierung der Tests und einer klaren Definition ihres klinischen Einsatzes. | Kein systematischer Review. |
| Moyle 1997 | Review | Review der derzeitigen Kenntnisse über Resistenzentwicklung, Resistenzbestimmungsmethoden und ihren Einsatz in der klinischen Praxis. | Konsens der zu der Zeit publizierten Studien und Kongressbeiträge. | Angaben der Resistenzmutationen, die mit LIPA detektiert werden können, Aspekte, die bei der Interpretation von genotypischen Resistenzmustern zu berücksichtigen sind. Einige Limitationen der Resistenztests werden aufgezeigt. | |
| Puchhammer-Stöckl 1998 | Review | Review der verschiedenen Technologien und Diskussion ihrer Vor- und Nachteile. | Konsens aus Publikationen. | Beschreibung der verschiedenen Technologien. Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile. Indikation des Einsatzes von Resistenzbestimmungen in der Praxis. | Kein systematischer Review |
| Rodriguez-Rosado et al. 1999 | Review | Review genotypischer und phänotypischer Resistenztests und ihren klinischen Einsatz. | Konsens aus Publikationen und Kongressbeiträgen. | Angaben zur Resistenzentwicklung, Interaktion von Mutationen. Kurze Beschreibung der Technologien und Diskussion der Wirksamkeit und Indikation ihres Einsatzes in der klinischen Praxis. | Kein systematischer Review |

| Publikationen zur Wirksamkeit von Resistenzbestimmungen | | | | | |
|---|---|--|---|--|---|
| Quelle | Publikationstyp | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Kommentar |
| Aizawa et al. 1999 | Correspondence; Journal Article; Studie | Evaluation des effektivsten Zeitpunkts für den Einsatz von Resistenzbestimmungen in der klinischen Praxis | Genotypisierung: Direkte Sequenzieretechnik nach 3, 6, 9 Monaten Therapie und Kontrolle der Viruslast (VL) | Genotypische Testergebnisse nach 3 Monaten Therapie präzisieren virologisches Therapieversagen nach 9 Monaten. Test geeignet zur Vorhersage der Progression bei naiven Patienten, wenn VL nach 3 Monaten Therapie gleichbleibend bei 10^3 /ml ist. | Keine randomisierte Studie |
| Durant et al. 1999 | Journal Article; RCT | Virologische und immunologische Wirksamkeit des Einsatzes genotypischer Resistenztests im Therapiemanagement. | Prospektive, offene, randomisierte, kontrollierte Studie bei HIV-infizierten Patienten mit Resistenztest-basierter Therapieumstellung nach Therapieversagen. Genotypisierung: Direkte Sequenzanalyse RT und P. Messung der Viruslaständerung nach 3, 6 Monaten. | Signifikanter Unterschied in der Viruslaständerung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach 3 Monaten VL-Differenz $0,58 \log$ ($0,14-1,02$), $p=0,01$. Nach 6 Monaten VL-Differenz $0,48 \log$ ($0,01-0,97$) $p=0,05$. VL-Abfall >200 Kopien/ml nach 3 Monaten in 29% vs. 14% bei Kontrollen ($p=0,017$); nach 6 Monaten 32% vs. 14% ($p=0,067?$). | Sehr breites Konfidenzintervall. Nach 6 Monaten nur knapp signifikante Differenz. Längere Zeitdauer der Studie notwendig. |
| Hewitt et al. 1998 | Abstract; Studie | Untersuchung der Notwendigkeit des Einsatzes genotypischer Resistenzbestimmung bei Patienten mit Therapieversagen unter Protease-Inhibitor-basierender Therapie. | Genotypisierung und Untersuchung auf Veränderung der Viruslast nach Umstellung der Therapie basierend auf Resistenzmuster. | Nach 4 Wochen zeigten 42% einen VL-Abfall um 1 log, 58% nicht. 85% der Responder und 47% der Non-Responder wechselten den PI. Kenntnis des HIV-Genotyps, PI-Konzentration im Serum, Compliance und Viruslaständerung kann zu erfolgreichem virologischem Antwort auf HAART beitragen. | Beobachtungsstudie Geringe Zeitdauer. |
| Moyle et al. 1999 | Abstract; Klinische Studie | Prädiktion des Genotyps für das virologische Outcome von Salvage-Therapien bei ART-erfahrenen HIV-infizierten Patienten. | Genotypische Resistenzbestimmungen bei Patienten mit viral rebound. Umstellung der Therapie basierend auf Resistenzmuster. Logistische Regression zur Erfassung der Faktoren, die mit Therapieerfolg assoziiert sind. | Nach 14 Wochen VL-Reduktion um $1,6 \log$ ($-1,42-3,6$), CD4-Anstieg um $29/\text{mm}^3$. 62% Responder (< 50 HIV-RNA/ml oder $> 1 \log$ VL-Reduktion). Assoziierte Faktoren: hohe CD4-Zahl, keine primären RT-Mutationen (Y181C, K103N). | England: übertragbar |
| Newton et al. 1998 | Abstract; RCT | Untersuchung des klinischen Einsatzes von GART (genotypic analyses for resistance testing) in Patienten mit Therapieversagen | 32 Patienten mit Therapieversagen wurden basierend auf ihr genotypisches Resistenzmuster therapeutisch umgestellt. Die Veränderung der Viruslast nach 6 Monaten Therapie wurde gemessen. | Signifikanter Abfall der Viruslast um $0,85 \log$ ($0,077-1,274$) nach 6 Monaten ($p=0,028$). Je höher die Anzahl an Resistenzassoziierte Mutationen war, desto geringer war der VL-Abfall ($r = (-0,46)-(-0,06)$) ($p=0,011$). | Breites Konfidenzintervall. |
| Plettenberg et al. 1999 | Abstract; Studie | Sind die Ergebnisse der genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmung für den klinischen Alltag relevant? | Mehrfach vorbehandelte Patienten mit ansteigender Viruslast wurden entsprechend ihrer genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmung in der Therapie umgestellt. Veränderungen der VL und CD4-Zellzahl wurden bestimmt. | Bei 16% der Patienten, die auf ART umgestellt wurden, auf die keine Resistenz ermittelt wurde, zeigten einen Abfall der VL um 1 log. 26% der Patienten, bei denen eine Umstellung auf ART mit zumindest einem Medikament, für das weiterhin eine Resistenz bestand, erfolgte, zeigten einen Abfall der VL um 1 log. Eine Umstellung war virologisch in den meisten Fällen nicht erfolgreich. | Keine Angabe der Zeitdauer der Studie. |

| Quelle | Publikationstyp | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Kommentar |
|--|-------------------------------------|--|---|---|-----------------------------|
| Schneider et al. 1998 | Abstract, Studie | Evaluation, ob eine ZDV-Resistenzmutation detektiert mit LiPA eine phänotypische Resistenz prädiziert. | Genotypische (LiPA) und phänotypische Resistenzbestimmung von Blut-Proben. Surrogatmarker VL, p24 und CD4-Zellzahl wurden untersucht. | Insgesamt wurden 18/71 phänotypische Resistenzen ermittelt und in 18 Proben Mutationen in den Kodons 41, 20, 70, 26 und 215 festgestellt. Mutationen in Kodon 41, 70 und 215 in der gleichen Probe präzieren mit einem Vorhersagewert von 80% eine ZDV-Resistenz. | Keine randomisierte Studie |
| Stuyver et al. 1999 | Abstract, Studie | Untersuchung des prädiktiven Werts von 12-14 Schlüssel-Mutationen für ein klinisches Therapieversagen. | Zwei Methoden: 1) Vergleich genotypischer und phänotypischer Resistenzdaten einer Datenbank, 2) Testung von Plasmaproben von HIV-infizierten Patienten mit Therapieversagen. | 1) Positiver Prädiktionswert (PPV) für AZT (Y215F) 96,7%, zusätzliche Mutationen in Kodon 41, 70, 219 bringen keinen besseren PPV (95,0%). Für die therapeutische Entscheidung wurde basierend auf diese Datenlage ein PPV von 95,1% erreicht 2) unterstützt Ergebnisse in Methode 1. | Keine randomisierte Studie. |
| Thompson et al. 1998 | Abstract, Studie | Untersuchung von Viruslast und CD4-Outcome nach GART-assistierter Therapie-Management. | 24 Patienten wurden 5 Monate lang nach GART-assistierter Therapieeinstellung auf Änderung in der VL und CD4-Zellzahl untersucht. | Keine signifikante Änderung in der VL und CD4-Zellzahl nach GART-assistierter Therapie-Einstellung. GART ist eventuell effizienter bei (besonders mit Protease Inhibitoren) weniger vortherapierten Patienten. | Keine randomisierte Studie |
| Walmsley et al. 1999 | Abstract, Studie | Kann der Baseline Genotyp das Ansprechen auf eine Salvage-Therapie mit Nelfinavir prädizieren. | 56 HIV-infizierte Patienten wurden auf Salvage-Therapie mit Nelfinavir umgestellt. Resistenzbestimmung mit direkter Sequenzanalyse. Response-Rate wurde mit Mutationsanzahl verglichen. | Alle Patienten ohne Mutation waren Responder. Anzahl der Responder unter den Patienten mit 1, 2 oder 3 Mutationen war 8/11, 5/10, 1/3. Patienten mit 0-1 Mutation hatten eine erhöhte Responderate (p=0,056). | Keine randomisierte Studie |
| Publikationen zur Vergleichbarkeit von verschiedenen Resistenzbestimmungsmethoden | | | | | |
| Demeter et al. 1998 | Journal Article; Validierungsstudie | Vergleichbarkeit der Ergebnisse der DNA-Sequenz-Analyse zur Ermittlung von RT-Mutationen von mehreren Laboratorien | Genotypisierung: Direkte Sequenzierung verblindeter Proben. Laborspezifische Sequenziermethoden. | Übereinstimmung > 99% bei Nucleotid-Positionen in Labor-Isolaten. Diskrepanz bei klinischen Isolaten 0,29% (0,25-0,32%). Keine Übereinstimmung bei Kodon 41. Intralabor-Variabilität 0-1,48%. | |
| Descamps et al. 1998 | Journal Article; Validierungsstudie | Vergleich des Line Probe Assays (LiPA) mit Sequenzanalyse. | Genotypisierung: Resistenzuntersuchung von Plasmaproben therapierter Patienten mit LiPA und direkter Sequenzanalyse. | Übereinstimmung je nach Kodon 83-98%. Geringe Diskrepanzen in 8,6% der Fälle. Nicht interpretierbare Ergebnisse in 8,5%, besonders betroffen Kodon 41 (19%) und Kodons 69, 70 (14%). LiPA ist valider genotypischer Test zur Detektion von RT-Mutationen. | |
| Edelstein et al. 1998 | Journal Article; Validierungsstudie | Oligonucleotid Ligation Assay (OLA) zur Detektion von Mutationen im pol Gen, die mit Resistenz gegen Zidovudin, Didanosin und Lamivudin assoziiert sind. | Genotypisierung. OLA im Vergleich mit direkter Sequenzanalyse. | Sensitivität von 97,9% bei 5-12% Mutanten/Wildtyp-Mix. Vorteile gegenüber der direkten Sequenzierung: klares Outcome, schnell und einfach, höhere Sensitivität. 97,9% Spezifität. Fehlerhafte Ergebnisse 2,1%. | |
| Fontaine et al. 1998 | Journal Article; Studie | Häufigkeit des Vorkommens von Resistenzassoziierte Mutationen der Reverse Transkriptase in therapienaiven HIV-infizierten Patienten. | Retrospektive Studie: Genotypisierung mit LiPA von 135 geforenen Plasmaproben von 1992-1997 HIV-infizierter therapienaiver Patienten | 71 % interpretierbare Ergebnisse. Fehlerhafte Ergebnisse zu 15% bei Kodon 41 und 7,4-8,9% für andere Kodons. Höhere Sensitivität (2-4% Mut/Wildtyp) als andere genotypische Methoden. Schnelle, einfache Methode zur Genotypisierung. | |

| Quelle | Publikationstyp | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Kommentar |
|------------------------------|-------------------------------------|--|--|--|-----------|
| Hertogs et al. 1998 | Journal Article; Validierungsstudie | Beschreibung eines rekombinanten Resistenztests zur simultanen Detektion von phänotypischen Resistenzen gegen RT- und P-Inhibitoren. | Vergleich der Analyseergebnisse mit genotypischer direkter Sequenzanalyse und mit culture-base phänotypischen Test. | Testdauer 8-10 Tage. Gute Reproduzierbarkeit. Korrelation mit culture-based phänotypischen Test gut (n=43, r=0,8, p<0,00001). | |
| Puchhammer-Stöckl et al.1999 | Journal Article; Validierungsstudie | Vergleich des LiPA mit der direkten Sequenzanalyse. | 80 Serum-Proben HIV-infizierter Patienten wurden parallel mit LiPA und direkter Sequenzanalyse auf Resistenzenmutationen untersucht. | Interpretierbare Ergebnisse zu 90-95% je nach Kodon. Kodon 41 hatte nur 75% Detektionsrate, keine reliablen Ergebnisse in Routineuntersuchungen. Gute Korrelation mit Sequenzanalyse gut, aber 40% nicht interpretierbare Ergebnisse in einem oder mehreren Kodons. LiPA kann die Notwendigkeit einer Sequenzanalyse zur Detektion von Resistenten HIV-Stämmen nicht ersetzen. | |
| Schmit et al. 1998 | Journal Article; Validierungsstudie | Vergleich von LiPA mit selektiver PCR (ARMS) und direkter solid phase Sequenzanalyse | 50 Plasma-Proben wurden parallel mit LiPA, ARMs und direkter Sequenzanalyse auf Resistenzassoziierte Mutationen für RT untersucht. | LiPA lieferte zu 80-96% interpretierbare Ergebnisse. Übereinstimmung mit direkter Sequenzanalyse in 73,7-100%. Kodon 41 hatte geringste Übereinstimmung. ARMS hatte eine Fehlerrate von 14%. Übereinstimmung mit direkter Sequenzanalyse zu 83,3%. | |
| Shafer et al. 1996 | Journal Article; Validierungsstudie | Interlabor-Vergleich von direkter Sequenzanalyse und Ligase Detection Reaction (LDR). | 41 verschiedene Proben wurden von 6 Laboren auf Resistenzassoziierte Mutationen untersucht. | Reproduzierbarkeit 87%-100%. 78% richtige Ergebnisse bei HIV-RT Mixturen und 91% korrekte Ergebnisse bei Wildtyp-Proben. Sensitivität bei 30%, 6%, 0,6% Mut/WT-Mix 96%, 62%, 29%. | |
| Tedder et al. 1998 | Journal Article; Validierungsstudie | Vergleich von culture-based und non-culture based Methoden zur Bestimmung von Resistenzen gegen ZDV. | Culture-based phänotypische und non-culture-base genotypische (point mutation assay) Resistenzbestimmung in Proben von HIV-infizierten Patienten, die eine ZDV-Monotherapie erhielten. | Spearman-Korrelation für phänotypische und genotypische Resistenz: 0,59-0,85 je nach Kodon. Korrelation am höchsten bei allen Mutationen zusammen in einer Probe. Assoziation zwischen genotypischem und phänotypischen Test hoch. Mit zunehmender Therapiezeit nahm die Resistenzentwicklung zu. | |
| Vazquez-Rosales et al. 1999 | Journal Article; Validierungsstudie | Non-culture-based phänotypischer Test zur schnellen Detektion von Resistenzen gegen Nevirapin. | Validierung und Vergleich mit genotypischer Resistenzbestimmung. Direkte Analyse der Sensitivität von Plasma-RT auf Nevirapin. | Korrelation mit IC50-Werten aus konventionellen culture-based phänotypischen Test (r ² =0,95, p<0,001). Korrelation zwischen phänotypischer Resistenz und genotypisch detektierten Resistenzmutation Y181C. Zeitdauer 1-2 Tage. Kein Selection bias durch Virusisolation in Kultur. | |
| Wichers et al. 1996 | Journal Article; Validierungsstudie | Phänotypisches Testen versus direkte Sequenzanalyse zur Resistenzbestimmung. | 21 Proben wurden parallel im phänotypischen Test und mit direkter Sequenzanalyse auf Resistenzen gegen AZT untersucht. | Gute Korrelation zwischen phänotypischen und genotypischen Test: keine Mutationen bei Proben ohne phänotypischer Resistenz und in Proben von AZT-naiven Patienten. Keine Korrelation zwischen der Anzahl der Mutationen und der Stärke der Resistenz nachweisbar. | |

| Quelle | Publikationstyp | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Kommentar |
|----------------------|------------------------------|--|---|---|---|
| Briones et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Untersuchung von Mutationen im Proteasegen mit einem neuen Hybridisierungstest (LiPA HIV-1 PI). | 143 Plasmaproben von Patienten unter ART mit einem PI wurden mit LiPA HIV-1 PI analysiert. 25 Proben mit PI-Mutationen wurden zum Vergleich über Sequenzanalyse genotypisiert. | 31,5% Resistenzassoziierte Mutationen für PI. Mutationen erschienen 6 Monate nach Therapie und korrelieren mit geringerer Sensitivität auf IDV, RTV, SQV. Kodon 82 81%, 84 54%, 54 27%, 46 12%, 48 5%, 30 0%, 50 0%. Fehlerrate 8,4%. 92% Konkordanz mit Sequenzanalyse. | |
| Clarke et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Vergleichbarkeit des LiPA zur Detektion von genotypischen Resistenzassoziierte Mutationen im RT-Gen mit dem Point Mutation Assay (PMA) | Plasmaproben von HIV-infizierten Patienten unter Therapie mit 4 RTI wurden mit LiPA HIV-1 RT und PMA auf Mutationen im RT-Gen at baseline, nach 32, 64 Wochen Therapie untersucht. | Korrekte Analyse 97,8% LiPA, 96,1% PMA. Differenzen 1,9%. | |
| Harris et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Validierung des genotypischen Hybridisierungstests Affymetrix GeneChip HIV PRT 440 mit der Dideoxy Sequenzierungsmethode Visible Genetics TrueGene™ HIV. | HIV-RT-Gen von 68 Plasmaproben HIV-infizierter Patienten aus Studien in Afrika, USA und Europa wurden mit beiden Methoden analysiert. | Konkordanz 94,2%. Bessere Konkordanz für Subtyp B (97,4%) als für Subtyp C (93,1%). Differenzen in der Konsensus-Sequenz hierfür überwiegend verantwortlich. | |
| Harzic et al. 1998 | Abstract; Validierungsstudie | Entwicklung eines Hybridisierungstests zur Detektion von Mutationen in den Kodons 184 und 215 der RT. | Analyse von wWildtyp und mutierten Proben und Vergleich mit Ergebnissen der direkten Sequenzanalyse. | 100% Spezifität. Höhere Sensitivität als direkte Sequenzanalyse (12,5% Mut/WT). Bei Mut/WT-Mix keine Übereinstimmung mit Sequenzanalyse bei 4/10 Proben. | |
| Haubrich et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Reproduzierbarkeit des phänotypischen Tests ViroLogic PhenoSense™ HIV in der klinischen Praxis. | Zwei Testungen im Abstand von 30 Tagen an 39 Patienten unter gleichbleibender ART. Resistenz definiert als FC >2,5-fach höherer IC ₅₀ -Wert vs. Sensitive Kontrolle. Diskordanz definiert wenn 1) FC eines Tests > 2,5 und des anderen < 2,5; 2) der höhere FC > 100% höher liegt als der niedrigere FC und beide nicht < 2,5-fach liegen. | Proportion FC > 2,5-fach 18% (SQV) bis 63% (NFV) für PI; 3% (ddl) bis 87% (3TC) für NRTI; 13% (NVP) bis 16% (DLV) für NNRTI. Diskordanz 1) insgesamt 8% 9% für NRTI, 3% für NNRTI, 8% für PI; 2) 5% für NRTI, 3% für NNRTI, 6% für PI. Geschätzte Reliabilität (Kappa-Statistik) für PI 0,78 (NFV) – 1,0 (RTV) p<0,0001; NRTI 0,65 (ABC) – 1,0 (d4T, ddl) p<0,0003; für NNRTI 0,88 (alle) p<0,0001. | Ist der Abstand von 30 Tagen zu groß? Kann sich die Resistenz bereits drastisch erhöht haben? |
| Hellmann et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Validierung des phänotypischen Tests PhenoSense™ HIV; Determination von Genauigkeit, Präzision, Sensitivität, Spezifität. | 1500 Plasma-, Serum oder Virus-Proben mit dem phänotypischen Test auf Sensitivität für 12-15 antiretrovirale Substanzen vs. Sensitive Kontrolle getestet. | Test dauert 8-10 Tage. Sensitivität > 90% bei einer VL von 500 HIV-RNA Kopien/ml. Testvariabilität < 2,5-fach (interassay, interoperator). Minore HIV-Varianten werden bei einer Konzentration von 10-20% im WT/Mut-Mix detektiert. HIV-Subgruppen A-F können getestet werden. Spezifität: keine Falsch-Positiven Ergebnisse unter HIV-Negativen Proben. | |
| Heneine et al. 1998 | Abstract; Validierungsstudie | Phänotypische Bestimmung von Resistenzen gegen Lamivudin (3TC) und Nevirapin (NVP). | Schneller non-culture based Sensitivitätstest. Vergleich mit genotypischer Resistenzbestimmung: Direkte Sequenzanalyse. | Gute Übereinstimmung mit Sequenzanalyse. 18/30 Proben zeigten phänotypische Resistenz gegen 3TC, davon hatten 16/18 Mutationen. 7/30 zeigten Resistenz gegen NVP, davon hatten 7/7 Mutationen. Dauer 1-2 Tage. | |

| Quelle | Publikationstyp | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Kommentar |
|-------------------------|------------------------------|--|---|---|-----------|
| Schuurman et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Zweite weltweite Evaluation der Qualität genotypischer Resistenztestung (ENVA2-Panel). | Qualität der genotypischen Sequenzierung in 60 erfahrenen Genotypisierungslaboratorien wurde evaluiert. 5 verblindete Plasmaproben mit unterschiedlichen Anteilen zweier HIV-Stämme, einer mit RT-Mutationen und der andere mit P-Mutationen. | Wildtyp-Kodons überwiegend korrekt analysiert (RT: 100%, P: 94%). 100% Mutanten-Proben zu 66% für RT und 71% für PI-Mutationen korrekt analysiert. 1:1 WT/Mut-Mix wurde in 49% für PI und 37% für RT-Genmutationen korrekt analysiert. | |
| Tamalet et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Vergleich der Ergebnisse genotypischer Resistenztestung mit LiPA und direkter Sequenzanalyse. | 63 Plasma-Proben von HIV-infizierten Patienten unter Therapie wurden parallel mit LiPA und direkter Sequenzanalyse auf Resistenzen der RT untersucht. | Nicht interpretierbare Ergebnisse mit LiPA in 15, 30, 41% für Kodon 184, 215, 41. Übereinstimmung mit direkter Sequenzanalyse zwischen 52% (Kodon 41, 215) und 85% (Kodon 70). LiPA kann nicht als alternative Methode zur direkten Sequenzanalyse angesehen werden. | |
| Vingerhoets et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von genotypischen und phänotypischen Resistenztestungen unter EN45001 und CLIA Akkreditierungslabels. | Evaluation der genotypischen und phänotypischen Tests nach Kriterien europäischer und amerikanischer Laborverordnungen. | Konkordanz zwischen genotypischen und phänotypischen Ergebnissen 98,1% Interassay Reproduzierbarkeit gemessen als Variabilität: genotypisch 0,30 ± 0,19% in Nukleotidsequenz, 0,14 ± 0,11% Aminosäurenlevel; phänotypisch 1,2-2,5 fache IC ₅₀ . Reliable Ergebnisse. | |
| Wilson et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Vergleich dreier genotypischer Tests: 1) Sequenzierung, 2) HIV GeneChip™, 3) LiPA HIV-RT™. | Proben von 4 therapienaiven Patienten und 8 unter Ersttherapie (3-Fach) wurden mit den drei genotypischen Methoden getestet. | Naive: 1) und 2) detektierten Wildtyp. 1) detektierte A71AV, V771 in 2 pts, 2) V771 und L101, 3) K70R in 2 Pts. Art-Gruppe: 1) und 2) 73% Konkordanz in P, 84% in RT-Genmutationen. 1) und 3) hatten 81% Konkordanz. Diskrepanzen nur in den Sekundärmutationen. | |

Ausgeschlossene Publikationen

| Quelle | Publikationstyp | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Kommentar |
|----------------------|---------------------|--|---|--|---|
| Deeks & Abraham 1997 | Commentary | Keine | Übersicht und Kommentar zu Resistenztest. | Übersicht und Kommentar zu Resistenztest. | Kommentar ohne nützliche Daten. |
| Stephenson 1999 | Perspective Comment | Keine | Keine | Kurzdarstellung der Resistenztests und der Perspektive, diese in die klinische Praxis einzubeziehen. | Keine Daten. Nur Kommentar. |
| Evans et al. 1998 | Abstract | Report neuer LiPA-Applikationen in der Klinik. | Wiedergabe neuester Ergebnisse aus Studien. | Auflistung von Ergebnis-Highlights aus Untersuchungen von 9 Retrovirologie-Laboratorien zum genotypischen LiPA-Test. | Keine Daten. Keine Diskussion der Ergebnisse. |

| Quelle | Publikationstyp | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Kommentar |
|----------------------|------------------------------|--|---|--|--|
| Evans et al. 1998 | Abstract | Vergleich der genotypischen Tests LIPA und direkte Sequenzanalyse. | 598 klinische Proben von HIV-infizierten Patienten aus 5 europäischen, einem amerikanischen und einem australischen Center wurden parallel mit beiden Methoden auf Resistenzassoziierte Mutationen der RT untersucht. | > 99% Übereinstimmung der Testergebnisse. Diskrepanz wird auf höhere Sensitivität von LIPA zurückgeführt. Es wird geschlossen, dass LIPA sehr gut zur Genotypisierung geeignet, einfach zu handhaben und leicht zu interpretieren ist. | Keine weiteren statistischen Daten angegeben. Keine Angabe über konspezifische Testergebnisse. |
| Gehring et al. 1999 | Abstract | Untersuchung von Proben HIV-infizierter Patienten, die eine PI-Resistenz entwickelt und die Therapie geändert haben, mit einem neuen phänotypischen Test auf PI-Resistenz. | Retrospektive, verblindete Studie. Untersuchung mit einem phänotypischen Testsystem für PI-Resistenz basierend auf rekombinante Expression der Patienten HIV-1-Protease-Population. | In einigen Fällen konnte eine Korrelation zwischen klinischer und phänotypischer Resistenz gezeigt werden. Mit diesem Test kann innerhalb kurzer Zeit eine PI-Resistenz detektiert werden. | Keine Darstellung der Methodik. Keine Daten. |
| Lee et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Genotypischer Resistenztest: Evaluation der In-Haus-Prozedur mit der von Visible Genetics TruGene™ HIV1-Assay. | 11 randomisiert selektierte klinische Proben wurden getestet. In-Haus Prozedur: RNA-Extraktion mit spin columns, RT-PCR (Protease+240 Kodons von RT-Gen), nested PCR der Gene, Sequenzierung und Analyse mit ALFexpress Sequenzierer. | Testdauer 1,5 Tage Visible Genetics TruGene™ HIV1-Assay und 4 Tage für eigene Prozedur. 97,3% korrekte Ergebnisse. Gute Korrelation zwischen den Methoden. | Übertragbarkeit fraglich. |
| Loveday et al. 1998 | Abstract | Beschreibung von Labor- und Klinikanforderungen, Problemen, klinische Daten und Kostenbenefits einer Londoner Klinik nach Etablieren und Validieren eines Resistenztests. | Resistenzassoziierte Mutationen wurden mit dem Point Mutation Assay detektiert. Therapie-naive und Therapie-erfahrene Patienten wurden untersucht. Therapien wurden basierend auf diesen Ergebnissen zusammengestellt. | Über den Patienten mit virologischem Therapieversagen wurden Resistenzassoziierte Mutationen für AZT, 3TC zu 82%, 70% und AZT/3TC-Multiresistenzmutationen zu 50% festgestellt. Alle Patienten hatten PI-Resistenzassoziierte Mutationen und 25% hatten > 5 Mutationen. | Keine näheren Angaben zu Labor- und Klinikanforderungen und Kostenbenefits. |
| Morrondo et al. 1998 | Abstract | LIPA-Evaluation von Wildtyp-Mutanten-Mix-Proben zur Beobachtung der Evolution von Resistenzmutationen. | Genotypische Resistenzbestimmungen wurden mit LIPA gemacht. Von einem Patienten wurden im zeitlichen Abstand mehrere Resistenztest gemacht, um die Evolution von Mutationen sichtbar zu machen. | In 51 von 80 Patienten wurden Resistenzen festgestellt. Resistenzassoziierte Mutationen für ZDV wurden in 60%, für ZDV+3TC in 3,8 % ermittelt. 78,4% enthielten eine Wildtyp-Mutanten-Mixtur. In 4,2% konnte das Verschwinden der Codon70-Mutation und das Wiederauftreten des Wildtyps festgestellt werden. | Keine Angaben über Patienten und Therapie-schemata, Zeitdauer. Keine Angaben zum LIPA-Assay. |
| Nelson et al. 1994 | Abstract | Detektion von RT-Kodon 215 Mutationen mit ARMS (Amplification-Refractory-to-Mutation-Assay). Korrelation mit klinischem Outcome. | Resistenzanalyse mit ARMS. Patienten in AZT-resistent oder AZT-sensitiv gruppiert. Unterschiede in der Prävalenz von Kodon 215-Mutationen in den Gruppen wurden untersucht. | 82% Kodon 215-Mutationen in der Gruppe der AZT-Resistenten, 20% in der Gruppe der AZT-Sensitiven. | Keine Daten zur proportionalen Verteilung in den Gruppen, keine statistische Daten zur Korrelation mit klinischer Resistenz. |
| Pauwels et al. 1998 | Abstract | Ermittlung des Abacavir-Sensitivitätsprofil (Antivirogramm) in Abacavir-naiven Patienten. | Resistenz auf Abacavir und andere NRTIs wurden phänotypisch im Antivirogramm ermittelt. 7 verschiedene Konzentrationen der Substanzen wurden getestet und die IC50 bestimmt. | Alle Isolate, die auf D4T oder DDI resistent waren, waren Abacavir-sensitiv. Isolate mit D4T+DDI-Resistenz und Resistenz gegen 1 bis 3 andere NRTIs waren weniger sensitiv für Abacavir. Test ist nützlich zur Prädiktion der Antwort auf eine Abacavir-Therapie. | Keine Daten. |

| Quelle | Publikationstyp | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Kommentar |
|----------------------|------------------------------|---|---|---|--|
| Qari et al. 1999 | Abstract | Ermittlung von Multidrug-Resistenzen gegen NRTIs mit einem schnellen non-culture-based phänotypischen Test. | Test basiert auf Sensitivität von Plasma HIV-1 Reverse Transkriptase auf AZT-TP als Marker für die Multiresistenz. | AZT-Resistenzassoziierte Mutationen können mit diesem Test nicht gemessen werden. Der Test differenziert zwischen 20 Wildtyp Proben und 6 Multiresistenz-Proben. Einfach zu handhaben und schnell. | Keine Daten. |
| Race et al. 1999 | Abstract | Um die Ermittlung des Resistenzprofils für Protease Phänotypen in der klinischen Praxis einsetzen zu können, wurden Proben von Patienten mit Therapieversagen bei zumindest einem PI im Therapie-schemata untersucht. | 108 Proben von Patienten mit Therapieversagen und zumindest einem Protease-Inhibitor im Therapie-schemata wurden phänotypisch mit einem rekombinanten Assay auf Resistenzen untersucht. Die IC90 wurde ermittelt. | Für alle PI wurde eine Resistenz ermittelt. 84% der Proben trugen zumindest für einen PI eine Resistenz. Kreuzresistenzen zu allen 4 Protease-Inhibitoren wurden in 52% der Proben festgestellt. 65% der IDV-Resistenzen hatten eine Kreuzresistenz zu SQV und 34% der IDV-Resistenzen waren kreuzresistent zu APV. | Keine Angaben zum Test. |
| Schapiro 1999 | Abstract | Resistenz und Kreuzresistenz mit Protease Inhibitoren. | Kommentar. | Kommentar zu PI-Resistenzentwicklung und den Resistenztests als mögliches Instrumentarium, Therapieversagen aufgrund von Resistenzen aufzudecken und im Therapiemanagement zu helfen. | Persönlicher Kommentar ohne Daten. |
| Schmuck et al. 1999 | Abstract; Studie | Evaluation des prädiktiven Werts genotypischer Resistenzbestimmung bei Patienten mit einer VL zwischen 2,3 und 4 log/ml nach 6 Monaten ART für einen Wiederanstieg der VL nach 12 Monaten. | Plasma-Proben von initial therapienaiven HIV-infizierten Patienten unter ART wurden at baseline und nach 6 Monaten Therapie über Sequenzanalyse genotypisiert. VL-Monitoring. | Keine Resistenzassoziierte Mutationen bei Baseline. RT-Mutationen nach 6 Monaten in 64% Patienten. VL-Anstieg > 0,5 log nach 12 Monaten bei 11/28 Patienten. Keine signifikante Korrelation zwischen VL-Anstieg und Mutationen nach 6 Monaten Therapie. | Kleine Fallzahl n=28. Compliance ? |
| Sheridan et al. 1998 | Abstract | Untersuchung der Fähigkeit, mit LIPA einen Anstieg in der Proportion resistenter HIViren mit einem Anstieg der Viruslast korrelieren zu können. | Plasma-Proben von 19 Patienten wurden mit LIPA auf Resistenzassoziierte Mutationen und parallel auf Viruslast (VL) hin untersucht. | Ergebnisse zeigten Korrelation zwischen ansteigenden VL-Werten und das Auftreten von resistenzassoziierten Mutationen gegen AZT. Signalintensität in LIPA kann zur semiquantitativen Ermittlung der Wildtyp-Mutanten-Proportion herangezogen werden. | Keine Daten. |
| Snyder et al. 1999 | Abstract; Validierungsstudie | Validierung eines neuen, schnellen rekombinanten phänotypischen Tests. | Neuer rekombinanter phänotypischer Test mit integrierter Strategie zur simultanen Detektion genotypischen und phänotypischen Resistenzdaten und neue kombinierte rekombinante Virus Titration / phänotypische Analyse mit antiretroviralen Substanzen zur Kontrolle des Test-Standards. Validierung mit herkömmlichen genotypischen und phänotypischen Tests. | Über 90% Konkordanz zwischen den Tests. Dauer des Test weniger als 3 Wochen. | Keine Informationen und Daten zur Validierung. |

| Quelle | Publikationstyp | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Kommentar |
|---------------------|-------------------------|--|---|---|---|
| Tisdale et al. 1998 | Abstract | Resistenzanalyse während einer klinischen Studie mit PI Amprenavir. | Keine Angabe | Unter PI-naiven Patienten wurden in vitro 66% Mutation I50V assoziiert mit phänotypischer Resistenz gegen APV ermittelt und klinisch 33% mit Mutation I54V/L ermittelt. Bei PI-erfahrenen Patienten wurden viele Mutationen, aber nicht I50V ermittelt. 72-84% Kreuzresistenzen wurden festgestellt, davon waren 55% jedoch APV-sensitiv. | Keine Angaben über Resistenztests. |
| Wegner et al. 1999 | Abstract | Resistenzanalyse von HIV-Subtypen A-F: Vergleich der genotypischen Resistenztests ABI und Affymetrix HIV-PRT. | 9 Isolate der Subtypen A-F wurden mit ABI373 sequenziert und parallel mit dem Genechip-Assay Affymetrix untersucht. | Affymetrix zeigte zweideutige Ergebnisse im Mittel in 3,7 Positionen in der Protease (range 1-7) und von 3,3 Positionen in der Reversen Transkriptase. Inkorrekte Angaben wurden im Mittel in 9,7 (range 4-14) Positionen in P und in 6,8 (range 1-16) Positionen in RT gemacht. Zweideutige oder inkorrekte Angaben zu resistenzassoziierten Mutationen in Kodon 70 und 210. | Keine statistische Korrelation mit ABI. |
| Zell et al. 1998 | Abstract | Untersuchung der Nützlichkeit des Einsatzes genotypischer Resistenztests als Hilfe für den Kliniker zur Therapieauswahl. | 6 Klinikern wurde das Medikamentenprofil, ARV-Geschichte, Viruslast-Daten und CD4-Zellzahl von Patienten zur Verfügung gestellt, um das Resistenzmuster des Patienten zu präzisieren und hieraus eine neue erfolgversprechende Therapie-Kombination zusammenzustellen. Genotypisches Resistenzmuster wurde dann hinzugezogen. | Entscheidung der Kliniker war auch ohne Resistenzmuster zufriedenstellend. Genotypisierung kann dem Kliniker in seiner Entscheidung stärken, ist jedoch nicht erforderlich und mit höheren Kosten verbunden. | Keine statistische Auswertung. |
| Stuyver et al. 1997 | Journal Article, Studie | Entwicklung eines schnellen genotypischen Resistenztestverfahrens zur Detektion von RT-Gen-Mutationen. | Resistenzmutationsdetektion durch reverse Hybridisierung mit Line Probe Assay (LiPA). Bestimmung in Plasmaproben europäischer und amerikanischer HIV-infizierter Patienten. | Für jedes Kodon zwischen 82,4% und 100% valide Detektion der mutierten Varianten. 48 verschiedene Mutationen können detektiert werden. In Wildtyp-Mutanten-Mix ist der Test bei 4-8% Mutantenanteil sensitiv. | Keine Validierung mit Sequenzanalyse. |

Tabelle B. Ein- und ausgeschlossene Literatur zur Resistenzentwicklung

Eingeschlossene Publikationen

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|---|-----------|--|--|--|--|--|----------------------------------|
| Condra et al. 1995 | Journal Article | Subset einer Phase I Studie | | Zusammenhang zwischen phänotypischer Resistenz und Mutationen im PR-Gen bei Patienten unter Therapie mit Indinavir (experimenteller PI) sowie Kreuzresistenz zu anderen PI | Genotypische und phänotypische Analyse | Der HIV-Genotyp von fünf Patienten mit Indinavir Resistenz zeigt 5-6 Mutationen am PR-Gen und vermittelt phänotyp. Resistenz gegen 6 andere PIs | | Erster Bericht über in vivo Resistenz u. Kreuzresistenz gegen PI | BM2, BM6 |
| Condra et al. 1996 | Journal Article | Subset aus Teilnehmer an Indinavir-Trials | | Zusammenhang von phänotypischen Resistenz und genotypischen Veränderungen unter Therapie mit Indinavir | Phänotypische u. genotypische Analyse | Vielzahl von Mutationen am PR-Gen geht einher mit phänotyp. Resistenz; einzelne Mutationen oder Paare bewirken noch keine phänotyp. Resistenz. Kodon 46 und 82 war verändert in allen 29 resistenten Patienten | | Erster Bericht über mehrstufige Mutationsketten als Grundlagen von PI-Resistenzentwicklung | BM6, BM4 |
| D'Aquila 1995 | Journal Article | Subanalyse klinischer Studie | | Zusammenhang von ZDV-Mutation und Progression/Mortalität | Genotypische Analyse | In multivariater Analyse (Cox-Modell) sind ZDV-Resistenz-assoziierte Mutationen unabhängige, signifikante Prädiktoren für Progression/Mortalität in Mono- und Dual-Therapien | US-amerikanische Studie, jedoch standardisierte Übertragbarkeit vermutlich gegeben | - | AM13 BM5 BM6 BM7 BM8 |
| Erice et al. 1993 | Journal Article | Case Report | | | Genotypische u. phänotypische Analyse | Fallbericht einer Infektion mit primär ZDV-resistentem HIV durch Sexualkontakt mit einem unter ZDV-Therapie stehenden HIV-Positiven Patienten | Übertragbarkeit gegeben | Biolog. Bericht über prinzipielle Transmissionsfähigkeit multi-resistenter HIV. | |
| Fontaine et al. 1998 | Journal Article | Retrospective Study | Luxemburg | Resistenz-assoziierte Mutationen am RT-Gen bei therapie-naiven Patienten zwischen 1992 und 1997 | Genotypische Analyse | Ca. 10% Resistenz-assoziierte Mutationen gegen RTI o. NNRTI | Übertragbarkeit vermutlich gut | Anstieg seit 1992 beobachtet; nur 6 ausgewählte Ko-dons sequenziert | BM1 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|---|------------|--|---|--|--|--|---------------------------------|
| Gomez Cano et al. 1998 | Journal Article | Cross-sectional, teilweise retrospektive Studie | Spanien | Prävalenz Resistenz-assoziiierter Mutationen bei Therapie-Naiven sowie RTI-Behandelten | Genotypische Analyse | N=300, 150 therapie-Naive, davon 75 Plasmaproben aus 1993, 75 aus 1997; 150 RTI-Vorbehandelte Prävalenz Resistenz-assoziiierter Mutationen bei Naiven 12,7%, kein deutlicher Unterschied zwischen Proben aus 1993 und 1997. 96% Mutationen bei den vorbehandelten Patienten (> 1 Jahr RTI-Gabe). 2,7% Multi-Drug-Resistenz-Mutation (Kodon 151) | Spanische Population | - | BM1, BM2 |
| Hecht et al. 1998 | Journal Article | Fallbericht | USA | | | Kasustik sexueller Übertragung eines Multi-Drug-resistenten HIV-Stammes von einem mit ART behandelten HIV-Positiven | US Kasuistik | - | BM2 |
| Imrie et al. 1996 | Journal Article | Fallbericht | Australien | | | Kasustik sexueller Übertragung eines HIV-Stammes, der resistent gegen einen NRTI und einen NNRTI ist | Australische Kasuistik | - | BM2 |
| Japour et al. 1995 | Journal Article | Subgruppenanalyse einer RCT | USA | Prognostischer Wert zweier Resistenz-assoziiierter Mutationen gegen NRTI (Kodon 215 u. 41) | Genotypische und phänotypische Analyse zu Beginn des RCT, Follow-up zu klinischen Outcomes. | N=255, Patienten > 16 Wochen vorbehandelt mit ZDV 67% d. Pat. hatten mind. 1 der 2 Mutationen Kombination beider Mutation war signifikant assoziiert mit Progression und Mortalität (multivariat, kontrolliert für andere wichtige Progressionsaktoren) | US-amerikan. Studie, aber standardisierter RCT | - | AM14, AM4, AM10, AM12, BM2, BM8 |
| Kuritzkes et al. 1996 | Journal Article | Substudie eines RCT | USA | Resistenzentwicklung und Effekt auf Therapieerfolg bei ZDV/3TC-Therapie | Genotypische und phänotypische Analyse | Nach 12 Wochen 70% Prävalenz von Resistenz-assoziiierter Mutation (Kodon 184) gegen 3TC ZDV/3TC Kombination hatte deutlich stärkeren VL Abfall verglichen mit ZDV-Monotherapie trotz hoher Prävalenz von 3TC Resistenz; erklärbar durch Verhinderung der K70R Mutation (Resistenz-erzeugend gegen ZDV), die bei Monotherapierten in 44% d.F., bei Kombinationstherapierten nur in 9% der Fälle vorlag | US-Studie | Die Studie zeigt, dass Mutationen auch die Empfindlichkeit des Virus gegen Kombinations-therapie steigern kann und das Interaktionen von Mutationen schwer vorhersagbar sein können. | BM2, BM4, BM6 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------------|-----------------|-----------------------------|------------|--|--|--|-----------------|--|---|
| Lawrence et al 1999 | Journal Article | Prospektive Studie | | Ansprechen eines PI-haltigen Folgeregimes bei PI-vorbehandelten Patienten | Genotypische Analyse | Signifikante Assoziation von PI-Mutationen auf Ansprechen des 2. PI-haltigen Regimes | | Daten zu Mutations-vermittelter Cross-Resistance | AM14 BM2 BM4 |
| Leal et al. 1996 | Journal Article | Klinische Studie | Spanien | Untersuchung der Entwicklungsrate von Kodon 215-Mutation der RT und Baseline-Charakteristika, die mit Mutation assoziiert sind. | Klinisches, immunologisches und virologisches Monitoring von Patienten unter ZDV-Therapie. Endpoint war Auftreten der Kodon 215-Mutation. | 48% entwickelten Mutation 215. Kaplan-Meier-Probability für Wildtyp 0,82 (0,73-0,90) nach 24 W., 0,70 (0,60-0,80) nach 48W., 0,53 (0,41-0,66) nach 96 W. Assoziation mit CD4-Zahl und p24 at baseline. Cox-Proportional Hazard für p24 3,67 (1,75-7,70) p=0,0007 und CD4 2,89 (1,17-6,72) p=0,0073. | Ja | | B1, B4, BM3 |
| Leriche-Guerin et al. 1997 | Journal Article | Klinische Follow-Up-Studie | Frankreich | Korrelation zwischen antiretroviralen Resistenzmutationen, biologischen Parametern und klinischer Progression. | Klinisches, immunologisches und virologisches Monitoring von Patienten unter ZDV-Monotherapie. | Prävalenz: 31% Kodon 70, 1% 215, 22% 70+215, 17% 215+41, 16% 41+70+215. Mit zunehmender Mutationsanzahl nimmt CD4-Zahl ab, Anzahl AIDS-freier Patienten ab und HIV-RNA zu. Signifikante Korrelation zw. geringere CD4-Zahl at baseline und Mutationen und höhere HIV-RNA (p=0,0006), sowie Anzahl Mutationen und höhere HIV-RNA (p=0,001). Sign. Korrelation ADE oder Tod: HIV-RNA (p<0,0001), CD4 (p<0,0001), Mutation215 (p=0,0037 ADE; p=0,0014 Tod), Mutation 41 (p=0,0009 ADE; p=0,0006 Tod). Multivariat: Assoziation Mut. 215 mit ADE OR=1,8 p=0,0044, Tod OR=3,7 p=0,0849. | Ja. | Monotherapie. Keine RCT. | B2, B3, B6, BM2, BM8 (DM1, DM2) |
| Lorenzi et al. 1998 | Journal Article | Multicenter-Kohorten Studie | Schweiz | Prognostische Signifikanz von antiretroviralen Resistenzassoziierte Mutationen auf das virologische Outcome von Salvage-Therapien. | Genotypische Resistenzbestimmung bei Patienten, die nach Therapieversagen auf Salvage-Therapie mit Nelfinavir umgestellt wurden. Baseline Parameter und virologisches Outcome. | Baseline-Resistenz: 90% auf RT, 69% primäre P-Mut., 89% sekundäre P-Mut. 89% ZDV, 75% Lamivudin, 11% Zalcitabin, 2% Didanosin. Korrelation HIV-RNA mit PI-Resistenz at baseline r=0,62 p<0,001, mit RT-Resistenz at baseline r=0,27 p=0,004. Multivariat: Anzahl der RT- und P-Resistenzassoziierte Mutationen einzige Prädiktoren für virologisches Outcome. | Ja. | | B2, B3, B8, BM2, BM6 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------|---|---|---|-----------------|---------------------------|----------------------|
| Loveday et al. 1998 | Journal Article | Querschnittsstudie | England | Prävalenz multipler antiretroviraler Resistenzassoziierte Mutationen in naiven und therapierten Patienten in England. | Genotypische Resistenzbestimmung bei HIV-infizierten Patienten vor und während Therapie. | Resistenzprävalenz: in naiven Patienten (n=16) 50% Mut 211 (ZDV), 75% Mut 214 (Lamivudin), 37,5% 211+214, 0% 184+214+211; in therapierten Patienten (n=90) 72,2% 211, 95,5% 214, 70,0% 214+211, 40,0% 184+214+211. | Ja. | Ungleichverteilte Gruppen | B1, B2, B3, BM1, BM2 |
| Magiorkinis et al. 1999 | Journal Article | Querschnittsstudie | Griechenland | Quantifizierung der Prävalenz von Resistenzassoziierte Mutationen gegen NRTI und NNRTI in naiven Patienten. | Genotypisierung der HIV-RT ART-naiver HIV-infizierter Patienten. | Prävalenz: 5/17 (29%) RT-Mutationen, davon 4/17 (23%) gegen NNRTI und 1/17 multiple Resistenz auf ZDV und Lamivudin. | fraglich | Kleine Fallzahl | B1, B3, BM1 |
| Miller et al. 1998 | Journal Article | Querschnittsstudie | BRD | Assoziation zwischen Therapieerfolg unter ZDV+3TC und dem Level phänotypischer Resistenz gegen ZDV. | Genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung bei Patienten unter ZDV+3TC-Therapie. Immunologischer Status und Progression retrospektiv erfasst. | Keine signifikante Korrelation zw. Anzahl Mutationen und Stärke phänotypischer Resistenz. Assoziation zw. Resistenz und Therapie-Reponse: phänotyp. Rel. Odds=6,59 (2,63-16,6, p>0,001), genotyp. Rel. Odds=2,03 (1,37-3,01, p<0,001). Multivariat adjustiert: phänotyp. 6,00 (1,88-19,0, p=0,002), genotyp. 2,02 (1,21-3,35, p=0,006). Phänotypische Resistenz einzig unabhängige Prädiktor für Therapieversagen: 4,67 (1,09-19,9, p=0,04) | gut | | B2, B3, BM2 |
| Miller et al. 1998 | Journal Article | Querschnittsstudie, Kohorte | BRD | Prävalenz von Kreuzresistenzen gegen Zalcitabin, Didanosin, Stavudin, Abacavir in einer Kohorte Lamivudin-therapierter Patienten. | Quantifizierung phänotypischer Resistenz in Patienten unter ZDV+Lamivudin-Therapie. Genotypische Resistenzbestimmung bei Kreuzresistenz. | Lamivudinresistenz: 80% IC50>100µMol/l, 84% IC50>50µMol/l. Prävalenz Resistenz gegen: Zalcitab. 17,2%, Didanosin 9,0%, Stavudin 6,3%. Kreuzresistenz gegen: Zalcitabin 16,4%, Didanosin 2,7%, Stavudin 1,4%. Keine Korrelation zw. Kreuzresistenz und Genotyp. | gut | | B2, B3, BM2 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|----------------------------|----------|--|--|---|-----------------|-----------|----------------------|
| Molla et al. 1996 | Journal Article | Klinische Studie | USA | Genotypische und phänotypische Resistenz im Protease-Gen in Patienten unter Ritonavir-Monotherapie. Mechanismus des viral rebound unter suboptimaler Therapie. | Genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung bei Patienten mit unvollständiger HIV-Suppression oder viral rebound. | Mutation Kodon 82 assoziiert mit erstem Sensitivitätsverlust gegen Ritonavir. Geordnetes Muster der Resistenzentwicklung: zuerst Mutation 82. Zusätzliche Mutationen steigern phänotypische Resistenz. Inverse Korrelation zwischen in vivo-Resistenz Selektion und Plasma-Ritonavir-Konzentration ($R^2=0,58$). | Ja | | B2, B5 |
| Montaner et al. 1993 | Journal Article | Prospektive Kohortenstudie | Kanada | Entwicklungsrate der in vitro Resistenz gegen ZDV und ihre prognostischen Implikationen. | Phänotypische Resistenzbestimmung für ZDV und klinisches Monitoring. | Kaplan-Meier für kumulative Resistenzentwicklung in vitro 64% (41-78) in 180. W. Baseline CD4:CD8 Ratio negativ assoziiert mit Resistenzbildung ($p=0,10$) proportional hazard 0,44 (0,17-1,10). Kaplan-Meier für Progression auf 45,3% in 3,75 Jahren. RR=1,98 (1,36-2,89) für Progression bei Resistenzbildung. | Ja. | | B2, B3, B6, BM2, BM8 |
| Nielsen et al. 1996 | Journal Article | Klinische Studie | Dänemark | Untersuchung der Entwicklung von genotypischen Resistenzen gegen ZDV und ddl während 24-monatiger Mono- und monatlich alternierender Therapie. | Genotypische und phänotypische Resistenzuntersuchung. | Phänotypische Resistenz bei 82% in ZDV-Monotherapie, 73% in alternierender Therapie. Während ZDV-Monotherapie 67% Kodon 41, 83% 215, 67% 41+215 Mutationen; alternierend 75% 215, 75% 41, 75% 41+215, Ddl-Monotherapie. 60% Mutation Kodon 74. Schnellere Resistenzbildung bei SI-Phänotyp. | Ja. | | B1, B4, BM3 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|------------------------------|------------|---|---|--|-----------------|-----------|------------------|
| Picketty et al. 1999 | Journal Article | Offene klinische Studie | Frankreich | Effektivität einer Kombination aus 5 antiretroviralen Substanzen mit Ritonavir, Saquinavir und Efavirenz plus 2 NRTI in Patienten nach virologischem Versagen unter konventioneller Dreifachtherapie. | Virologisches und immunologisches Monitoring von Saquinavir- und Efavirenz-naiven, PI-erfahrenen HIV-infizierten Patienten. Genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung at baseline. | HIV-RNA-Reduktion in Anwesenheit phänotypischer SQV-Resistenz at baseline 0,91 log vs. 1,52 log für Sensitive. Größere Proportion Patienten mit HIV-RNA < 500/ml und < 50/ml in Abwesenheit von SQV-Resistenz: 84% vs. 50% (p=0,05) und 58% vs. 25% (p=0,06). Genotypische Resistenz nicht prädiktiv. Phänotypische Resistenz (IC50 > 10fach) 81% auf einen PI, 81% auf Indinavir, 59% Ritonavir, 56% Nelfinavir, 40% Saquinavir, 12% Amprenavir, 0% Efavirenz. Genotypisch 84% Primärmutation gegen Indinavir, Ritonavir, 39% gegen Saquinavir. | Ja. | | B3, B8, B9, BM2 |
| Race et al. 1998 | Journal Article | Virologische Substudie RCT | Schweden | Einfluß genotypischer Resistenzbildung unter Kombinationstherapie mit SQV+ZDV+ddC auf den virologischen Phänotyp und das Therapie-Outcome. | Phänotypische Bestimmung von PBMC und genotypische Bestimmung von proviraler DANN aus PBMC. | Nach 24 W. Met90-Inzidenz 8-12% unter Kombinationstherapie, 37% unter Monotherapie (p=0,008); nach 48 W. 18-45%, 39%. Keine prädiktive Korrelation zwischen Met90/Val48 Mutation und VL-Rebound unter Kombinationstherapie. Korrelation zwischen Anzahl gesamtter PI-Mutationen und Reduktion der Sensitivität auf SQV r ² =0,41 p<0,01. | Ja. | | B2, B4, BM4, BM6 |
| Richman et al. 1994 | Journal Article | Sequenzielle Kohorten Studie | USA | Phänotypische und genotypische Resistenzmuster in HIV-infizierten Patienten unter Nevirapin-Therapie. | Phänotypische und genotypische Resistenzbestimmung von PBMC-RNA. | In allen Patienten nach 8 Wochen phänotypische Resistenz >100-fach unabhängig von Mono- oder Kombinationstherapie mit AZT. Kodon 103 33% (Mono), 57% (+AZT); Kodon 106 0%, 14%; Kodon 108 8%, 0%; Kodon 181 79%, 0%; Kodon 188 8%, 50%; Kodon 190 17%, 50%. | Ja. | | B2, B4, BM4 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-------------------------|-----------------|-----------------------|------------|--|--|---|-----------------|-----------|-----------------|
| Schapiro et al. 1999 | Journal Article | RCT | USA | Zusammenhang zwischen Therapie-Konzept, Plasma HIV-RNA und Resistenzassoziierte Mutationen gegen Saquinavir und ZDV. Auswirkung der Dreifach-Kombinationstherapie vs. Der Dualen auf die Resistenzentwicklung. | Genotypische Resistenzbestimmung und virologisches Monitoring | Mutationsraten: für ZDV+SQV Kodon 48 0% 90 45,8%, 48+90 8,3%; ZDV+SQV+ddC 48 1,4%, 90 33,3%, 48+90 4,2%. Mutation 215 (ZDV) at baseline 82%, nach Therapie 87%. Größerer VL-Abfall unter 3-fach-Therapie. Gruppe mit Kodon 90 Mutation hatte höhere VL at baseline ($p<0,01$). | Ja. | | B2, B4, B9, BM4 |
| Schapiro et al. 1999 | Journal Article | RCT | USA | Klinische Effektivität von Indinavir in Saquinavir-erfahrenen Patienten und Entwicklung von Resistenzmutationen. | Anfangs 4 Wochen IDV-Monotherapie, dann ZDV+3TC hinzugegeben. Virologisches und immunologisches Monitoring sowie genotypische Resistenzbestimmung. | Nach 24. Wochen VL $1,96 (\pm 0,68)$ log/ml, CD4 $453 \pm 160 \cdot 10^6/l$. Keine Korrelation zwischen Mutationsmuster und IDV-Effektivität. Prävalenz: 2/10 Kodon 90, 4/10 Kodon 48, 3/10 Kodon 82. | Ja. | | B2, B3, BM2 |
| Si Mohammed et al. 1998 | Journal Article | Querschnittsstudie | Frankreich | Untersuchung des immunologischen und virologischen Outcomes von Patienten unter ZDV-Mono- oder Kombinationstherapie in An- oder Abwesenheit von Resistenzmutation 215 und 41. | Immunologisches und virologisches Monitoring sowie genotypische Resistenzbestimmung. | Prävalenz: Mutation 215 39,2%, 13% Mix; Mutation 41 17,4%, 8,7% Mix. Mittlere VL bei 215 WT 4,7-fach geringer vs. Mutante ($p<0,001$); 3,9-fach höhere VL bei 215+41 Mutation ($p<0,05$). Sequentielle Selektion von Mutationen 215, 41 assoziiert mit VL-Anstieg und CD4-Abfall. | Ja. | | B2, B3, B9, BM2 |
| Tisdale et al. 1995 | Journal Article | Experimentelle Studie | | Analyse von Kreuzresistenzen auf fünf verschiedene PI. | In vitro Selektion von Resistenzmutationen, genotypische Resistenzbestimmung sowie phänotypische Sensitivitätstests. | Für alle PI ähnliche Raten und Levels Resistenzassoziierte Mutationenselektiert. Levels < 100fach und zw. 10 und 40fach. Einzelne Mutation führt in keinem Fall zur high level Resistenz. Für phänotypische Resistenz 2-4 Mutationen notwendig. | Ja. | | B5 |
| Yerly et al. 1999 | Journal Article | Querschnittsstudie | Schweiz | Untersuchung der Transmission von Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen in primär infizierten Patienten. | Genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung in Plasmoproben von 82 therapie-naiven HIV-infizierten Patienten. | Genotypische Resistenz gegen NRTI 10%, gegen ZDV 9%, Gegen Lamivudin und Nevirapin 2,4%. Phänotypische Resistenz gegen PI 4,3%. | Ja. | | B1, B3, BM1 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|--|------|---|---|---|--|---|-----------------------|
| Ait-Khaled et al. 1999 | Abstract | Observational Study | | Prävalenz von Resistenzen gegen ZDV, 3TC, ABC in vorbehandelten Patienten vor und nach 16 Wochen mit ABC plus „stable background therapy“ und virologisches Outcome | Phänotypische und genotypische Analyse vor und nach 16 Wochen Therapie | In 3TC-Vorbehandelten hohe Rate an phänotyp. 3TC Resistenz. Kaum Cross-resistance zu ABC; Zahl der Mutationen gegen ZDV und 3TC baseline ist assoziiert m. Nicht-Erreichen der Nachweishgrenze durch Zusetzen von ABC | Rein biolog. Daten, vermutlich gut | Keine Informationen über CD4+ Status und Zeit der Vorbehandlung | BM1, BM2, BM4, AM14 |
| Ait-Khaled et al. 1999 | Abstract | Phase II, open label single arm Studie | | Prävalenz von Mutationen und Resistenz gegen ABC, AMP und EFA in stark vorbehandelten Patienten und Zusammenhang von Baseline-Resistenz | Phänotypische and genotypische Analyse baseline | Hohe Zahl von Resistenzassoziierte Mutationen gegen PI u. RTI; 56% below detection nach 16 Wochen bei phänotyp. Empfindlichkeit gegen alle 3 Substanzen, 50% bei Empfindl. Gegen 2/3 Substanzen, nur 18% bei Empfindl. Gegen 1/3 Substanzen | Keine Daten zum prädictiven Wert der genotyp. Analysen | | AM3, AM4, AM 14, BM2, |
| Bacheler et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | | Prävalenz genotypischer Resistenz gegen NNRTI in NNRTI-naiven Patienten unter ART mit Efavirenz. | Genotypische Resistenzbestimmung at baseline bei NNRTI-naiven Patienten unter ART mit Efavirenz. | NNRTI-Mutationen in Respondern und Therapieversagen ähnlich hoch (18/66 27% vs. 14/95 15%). Mutationen assoziiert mit Efavirenz-Resistenz in 13% (21/161) mit 5,6% (9/161) Therapieversagern. | Ja. | | B2, B3, BM2 |
| Balotta et al. 1998 | Abstract | cross-sectional study | | Genotyp. Und phänotyp. Resistenz bei frisch infizierten, Therapie-naiven Pat. | Genotyp. Sequenzierung und phänotyp. Testung | 11% einzelne Mutation am RT (K70R), 5,5% > 1 Mutation. Von 4 phänotyp. Getesteten mit RT-Mutation nur 1 phänotypisch resistent | | | AM1, AM2, BM1 |
| Balotta et al. 1999 | Abstract | k.A. | | Untersuchung des RT- und P-Genotyps bei HIV-infizierten Patienten mit Therapieversagen unter ART mit RTI und PI. | 94 HIV-infizierte Patienten mit Therapieversagen unter ART mit NNRTI und PI wurden über Sequenzanalyse genotypisiert. | Patienten mit 1, 2, 3, 4 PI im Regime hatten im Mittel 2, 5, 6, 8 PI-Mutationen. Anzahl der Mutationen korrelieren mit Therapieerfolg und Viruslast. VL in den Gruppen 1-4: 41050, 56350, 88795, 495000. | Ja. | | B2, B9 |
| Boden, 1999 | Abstract | cross-sectional study | USA | Prävalenz Resistenz-assoziiierter Mutationen bei frisch Infizierten | Genotyp. Analyse | 5,8% ZDV-Mutationen, 4,4% 3TC Mutationen, 2,9% NNRTI Mutationen | Daten aus New York u. Los Angeles, Viruspopulation möglicherweise wenig vergleichbar | | BM1 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|---------------------|-----------------|---------------------------------------|------------|---|---|---|-----------------|-----------------|--------------------------|
| Breilh et al. 1999 | Abstract | Beobachtungsstudie | Frankreich | Untersuchung der Auswirkung individueller pharmakokinetischer Faktoren und antiretroviraler Resistenzassoziierter Mutationen auf das virologische Ansprechen auf eine ART mit RTV+SQV | 22 HIV-infizierte Patienten unter ART mit RTV+SQV auf Resistenzassozierte Mutationen im P- und RT-Gen at baseline genotypisch untersucht. Virologisches und pharmakokinetisches Monitoring. Bei virologischem Therapieversagen erneute Genotypisierung. | 7/10 Patienten waren PI-naiv und hatten keine Resistenzassozierte Mutationen at baseline. 3/10 waren PI-Erfahren und sekundäre Mutationen. 12 Patienten mit virologischem Versagen: 10/12 PI-Erfahrene mit 3-8 Mutationen at baseline und zusätzlichen bei Therapieversagen. | Ja. | Kleine Fallzahl | B2, B3, BM2 |
| Briones et al. 1999 | Abstract | Beobachtungsstudie | Spanien | Untersuchung von Mutationen im Proteasegen mit einem neuen Hybridisierungstest (LIPA HIV-1 PI). | 143 Plasmaproben von Patienten unter ART mit einem PI wurden mit LIPA HIV-1 PI analysiert. 25 Proben mit PI-Mutationen wurden zum Vergleich über Sequenzanalyse genotypisiert. | 31.5% Resistenz-Mutationen für PI. Mutationen erschienen 6 Monate nach Therapie und korrelieren mit geringerer Sensitivität auf IDV, RTV, SQV. Kodon 82: 81%, 84 54%, 54 27%, 46 12%, 48 5%, 30 0%, 50 0%. Fehlerrate 8,4%. 92% Konkordanz mit Sequenzanalyse | Ja. | | B2, B3, BM2, A1, A8, A11 |
| Calvez et al. 1999 | Abstract | Virologische Substudie | Frankreich | Untersuchung der genotypischen Resistenz gegen PI und der Kreuzresistenz untereinander bei mehrfach vortherapierten Patienten unter ART mit APV. | Genotypische Resistenzbestimmung at baseline bei Patienten mit Therapieversagen von 2NRTI+PI-Regimes, die eine ART mit APV erhalten. | Resistenzen gegen IDV, RTV, NFV, SQV, APV at baseline 43%, 63%, 61%, 53%, 24%. Die Rate der Kreuzresistenzen zwischen verschiedenen PI außer APV variiert zwischen 67% und 97%; Kreuzresistenz zwischen APV und anderen PI liegt bei 40%. | Ja. | | B2, B3, BM2 |
| Conant et al. 1999 | Abstract | Epidemiologischer prospektiver Survey | USA | Untersuchung der Prävalenz von antiretroviralen Resistenzen in therapienaiven HIV-infizierten Patienten. | Plasmaproben von therapienaiven HIV-infizierten Patienten aus 6 Kliniken in den USA wurden auf genotypische und phänotypische Resistenz untersucht. | Genotypische und phänotypische Resistenz gegen NRTI; NNRTI; PI: 2% (R), 5% (I), 1,6% (R), 4,7% (I); 6% (R), 42,2% (I), 7,3% (R), 21,9% (I); 2% (R), 38,2% (I), 1,6% (R), 3,1% (I). Prävalenz Resistenz gegen 2 oder 3 verschiedene Klassen 1% oder 0,5%. Insgesamt 10,25% genotypische und phänotypische Resistenz. | Ja. | | B1, B3, BM1 |
| Conway 1999 | Abstract | RCT-Substudie | Kanada | Evaluation phänotypischer und genotypischer Resistenz gegen ZDV, ddi und NVP in therapienaiven Patienten unter ART mit 1) ZDV/ddi, 2) ZDV/NVP, 3) ZDV/ddi/NVP. | Phänotypische und genotypische Resistenzbestimmung at baseline, nach 6, 12 Monaten Therapie bei therapienaiven Patienten unter ART mit 1) ZDV/ddi, 2) ZDV/NVP, 3) ZDV/ddi/NVP. | At baseline 1/16 isolaten NVP-resistent (10fach). Nach 24 Wochen 0/34 ddi-resistent, 4/64 ZDV-resistent, alle 32 Isolate NVP-resistent. Nach 48 Wochen nur 1) und 3) evaluiert: ZDV-Resistenz in 3) geringer (3) 4/21 vs. 1) 13/25); 18/38 NVP-resistent. | Ja. | | B1, B3, B4, BM1, BM3 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|---|------------|---|--|--|--|--|----------------------|
| Corsi et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | Italien | Evaluation der Prävalenz antiretroviraler Resistenzen bei naiven HIV-infizierten Patienten zur Regimewahl der Ersttherapie. | Genotypische Resistenzbestimmung über Sequenzanalyse bei therapienaiven HIV-infizierten Patienten. | 11,1% RTI-Resistenz: 2% RTV, IDV; 7,9% ZDV. 3,1% NNRTI-Resistenz. 73,4% sekundäre PI-Mutationen: 48,9% Kodon 63, 30,6% Kodon 77. | Ja. | | B1, B3, BM1 |
| Cunningham et al. 1998 | Abstract | Cross-sectional study | | Prävalenz von Protease-Mutationen bei vorbehandelten Patienten, Assoziation mit RTV-SQV Therapieerfolg | Genotypische Analyse | N=17 Pat., 9 vorbehandelt mit PI; 16/17 mind. 1 Mutation, 10/17 >1 Mutation, nach 48 Wochen 10/17 Failures | Unklar | Ausführliche Baseline Daten, Differenzierung der Mutationen in Bezug auf Therapie-Erfolg | BM2, BM6, AM13 |
| De Oliveira | Abstract | | | Transmission resistenter HIV-Spezies auf therapienaive HIV-infizierte | Genotypische Analyse | 3/34 zeigten genotypische Resistenz. | | | |
| Demeter et al. 1999 | Abstract | Subgruppen Analyse ACTG 320 (phase III, randomized) | | Prävalenz von Mutationen am RT u. PR Gen bei Baseline unter ZDV-vorbehandelten, 3TC und PI-Naiven Pat. | Genotypische Analyse | N=88; 88% mind. 1 PR-Mutation, 76% mind. 1 RT-Mutation, 46% mind. 3 RT-Mutationen; Therapieversagen (>500 copies) nach 24 Wochen in 50% der Patienten. | Nordamerikanische Studie, rein biolog. Daten aus RCT, Übertragbarkeit vermutlich gut | Keine Zuordnung von Mutation und Therapieversagen | BM2 |
| Dietrich | Abstract | Cross-sectional study | BRD | Prävalenz von Resistenzassoziierte Mutationen in therapienaiven deutschen HIV-infizierten Patienten. | Genotypische Analyse | 17/27 Resistenzen für PI, 2 Resistenzen für ZDV. Höhere Prävalenz PI-Resistenzen in Proben, die aus der Zeit nach Einführung PI-haltiger Therapien stammen. | gut | | BM1 |
| Faye et al. 1999 | Abstract | Cross-sectional study | | Entwicklung viraler Fitneß im Zuge von Failures gegen PI | Genotypische und phänotypische Analyse und sequentielle Messung der Replikationsfähigkeit im Zuge der Resistenzentwicklung | Alle 14 Patienten mit PI Failure hatten phänotypisch Resistente Viruspopulation und typische Genotypen für PR-Resistenz. Trotz VL Anstieg stiegen auch die CD4-Zellen, dies war korreliert mit dem Fitneß-Verlust der Viruspopulation | | Keine | BM2, BM6, DM3 |
| Fontaine et al. 1999 | Abstract | Studie | Luxembourg | Prävalenz von antiretroviralen Resistenzassoziierte Mutationen mit einem kommerziellen DNA-Sequenziersystem detektiert. | Resistenzassoziierte Mutationen im RT- und P-Gen wurden mit TruGene Sequenziermethode in 82 Proben von HIV-infizierten Patienten mit nachweisbarer Viruslast detektiert. | Mutationen im P-Gen: Keine für NFV, APV. Für RTV, IDV 15% Kodon 54, 66% 63, 20% 71, 36% 77, 26% 82. Für SQV 12% Kodon 90. Im RT-Gen: 16% Kodon 41, 18% 67, 16% 70, 26% 184, 23% 210, 31% 215, 7% 219. NNRTI-Resistenz: 3% 103, 8% 181, 4% 190. In 23 naiven Patienten gab es eine Mutation für 41 und 2 für 210. | Ja. | | B1, B2, B3, BM2, BM1 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|-------------------------------------|------------|--|---|--|--------------------------------------|-----------|----------------------------|
| Gomez-Cano 1999 | Abstract | Retrospektive Study | Spanien | Resistenz-assoziierte Mutationen im RT-Gen bei therapie-naiven Pat. Von 1993 verglichen mit 1997 sowie Serokonvertieren nach 1997 | Genotypische Analyse (LiPA) | n= 175 Ca. 12% der Pat. Aller drei Gruppen hatten Mutationen. Keine Mutationen am Kodon 151 (Multidrug-Resistance) | Übertragbarkeit mäßig | - | BM2 |
| Guerrero et al. 1999 | Abstract | Epidemiologisch-prospektiver Survey | Spanien | Untersuchung der Prävalenz von antiretroviralen Resistenzen in therapie-naiven HIV-infizierten Patienten. | Plasmaproben von therapie-naiven HIV-infizierten Patienten aus verschiedenen Regionen Spaniens wurden auf genotypische Resistenz, Viruslast und CD4-Zahl untersucht. | 11,8% mit RT-Genmutationen und 14,7% mit P-Genmutationen. Resistenzen: 13/34 AZT, 3/34 3TC, 3/34 AZT+3TC, 5/34 IDV+RTV, 3/34 SQV. | Ja. | | B1, B3, BM1 |
| Harder et al. 1999 | Abstract | Fallserie | BRD | Vorhersagewert von Resistenz-assoziierten Mutationen bei Patienten mit Therapieversagen auf Ansprechen von Folge-therapien | Genotypische Analyse | N=23 Signifikanter Zusammenhang zwischen Vorliegen von Mutationen an RT und PR Gen und Ansprechen der Folge-therapie | Deutsche Studie, Übertragbarkeit gut | Keine | BM2 AM13 |
| Harzic et al. 1999 | Abstract | RCT | Frankreich | Untersuchung der Prävalenz von Resistenz-assoziierten Mutationen in Patienten mit primärer HIV-Infektion und Korrelation zwischen genotypischer Resistenz und Ansprechen auf die antiretrovirale Therapie. | Genotypische Resistenz-Bestimmung bei Baseline. Virologisches Monitoring der Patienten unter ART mit ZDV+3TC+RTV. Follow-up der genotypischen Resistenz bei Patienten mit virologischem Therapieversagen. | At baseline Mutation T215Y oder M184V/I in 3 Patienten und beide in einem detektiert. Virologisches Versagen in 16/61 Patienten: 3 hatten RT-Mutation at baseline. Proteasegenmutationen M36I, A71V/T, V77I in 11, 7, 13 von 58 Patienten. Follow-up Mutationen im RT-Gen 184 bei 6 und Kodon 82 im P-Gen bei einem Patienten. | Ja. | | B1, B3, BM1 |
| Haubrich et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | USA | Evaluation von Differenzen in der PI-Sensitivität nach Versagen der ersten PI-Therapie. | Phänotypische Resistenzbestimmung at baseline für PI. Patienten waren bereits therapieerfahren. 13/62 waren PI-naiv. | FC IC50-Werte von PI-erfahrenen Patienten für IDV, NFV, RTV, APV, SQV: 4,9; 20; 7,0; 2,1; 3,1. Vorherige Therapie mit NFV war stärker assoziiert mit einer Kreuzresistenz gegen IDV, APV, RTV. Prädiktives Modell für NFV hatte 81% Sensitivität. 11% falsch negativer und 22% falsch positiver Wert. | Ja. | | B2, B3, BM2, BM6? |
| Hertogs et al. 1999 | Abstract | Beobachtungsstudie, Survey | USA Europa | Genotypische und phänotypische Resistenzprofile untersucht in der klinischen Routinepraxis. | 5000 Proben von amerikanischen und europäischen klinischen Routinepraxen wurden mit kommerziellen genotypischen und phänotypischen Resistenztests untersucht. | 85% phänotypische Resistenz gegen 1 ART-Klasse, 20% gegen 2 und 70% gegen 3 Klassen. 5% gegen NRTI, 48% gegen NNRTI, 57% PI. Im RT-Gen: 33% 215Y, 38% 184V, 20% 103N, 14% 181C. Im P-Gen: 6% 30N, 4% 48V, 14% 82A, 33% 90M. | Ja. | | B2, B3, BM2 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|-----------------------------|------------|---|--|---|-----------------|-------------------------------|--------------------------|
| Kindelan et al. 1999 | Abstract | k.A. | Spanien | Prävalenz genotypischer Resistenz gegen Nukleosid-Analoga in Andalusien. | 100 therapienaive HIV-infizierte Patienten aus 12 Zentren Andalusiens genotypisiert mit LiPA HIV-1 RT. | 10,9% genotypische Resistenz-assoziierte Mutationen gegen Nukleosid-Analoga. | Ja. | | B1, B3, BM1 |
| Le Monnier et al. 1999 | Abstract | Beobachtungsstudie | Frankreich | Prävalenz multipler Resistenz-assoziiierter Mutationen bei primärinfizierten HIV-infizierten Patienten in Paris. | Genotypische Resistenzbestimmung bei naiven HIV-infizierten Patienten. | Gesamtanteil Resistenz-assoziierte Mutationen im RT- und P-Gen 10,5%. | Ja. | | B1, B3, BM1 |
| Little et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | USA | Spektrum und Häufigkeit antiretroviraler Resistenz unter Primär-infizierten in den USA. | Phänotypischer Sensitivitätstest bei Serokonvertern ca. 7 Tage vor ART-Beginn. | Resistenz-Prävalenz: 3% NRTI, 17% NNRTI, 13% PI. In 28% der Population mindestens gegen eine Arg-Substanz reduzierte Sensitivität. | Ja. | | B1, B3, BM1 |
| Lorenzi et al. 1999 | Abstract | Kohorten Multicenter-Studie | Schweiz | Resistenz-assoziierte Mutationen als Prädiktor für Outcome bei Salvage-Therapie. | Genotypische Resistenzbestimmung bei Patienten, die nach Therapieversagen auf Salvage-Therapie mit Nelfinavir umgestellt wurden. Baseline Parameter und virologisches Outcome. | Baseline-Resistenz: 90% auf RT, 69% primäre P-Mut., 89% sekundäre P-Mut. Virologisches Outcome assoziiert mit Anzahl Resistenz-Mutationen in RT und Pro tease. | Ja. | Abstract der Studie von 1998. | B2, B3, B8, BM2, BM6 |
| Masuhr et al. 1998 | Abstract | Prospektive RCT | | Untersuchung der Resistenzentwicklung in kurzzeitig therapierten und naiven Patienten unter Dreifachtherapie mit ddC +ZDV+3TC | Genotypisierung (LiPA) bei Patienten unter Dreifach-Therapie mit ddC + ZDV + 3TC, die PI-naiv und nicht länger als 6 Monate mit NRTI behandelt wurden. | Baseline: 17,4% hatten Mutationen gegen NRTI, davon waren 53,3% naiv, 46,7 mit RTI für 2,4 Monate im Mittel therapiert. VL-Abfall um 2,3 log nach 4 Wochen Therapie. VL-Abfall bei Patienten mit Mutationen 1,2 log (p<0,05) und nach 8 Wochen 0,8 log. Bei 53,3% der Patienten mit Mutation versagte Therapie. | Ja. | Land? | B1, B2, B3, B9, BM1, BM2 |
| Miller et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | BRD | Korrelation zwischen Baseline-Resistenz-Mutationen gegen Adefovir und der Therapie-Response. | Virologische Substudie. Genotypische Resistenzbestimmung. | AZT-3TC-Resistenz-mutationen und VL nach 24 W.: 53% high level VL 0,51 log, 8% low level VL 0,75 log, 15% keine VL 0,94 log. AZT-Resistenz: 14% high level VL 0,05 log, 4% low level VL 0,65, 6% keine 0,65 log. | Ja | | B3, BM4 |
| Miller et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | BRD | Korrelation zwischen Baseline-Resistenz und virologisches Outcome von Mega-HAART Salvage-Therapien. | Genotypisierung at baseline und virologisches Monitoring von Patienten unter Salvage-Therapie mit > 6 Substanzen. | Prävalenz Resistenz-Mutationen at baseline: gegen alle PI hatten 2/10 unter den Respondern, 4/6 unter Therapieversagern; gegen 1-2 PI 7/10 unter Respondern und 1/6 unter Versagern. | Ja | Sehr geringe Fallzahl | B2, B3, BM2, BM6 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-------------------------------|-----------------|------------------|---------|---|---|--|-----------------|-----------|--------------------|
| Miller et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | BRD | Prävalenz genotypischer und phänotypischer Resistenz bei therapie-naiven HIV-infizierten Patienten. | Retrospektive Analyse: genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung bei naiven HIV-infizierten Patienten und klinisches Follow-up unter Ersttherapie. | Prävalenz low level Resistenz NRTI < 1%, NNRTI (>5-fach) 10% NVP, 25% DLV, 4% EFV. Genotypische Resistenz-Mutationen für NNRTI: 10% NVP, 12% DLV, 4% EFV. 13% der Patienten erhielten ART-Regimes mit Substanzen, gegen die eine Resistenz vorliegt. | Ja. | | B1, B3, BM1 |
| Molto et al. 1999 | Abstract | k.A. | Spanien | Prävalenz genotypischer Resistenz bei HIV-infizierten Patienten mit Therapieversagen unter HAART. | Genotypische Resistenzbestimmung bei HIV-infizierten Patienten mit Therapieversagen unter HAART. Klinisches, virologisches und immunologisches Monitoring. | Prävalenz Mutationen am Kodon 10 56,5% (IDV, SQV), 36 21,7% (RTV, NFV), 41 39,1% (AZT), 54 17,3% (IDV, RTV), 65 47,8% (ddI, ddC), 82 30,4% (IDV, RTV, SQV), 90 34,8% (IDV, SQV, RTV, NFV), 184 57,8% (3TC), 210 26,0% (AZT), 215 47,8% (AZT), 43,4% der HAART-Regimes beinhalten 1 Substanz, 30% 2 Substanzen und 10,3% >3 Substanzen, gegen die eine Mutation vorlag. | Ja. | | B2, B3, BM2 |
| Ochoa de Echaguen et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | Spanien | Untersuchung der pharmakokinetischen Abnormalitäten und Entwicklung von Resistenzen, welche mit Therapieversagen von HAART assoziiert sind. | Virologisches Monitoring von 31 HIV-infizierten Patienten unter Dreifachtherapie mit Indinavir. Genotypische Resistenzbestimmungen mit LIPA für RT- und P-Gen. | 35% mit VL < 80 K/ml nach 8 Monaten. At baseline nur AZT-Resistenz in 8 Patienten. Unter den Therapieversagern (nach 8 Monaten) hatten 47% M184V- und 25% M46I-Mutation im P-Gen. Alle Responder hatten WT. | Ja. | | B2, B3, B4, C2, C3 |
| Perez-Elias et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | Spanien | Korrelation der Mutationen im Proteasegen mit in vitro Sensitivität für verschiedene PI. | Phänotypische und genotypische Resistenzbestimmung in Plasmoproben von Patienten unter ART mit einem PI und einem virologischen Therapieversagen. | Keine SQV-Resistenz, RTV-Resistenz in 7/16, IDV in 4/10, NFV in 2, APV in 1 Patienten. Phänotypische Sensitivität auf alle PI in 9/16, alle hatten 1-8 Mutationen. | Ja. | | B2, B3, BM2 |
| Perez-Elias et al. 1999 | Abstract | RCT | Spanien | Evolution phänotypischer antiretroviraler Resistenzen in HIV-infizierten Patienten nach multiplen Salvage-Therapien. | Phänotypische Resistenzbestimmung bei HIV-infizierten Patienten, bei denen die erste ART mit PI versagte. Tests wurden vor der 1ten, 2ten, 3ten Therapie mit PI+NRTIs durchgeführt. | Prozentualer Anteil phänotypischer Resistenz vor der 1ten, 2ten, 3ten Therapie: AZT 71, 58, 60; 3TC 67, 90, 94; ABC 38, 50, 31; ddI 19, 25, 25; ddC 19, 2, 25; d4T 19, 2, 25; ADF 20, 15, 6; RTV 0, 50, 75; IDV 0, 35, 63; NFV 0, 45, 63; SQV 0, 10, 38; AMP 0, 15, 25; NVP 10, 5, 19; DLV 0, 0, 13. | Ja. | | B2, B3, BM2 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|---------------------|-----------------|--|--------|--|--|--|-----------------|-------------------------|--------|
| Perrin et al. 1999 | Abstract | Multi-zentrische, retrospektive Analyse klinischer Studien | Europa | Untersuchung der Prävalenz von antiretroviralen Resistenzen in europäischen ART-naiven HIV-infizierten Patienten. | Retrospektive Analyse von klinischen Studien in Europa. | Resistenzassoziierte Mutationen BRD: ZDV 2,6%, NRTI 0%, NNRTI 9,6%, primäre PI 4,3%, sekundäre PI 41%. | Ja. | | B1, B3 |
| Perrin et al. 1999 | Abstract | Multi-zentrische Screening Studie | Europa | Untersuchung der Prävalenz von Resistenzen gegen NRTI in europäischen HIV-infizierten Patienten. | Marker-Mutationen Q151M und T69S für multiple Resistenzen gegen NRTI genotypisch untersucht. 415 Proben von Patienten mit 2 NRTI therapiert und als Kontrolle 237 Proben von Patienten mit nur 1 oder keinem NRTI. | 7/415 (2%) mit Q151M und 2/415 (0,5%) mit T69S vs. 0/237 und 1/237 in Kontrolle. Resistenz gegen AZT, ddI, ddC, 3TC bei 74%, 15%, 7%, 52%. Therapie-naive Patienten (112) hatten 13% AZT, 1% ddC, 1% ddI, 6% 3TC und insgesamt 16% Resistenzen. | Ja. | B1, B2, B3, BM1, BM2 | |
| Piketv et al. 1999 | Abstract | Offene Kohortenstudie | | Untersuchung des prädiagnostischen Werts phänotypischer Resistenzen gegen PI für das Outcome einer Salvagetherapie mit RTV, SQV und EFV. | Virologisches Monitoring von Patienten unter Salvage-Therapie mit RTV, SQV, EFV und 2 NRTI. Genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung at baseline. | VL-Reduktion im Mittel um 1,27 log/ml, CD4-Zahl-Anstieg um 68×10^6 Zellen/l. 67% mit HIV-RNA unter 500 K/ml. Patienten mit phänotypischer SQV-Resistenz hatten VL-Reduktion 0,82 log/ml nach 36 Wochen vs. 1,52 log/ml bei Sensitiven. 42% mit SQV-Resistenz erzielten VL < 500 K/ml vs. 84%. | Ja. | B2, B3, B8, C2, C3, CM4 | |
| Rimland et al. 1997 | Abstract | Klinische Studie | | Assoziation zwischen genotypische Resistenzen at baseline und Mortalität. | Patienten, die eine Therapie starteten oder wechselten. Virologische, immunologische und klinische Parameter sowie Resistenzbestimmung at baseline. Follow-up bis zur Entwicklung einer neuen opportunistischen Erkrankung oder Tod. | Tod nicht assoziiert mit Resistenz at baseline ($p=0,23$), aber mit VL ($p=0,035$) und CD4 ($p=0,007$). Prävalenz Mutationen im Kodon: 41 19%, 69 5%, 70 21%, 74 0%, 184 3%, 215 20%, 219 11%. | Ja. | B1, B2, B3, B7 | |
| Ross et al. 1999 | Abstract | RCT | | Untersuchung von Resistenzassoziierte Mutationen gegen ZDV in ZDV-naiven HIV-infizierten Patienten unter d4T-Kombinationstherapie. | Genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung bei ZDV-naiven HIV-infizierten Patienten unter d4T-Kombinationstherapie. | 43% (24/56) mit Mutationen assoziiert mit ZDV-Resistenz. 25% (14/56) haben 2 oder mehr Mutationen. 25% T215Y, 18% M41L und K70R, 16% L210W, 9% D67N und 4% K219Q/E. | Ja. | B2, B3, BM2 | |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|---------------------|-----------------|-------------------|---------|--|---|---|-----------------|---|----------------------------------|
| Ruiz et al. 1999 | Abstract | Querschnittstudie | Spanien | Untersuchung der Prävalenz von Resistenzassoziierte Mutationen gegen Nukleosid-Analoga und Protease-Inhibitoren in Spanien. | Querschnittstudie von 601 HIV-infizierten Patienten aus 20 spanischen Zentren. Plasmaproben wurden auf genotypische Resistenz im RT-Gen mit LIPA und selektiver PCR, 372 Proben auf Resistenz im P-Gen mit LIPA-PI, 58 Proben mit direkter Sequenzanalyse untersucht. | 17% RT-Resistenz, 6% PI-Resistenz in Naiven. Kodon 70 66%, 184 44%, 215 33%, 41 11%. ART-erfahrene: Kodon 184 24% (3TC), 215 20% (ZDV), 41 15% (ZDV); PI-Resistenz 28%. Anzahl der Mutationen invers korreliert mit Plasma HIV-RNA. Konkordanz direkte Sequenzanalyse vs. LIPA-PI 78-98%. | Ja. | | B1, B2, B3, A1, A11 |
| Schmuck et al. 1999 | Abstract | Studie | | Evaluation des prädiktiven Werts genotypischer Resistenzbestimmung bei Patienten mit einer VL zwischen 2,3 und 4 log/ml nach 6 Monaten ART für einen Wiederanstieg der VL nach 12 Monaten. | Plasmaproben von initial therapie-naiven HIV-infizierten Patienten unter ART wurden at baseline und nach 6 Monaten Therapie über Sequenzanalyse genotypisiert. VL-Monitoring. | Keine Resistenzassoziierte Mutationen bei Baseline. RT-Mutationen nach 6 Monaten in 64% Patienten. VL-Anstieg > 0,5 log nach 12 Monaten bei 11/28 Patienten. Keine signifikante Korrelation zwischen VL-Anstieg und Mutationen nach 6 Monaten Therapie. | Fraglich. | Kleine Fallzahl n=28. Compliance? | A1, A3, A14, AM13, B4, B9 |
| Wegner et al. 1999 | Abstract | Querschnittstudie | | Häufigkeit von Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen in therapienaiven Neuinfizierten. | Plasma therapienaiver HIV-infizierter Patienten genotypisch und phänotypisch auf Resistenzen gegen NRTI, NNRTI und PI untersucht. | 21% Resistenz overall. 2,1% genotypische und 3,3% phänotypische Resistenz gegen alle Klassen, gegen zwei Klassen 3,2% und 2,2%. Evidente Resistenzen gegen NRTI 3% geno- und 1% phänotypisch, gegen NNRTI 10% und 7,7%, gegen PI 8% und 1%. | Fraglich | Keine Angaben zur Patienten-Population. | B3, BM1 |
| D'Aquila 1995 | Review | | | Datenlage zum Zusammenhang von Resistenz und Krankheitsprogression | - | Zeitl. Zusammenhang von Mutationen am RT- Gen und Abfall d. Viruslast in Mono- und Zweifach-Therapien (Studien werden zitiert). Zusammenhang von ZDV-Resistenz und Mortalität (Studie B 22 wird zitiert). Kommentar d. Autoren: Resistenztests dürften nützliche Instrumente zur Auswahl d. primären Regimes und bei Therapiewechsel werden | | - | AM13 BM5 BM6 BM7 BM8 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|---------------------------|-----------------|------------|------|--|--|--|-----------------|-----------|-----------------|
| Emini 1995 | Review | | | | | Auflistung der Datenlage (1995) zum Mechanismus der Resistenzentstehung durch Mutationen am RT Gen. Kommentar der Autoren: Betonung der bedrohlichen Konsequenzen aus rascher Resistenzentstehung für die HIV-Therapie. Keine Aussage zum Nutzen von Resistenztests | | | BM6 |
| Minshall et al. 1998 | Review | | | Review des zweiten Internationalen Workshops in antiretrovirale Resistenzen und Behandlungsstrategien der HIV-Infektion. | Zusammenfassung der neuesten Erkenntnisse zu den Mechanismen der Resistenz, Beziehung zwischen phänotypischer und genotypischer Resistenz und klinischem Outcome, Therapie-Versagen. | Review neuester Erkenntnisse zu den Mechanismen der Resistenz, Beziehung zwischen phänotypischer und genotypischer Resistenz und klinischem Outcome, Therapie-Versagen. | | | B5 |
| Van-damme et al. 1998 | Review | | | Anti-HIV Kombinations-Therapie und Resistenz Management. | Review derzeitiger Forschungsergebnisse über Resistenzmechanismen, klinische Auswirkungen. | Review zu Mechanismen der Resistenz, Benefit und Probleme der Kombinationstherapie, Strategien den Therapieerfolg zu maximieren und Resistenzen zu managen. | | | B5 |
| Van-damme et al. 1999 | Review | | | Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen und ihre klinische Relevanz. Strategien, Resistenzen zu vermindern. | Review des derzeitigen Wissensstands über Resistenzmechanismen, klinische Auswirkungen, Diskussion von Strategien zum Management von Resistenzen und zum Einsatz von Resistenzbestimmungen in der klinischen Praxis. | Angaben zum molekularen Mechanismus der Resistenzentwicklung. Diskussion von phäno- und genotypischen Resistenztests, Limitationen und ihren Einsatz in der klinischen Praxis. | | | B5 |
| Wainberg & Friedland 1998 | Review | | | Public Health Implikationen antiretroviraler Therapien und der Ausbildung von Resistenzen gegen diese. | Review derzeitiger Forschungsergebnisse. | Überblick über die Resistenz-Transmission, Effekt auf die Therapie und das virologische Outcome, Einfluß der Adhärenz auf den Therapieerfolg. Resistenzprävalenz: Mutation 215 Schweiz 8-11%, USA 6-8%, Spanien 12,8%. In der Schweiz von 1988 bis 1994 von 1,4% auf 10,4%, in Spanien von 1989 auf 1996 von 0 auf 42% gestiegen | | | B1, B3, B5, BM1 |

Ausgeschlossene Publikationen

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|--|------|---|---|--|--|--|-------------|
| Bachelor 1998 | Abstract | cross-sectional study | | Genotypische und phänotypische Analyse von Patienten aus EFA Clinical Trials mit virolog. Rebound | Genotypische und phänotypische Analyse | Überwiegend K103N Mutation assoziiert mit virolog. Failure, Mutationsentstehung unabhängig von anderen Substanzen und EFA Dosis; hohe Rate von Kreuzresistenz gegen alle anderen NNRTI | Unklar | Keinerlei quantitative Daten | BM6, BM4 |
| Bachelor et al. 1999 | Abstract | cross-sectional study | | Genotypische und phänotypische Analyse von Patienten aus EFA Clinical Trials mit virolog. Rebound | Genotypische . Analyse | Bei großer Mehrheit d. Pat. mit EFA-Failure typ. Mutationen vorhanden (K103N, Mutationen an RT-Pos. 106, 108, 188, 190) | Unklar | Unvollständige quantitative Daten | BM6, BM4 |
| Donovan et al | Abstract | Cross-sectional study | | Genotypische Analyse bei frisch infizierten Therapie-Naiven | Genotypische Analyse | N=24 Keine PR Mutationen 1/24 Genotyp typisch für high level resistance gegen RTI, 2/24 low level resistance | Pat. alle aus Seattle, infiziert 1996/97; Übertragbarkeit fragwürdig | - | BM1 |
| Flynn et al. 1999 | Abstract | Beobachtungsstudie | USA | Prävalenz von RT- und P-Mutationen in einer großen klinischen HIV-Population. | 278 Genotypen von 209 HIV-infizierten Patienten einer Klinik mit Sequenziermethode wurden analysiert. | 92,4% der Genotypen zeigten > 1 Mutationen (Median 4). | Ja. | Keine Angaben zur vorhergehenden ART der Patienten | B2, B3, BM2 |
| Griffit et al. 1998 | Abstract | Substudie ACTG 261 (randomised, double blinded phase II trial) | | Zusammenhang von Delavirdine Plasmaspiegeln mit Resistenzentstehung und virologischem Ergebnis | Phänotypische Resistenzanalyse | Kein Einfluss von Plasma-Spiegeln auf Resistenzentstehung oder virologischem Versagen Phänotypische Resistenz auf DLV bei 21/63 Pat. nach 8 Wochen | US-Studie, aber RCT | Zwei Arme der Studie waren nur Dual-Therapien. Keine Angabe, ob die Resistenzen hauptsächlich dort entstanden sind oder in der Dreifach-Therapie ebenfalls häufig waren | BM3 |
| Izopet et al 1999 | Abstract | Cross-sectional Study | | RT und PR-Mutationen an proviraler DNA in Patienten mit HIV-RNA unter Nachweissgrenze | Genotypische Analyse von proviraler DANN | Keine Mutationen nach 60 Wochen Therapie und nicht-nachweisbarer Viruslast bei 10 Patienten | Unklar | Keine | BM4 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-------------------------|-----------------|---|------|--|--|--|-------------------|--|-------------|
| Jeffrey et al. 1999 | Abstract | In-vitro Experiment mit rekombinantem HIV-Stamm | | Zusammenhang von NNRTI-Resistenz-assoziierten Mutationen mit phänotypischer Resistenz | Einfügen bestimmter Mutationen des RT-Gens in rekombinanten HIV-Stamm, dann phänotypische Analyse | Hochgradige phänotypische Resistenz gegen verschiedene zugelassene und experimentelle NNRTIs durch Kombinationen der K103N Mutation mit anderen Mutationen | Gering (in vitro) | Keine klinischen Daten, nur in vitro Versuch | - |
| Leigh Brown & Richman | Kommentar | | | Evolution von antiretroviralen Resistenzen. | | | | Ausschluss: Kommentar | |
| Margot et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie, RCT | | HIV- Genotyp therapienaiver Patienten, die mit Adefovir Dipivoxil in ihrer HAART therapiert werden. | Genotypische Resistenzbestimmung at baseline und nach 20 Wochen Therapie. | 1/18 mit IDV-assoziiierter V82A Resistenz, 2/18 mit 3TC-assoziiierter M184V Mutation. Mehrheit der Patienten mit nachweisbarer VL (18%) zeigten keine genotypischen Resistenzen. | Fraglich | | B1, B3 |
| Miller et al. 1999 | Abstract | Retrospektive Analyse | BRD | Untersuchung, ob Resistenz at baseline gegen Adefovir Dipivoxil präzifizierend für das virologische Ansprechen auf die Therapie ist. | Baseline Plasmaproben von HIV-infizierten Patienten unter Therapie mit ADV wurden auf phänotypische Resistenz gegen ADV untersucht. Korrelation mit Viruslast. | Geringere Baseline ADV IC50-Werte korrelieren mit größerer HIV-RNA-Reduktion. Patienten mit M184V-Mutation zeigen ADV-Hypersensitivität. Patienten mit M184V-Mutation und AZT-Mutationen sind AZT-resistent (>10-fach), aber ADV-sensitiv. | Ja. | Keine statistischen Daten zur Korrelation | B2, B8 ? |
| Miller et al. 1999 | Abstract | Report | BRD | Resistenz gegen RTI. | | Allgemeine Angaben über RTI-Resistenz und Kreuzresistenzen. | | Ausschluss: Keine Daten. | |
| Molguin et al. 1998 | Abstract | Prospektive RCT | | Genotypische und phänotypische Resistenz gegen Stavudin nach Langzeit-Monotherapie. | Genotypisierung und phänotypische Resistenzbestimmung bei Patienten nach mindestens 2 Jahre d4T-Monotherapie. | Keine Resistenzmutation an Kodon 50/75 gegen d4T. 80% ZDV-Resistenz-Mutationen. 2/5 zeigten leichte phänotypische d4T-Resistenz. | Fraglich | Monotherapie wird kaum noch angewandt | B2, B3, BM2 |
| Petropoulos et al. 1999 | Abstract | Beobachtungsstudie | USA | Untersuchung der phänotypischen und genotypischen Resistenz gegen NNRTI. | Phänotypischen und genotypischen Resistenzbestimmung in Plasmaproben. | Mehrheit der HIV-Varianten mit reduzierter NNRTI-Sensitivität hat Mutationen in RT-Kodon 103, 181, 190. Multiple Mutationen können synergistischen, antagonistischen Effekt haben. High Level Resistenz ist mit Akkumulation von Mutationen verbunden. | Fraglich | Keine Angaben über Patienten, Therapie etc. | B |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------|--|---|--|---|--|---------|
| Ross et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | | RT 69 (S) Insertion in NRTI-therapierten Patienten. | Genotypische Resistenzbestimmung von Plasma HIV unterschiedlich therapierter Patienten. | 3% RT Insertion am Kodon 69 (S) bei NRTI-erfahrenen Patienten unter D4T- oder ZDV-Therapie. Phänotypische Resistenz gegen mehrere NRTI in vitro bei 2/4 Isolaten. | Fraglich | Ausschluß: | B2, B3 |
| Stoddart et al. 1999 | Abstract | Experimentelle Studie | | Untersuchung der in vivo Fitness rekombinanter NL4-3 Klone mit resistenter Proteasomaine im SCID-hu Thy/Liv Maus-Modell. | Transfektion menschlicher HIV-infizierter Thymus-implantate in Maus-Modell. | | Nein | Ausschluß: Tiermodell | |
| Walter et al. 1999 | Abstract | Experimentelle Studie | BRD | Untersuchung, ob verringerte virale Fitness im Rahmen der Resistenzentwicklung den CD4-Zellverlauf beeinflusst. | Genotypische und phänotypische Resistenz- und Viruslastbestimmung. Rekombinante HIV-Klone von Patienten hergestellt und virale Aktivität verschiedener Infektionsdosen in Indikatorzelllinie ermittelt. | Mit zunehmender Resistenz insbesondere gegen PI nimmt virale Aktivität ab. Viruslast ändert sich nicht signifikant. Bei abnehmender phänotypischer Resistenz Zunahme der viralen Aktivität bei gleicher Infektionsdosis. | Ja. | Ausschluß: Keine themenbezogenen Daten | |
| Brasch 1998 | Journal Article | Cross-sectional Study | | Prävalenz v. Mutationen bei frisch Infizierten | Genotypische Analyse | 78% von 14 Pat. Mit mind. 1 Mutation im RT-Gen, 50% mit mind. 1 Punktmutationen gegen ZDV, 80% mit mind. 1 Mutation im Protease-Gen | Unklar | Keine | BM1 |
| Iversen et al 1996 | Journal Article | In vitro-Experiment | | Phänotypisches Verhalten bei bestimmten Mutationen | In vitro herbeigeführte Mutationen am RT-Gen, phänotypische Analyse | Mutationsabhängige Empfindlichkeitsänderung der RTIs | Biologische in vitro Daten, Übertragbarkeit auf in vivo Verhältnisse unklar | In vitro Daten | AM13 |
| Loveday et al. 1995 | Journal Article | Stichprobe Klinische Studie | England | Quantifizierung der HIV-Viruslast und Resistenzassoziierte Mutationen unter früher ZDV-Therapie. | Baselineuntersuchung und Monitoring von Viruslast und Entwicklung von Resistenzmutationen. Genotypische Bestimmung | 9/11 entwickelten Resistenzmutationen. Nach 69 Tagen (36-142) erste Mutation Kodon 70. Nach 25-28 Tagen Kodon 219. Keine Assoziation zwischen früherem VL-Anstieg und Auftreten erster Mutationen. Proportion resistenter HIV/Wildtyp steigt mit Therapiezeit. | Fraglich | Sehr kleine Fallzahl. | B9, B8 |
| Mayers 1998 | Journal Article (Editorial Review) | | | Antiretrovirale Resistenzen. | Wiedergabe bisheriger wissenschaftlicher Ergebnisse zur Resistenzentwicklung. | Angaben zu Resistenzbildung. Transmission von resistenten HIV-Stämmen (1990 1,4%, 1992 7,5%, 1993 10,4%) | Fraglich | Ausschluß: Editorial | B5, B3, |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|--------------------------|-----------------|-----------------------|-----------|---|---|--|-----------------|--|----------------------|
| Najera et al. 1995 | Journal Article | Klinische Studie | England | Pol-Gen HIV-Quasispezies: Quantifizierung von Mutationen assoziiert mit antiretroviraler Resistenz in therapie-naiven Patienten. | Genotypisierung von therapie-naiven und AZT-therapierten Patienten. | Unter AZT-Therapierten multiple Aminosäure-Substitution korreliert mit reduzierter Sensitivität auf ART. Mutationsrate $0,8-3,4 \cdot 10^{-2}$ Substitutionen pro Nukleotid bei Therapie-naiven, $3,6 \cdot 10^{-3} - 1,1 \cdot 10^{-2}$ innerhalb individueller Quasispezies. | | Ausschluss: nicht relevant für Thema | B1, B2 |
| Palmer et al. 1999 | Journal Article | Querschnittstudie | USA | Quantifizierung der in vitro Sensitivität 5 verschiedener resistenter HIV-Stämme auf 7 RTI und 7 PI. | Phänotypische Resistenzbestimmung resistenter HIV-Isolate. | Angabe der Stärke phänotypische Resistenz auf NRTI, NNRTI und PI für die verschiedenen HIV-Stämme. | Fraglich | Ausschluss: nicht Thema | |
| Ruiz et al. 1998 | Journal Article | Klinische Studie | Spanien | Effektivität von Indinavir in RTI-therapierten Patienten gemessen an Plasma HIV-RNA-Änderungen, geno- und phänotypischer Resistenzbildung und Plasmadrug level. | Monitoring von HIV-RNA, Plasmadrug level sowie geno- und phänotypischer Resistenzbestimmung | Genotypisch und phänotypisch keine Resistenz in der Gruppe der Responder. Unter vorübergehenden und Non-Respondern phänotypische Resistenz nach 12 Wochen. | fraglich | | B1, B2, |
| Vaillancourt et al. 1999 | Journal Article | Experimentelle Studie | USA | Selektion von Resistenzassoziierte Mutationen durch Saquinavir. | In vitro Selektion für Resistenzassoziierte Mutationen auf Saquinavir. Analyse von HIV-Spezies von Patienten unter Saquinavir-Therapie. Genotypische Resistenzbestimmung. | Mit zunehmender PI-Konzentration werden additive Mutationen selektiert. Bei 3-4 Mutationen in der Bindungsstelle höchster Sensitivitätsverlust auf PI. Nach 32-48 Wochen SQV-Therapie VL-Anstieg. Mutationsentwicklung unter SQV-Selektionsdruck. | Fraglich | | B5 |
| Zazzi et al. 1996 | Journal Article | Follow-Up-Studie | Italien | Untersuchung der pathogenetische Rolle von in vitro Resistenzen gegen ZDV anhand des CD4 und HIV-DNA-Verlaufs. | Sechs ZDV-therapierte Patienten wurden longitudinal auf ZDV-Resistenzen, Änderung der HIV-DNA und CD4-Zellzahl untersucht. | Positive Korrelation zwischen HIV-DNA-Last und Resistenz Level $p < 0,000001$ (Spearman). Anzahl der HIV-DNA-Kopien und Grad der Resistenz auf ZDV invers korreliert mit CD4-Zellzahl ($p < 0,001$ und $p < 0,0001$). | Fraglich | Sehr kleine Fallzahl | B2, BM6 |
| Pilcher et al. 1999 | Journal Article | Querschnittstudie | Brasilien | Untersuchung von Therapiemuster und Resistenzbildung in einer klinischen Population ohne virologisches/immunologisches Monitoring. | Fragebogen zur medizinischen Vergangenheit und momentanen ART. Immunologische und virologische Messungen, genotypische Resistenz-Bestimmungen. | 5% der RTI-Naiven, 68% der RTI-Therapierten hatten ZDVV/ddl-Resistenz-Mutationen. Korrelation der Anzahl Mutationen und Therapiedauer $r^2 = 0,27$ $p = 0,003$. Keine Korrelation mit HIV-RNA. 0% der PI-Naiven, 30% der PI-Therapierten hatten Resistenzmutationen. Korrelation mit HIV-RNA $r^2 = 0,41$ $p = 0,045$. | Fraglich | Ausschluss: Therapie ohne virologisches Monitoring gibt es in BRD nicht. | B1, B2, B3, BM1, BM2 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-------------------|-----------------|------------|------|---|---|--|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| Boucher 1995 | Review | | | Wissenstand zu Resistenzmutationen | - | Kommentar d. Autors: Resistenz-assoziierte Mutationen unter allen Therapie-Regimen vorkommend ; Resensitizing durch Mutationen möglich (3TC Resistenz M184V erhöht revidiert AZT Resistenz), Nützliche Genotypisierung erfordert genaue Kenntnis des Zusammenspiels von Mutationen | - | Teilweise veralteter Datenstand | - |
| Moyle et al. 1996 | Review | | | Antiretrovirale Resistenzmuster und ihre Implikationen für klinisches Therapiemanagement. | Review bis dato publizierter Forschungsergebnisse zur Resistenzentwicklung unter Therapie und ihrer Korrelation mit virologischem und klinischem Outcome. | Beschreibung der spezifischen Resistenz-Muster für NRTI, NNRTI und PI. Klinische Auswirkungen der Resistenz und Implikationen für das Therapie-Management. | | Kein systematischer Review | B5, BM8 |
| Richman 1994 | Review | | | Zusammenwirken von Resistenzen, Therapieversagen und Krankheitsprogression. | Review der bis dato publizierten Forschungsergebnisse. | Suboptimale Therapie fördert Resistenzselektion. Angaben zu Resistenz-Prävalenzen. Bei high level Resistenz at baseline und S-I Phänotyp dreifach höheres Risiko für HIV-Progression. | | Kein systematischer Review | B3, B5, BM2B M8 |
| Richman 1996 | Review | | | Mechanismen, Pathogenese und klinische Signifikanz von antiretroviralen Resistenzen. | Review bis dato publizierter Forschungsergebnisse. | Angaben zur Resistenzentwicklung gegen verschiedene ART-Klassen. Prävalenzen - Assoziation zwischen Resistenz at baseline und Krankheitsprogression/Tod. | | Kein systematischer Review | |
| Vella 1997 | Report | | | Klinische Implikationen von antiretroviralen Resistenzen. | | Überblick Entwicklung von Resistenzen, Mechanismus, Resistenzmuster, klinische Implikationen. | | | B5 |

Tabelle C. Ein- und ausgeschlossene Literatur zur Wirksamkeit von Therapien

Eingeschlossene Publikationen

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|--------------------------|-----------------|----------------------------|---|---|---|---|---|--|---------------------------------|
| Albrecht et al. 1998 | Journal Article | Retrospektive Studie | Deutschland | Einfluß von HAART auf Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) | Retrospektive Analyse aller Fälle von PML in drei Kliniken in Hamburg von 1988 – 1996, Cox Proportional Hazard Modell | Patienten, die HAART starteten hatten signifikant höhere Überlebenszeit als solche, die untherapiert oder nur mit NRTI behandelt wurden (mediane Überlebenszeit > 500 Tage vs. 127 bzw. 123 Tage) (adjustiert für demographische, immunologische und virologische Faktoren) | Sehr gut (deutsche Studie) | Beispiel für den Einfluß von HAART auf weit fortgeschrittenes AIDS mit einer anderweitig unbehandelbaren opportunistischen Infektion | C1, C2, C5 |
| Battegay et al. 1999 | Journal Article | Prospektive Kohortenstudie | Schweiz | Einfluß des Zeitpunktes des Eintretens in die Swiss HIV Cohort Study auf Progression zu AIDS und Mortalität | Cox Proportional Hazard Modelle | Patienten, die eine regelmäßige Betreuung im Rahmen der Kohorte zu einem früheren Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes erhielten, hatten niedrigere Mortalität als später eingebrachte Patienten | Hoch (Große Schweizer Kohortenstudie) | - | C1, C2 |
| Brun-Vezinet et al. 1997 | Journal Article | Substudy eines RCT | Niederlande, Frankreich, United Kingdom | Resistenzentwicklung unter Zweifach- vs. Monotherapie | Virolog. Substudie des DELTA-Trials | Nach 48 Wochen vergleichbarer Anteil von Pat. mit phänotyp. Resistenz gegen AZT in allen drei Armen (43% bzw. 55% Zweifach-Therapie, 41% Monotherapie). Viruslast dennoch deutlich niedriger bei Zweifach-Therapien. Korrelation von genotyp. u. phänotyp. Resistenz (r=0.54) | Gut (große europ. Therapiestudie) | Geprüfte Therapien nicht mehr empfohlen | C1, C3, D2, D3, D4, A1, A2, A10 |
| Cameron et al. 1999 | Journal Article | RCT | USA, Canada | Effektivität von HAART mit dualer PI-Therapie | RCT mit vier unterschiedlichen Dosierungen der Kombination SQV-RTV und 2 NRTI (1 davon neu) | N = 141; Viruslast nach 48 Wochen bei 80% unter der Nachweisgrenze (200 copies/ml), keine signifikanten Unterschiede zwischen Armen | Befriedigend (gut standardisiertes RCT) | Pat. waren alle PI-naive | DC1, C3, C7 |
| Casado et al. 1998 | Journal Article | Prospektive Kohortenstudie | Spanien | Effektivität von PI-haltiger HAART | Prospektive Observationsstudie | N = 57, 91% mit NRTI vorbehandelt. Viruslast nach 12 Monaten unter Nachweisgrenze (200 copies/ml) bei 45%. Versagen assoziiert mit Vorbehandlung, höherer Baseline-Viruslast und Saquinavir-Gabe | Befriedigend (europäische Kohortenstudie) | - | C1, C2, C3, C6, C7 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-------------------------|-----------------|--|------|--|--|--|---|--|-------------------------|
| Collier et al. 1996 | Journal Article | RCT | USA | Effektivität PI-haltiger Dreifach-Therapie vs. Zweifach-Therapien | RCT, double-blind | N = 302; stärkerer CD4-Zell-Anstieg und Viruslast-Abfall unter Dreifach-Therapie | Befriedigend (gut standardisiertes RCT) | Keine Pat. unter d. Nachweispengrenze; alle Pat. mit AZT vorbehandelt | C2, C7 |
| De Gruttola et al. 1998 | Journal Article | Methodologisches Tutorial | USA | Methodische Aspekte zu Studiendesigns und Surrogatmarkern in HIV-Studien | Tutorial | Kommentare zu Fehlinterpretationsmöglichkeiten von Surrogatmarkern in Therapiestudien | - | Wichtige Hinweise zur Interpretation von Studien, insbesondere zur sehr beschränkten Vergleichbarkeit unterschiedlicher Definitionen der Viruslast-Nachweispengrenze | - |
| Deeks et al. 1999a | Journal Article | Prospektive non-randomized Interventionsstudie | USA | Wirksamkeit zweier Vierfach-Kombinationen als Salvagetherapie bei versagenden PI-haltigen HAART-Therapien; Aussagekraft phänotyp. Baseline-Resistenz | Non-randomized, open-label Interventionsstudie | NNRTI-haltige Vierfach-Salvagetherapien waren signifikant wirksamer: 7/9 vs. 1/7 Patienten unter der Viruslast-Nachweispengrenze nach 24 Wochen. Bei phänotyp. Empfindlichkeit gegen mind. zwei der vier Medikamente bei Baseline signifikant stärkerer Viruslastabfall als bei Empfindlichkeit gegen ein oder kein Medikament | Begrenzt, kleine, US-amerikanische Single Center Studie, nicht randomisiert | - | C2, C3, C6, A2, A4, A14 |
| Deeks et al. 1999b | Journal Article | Prospektive Kohortenstudie | USA | Effektivität von PI-haltigen HAART-Regimen | Prospektive Interventionsstudie | N=337; nach 48 Wochen waren 50,2% unter der Nachweispengrenze; n = 99 begannen nach Therapieversagen ein Zweitregime, von denen waren nach 24 Wochen 22% unter der Nachweispengrenze (500 copies/ml) | Befriedigend; US Single Center Studie | - | C1, C2, C3, C6, C7 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-------------------------|-----------------|---------------------------------------|-------------|--|---|---|--|------------------------------|----------------|
| Detels et al. 1998 | Journal Artikel | Prospektive Kohortenstudie | USA | Effektivität von Mono- Zweifach- und Dreifachtherapien | Vergleich von Kohortendaten von vier Zeitabschnitten (1984-1990, vorwiegend keine Therapie; 1990-1993, vorwiegend Monotherapie; 1993-1995, vorwiegend Zweifachtherapie; und 1995-1997 vorwiegend Dreifach-Therapie) anhand von Cox Modellen | Relative Hazards für Progression zu AIDS mit Zeit von 1990-93 als Referenzstratum: 1,04 (1993-1995), 0,35 (1995-97); rel. Hazards für Tod: 0,87 (1993-1995), 0,62 (1995-1997) | Befriedigend (große Langzeitkohorte, aber US Daten mit unterschiedl. Gesundheitssystem-Charakteristika (Access to care, etc.), ausschließlich homosexuelle Männer) | - | - |
| D'Aquila et al. 1996 | Journal Article | RCT, double blind, placebo-controlled | USA | Effektivität von Dreifachtherapie mit einem NNRTI vs. Zweifachtherapie | RCT | Dreifach-Therapie führte zu signifikant stärkerem Viruslastabfall (Differenz: 0,32 log) u. 18% höherer CD4-Zahl | Befriedigend (gut standardisiertes US RCT) | - | C2, C7 |
| Egger et al. 1997 | Journal Article | Prospektive Kohortenstudie | Schweiz | Zeitl. Veränderungen von Inzidenz v. AIDS u. Mortalität 1988-1996 | Vergleich d. Kohortenpopulation in verschiedenen Zeitabschnitten | Mit 1988-1990 rekrutierten Patienten als Referenzpopulation: Rückgang d. Progression zu AIDS um 77% und Mortalität um 62% bei den 1995-6 Rekrutierten | Gut (Große mitteleuropäische Kohortenstudie, vergleichbare Gesundheitsversorgung) | - | CM1 |
| Fätkenheuer et al. 1997 | Journal Article | Retrospektive Studie | Deutschland | Inzidenz von Therapieversagern unter PI-haltiger HAART | Retrospektive Analyse PI-behandelter Patienten 1996 | Versager-Rate rangierte zwischen 30 und 44% je nach PI über 6 Monate | Sehr gut (deutsche Studie) | - | C1, C2, C6, C7 |
| Florida et al. 1999 | Journal Article | RCT | Italy | Effektivität einer Dreifachtherapie m. Nevirapine (NVP) | RCT, double blind, placebo controlled | N = 68 Nach 48 Wochen noch signif. Unterschied d. Viruslast-Rückgangs zwischen Dreifach- und Zweifach-Therapie (1,97 log vs 1,20 log) | Gut | Nur Therapie-naive Patienten | C1, C7 |
| Gulick et al. 1998 | Journal Article | RCT | USA | Effektivität von Dreifachtherapien vs. Sequentiellen Therapien | RCT, double blind | Bei sofortiger Gabe von drei Substanzen bei 78% Viruslast-Senkung unter 500 copies/ml, bei sequentieller Therapie nur bei 30-45% | Befriedigend (standardisierter RCT) | - | C1, C3, C7 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|--|-----------|--|---|--|---|--|--------------------------|
| Hall et al. 1999 | Journal Article | Retrospektive Analyse | USA | Effektivität von PI-haltigen Saviage-Therapien nach Versagen einer PI-haltigen Erst-Therapie | Retrospektive Krankenakten-Analyse | N=23; Erfolgsrate 56,5% unter 400 copies/ml; Viruslast zum Zeitpunkt d. Switches niedriger bei Respondern als bei Non-Respondern | Mäßig, kleine retrospektive US Studie | - | C2, C3, C7 |
| Hammer et al. 1997 | Journal Article | RCT | USA u. UK | Effektivität von Dreifach-Therapie mit PI vs. Zweifach-Therapie (nur NRTI) | RCT, double blind, placebo controlled | N=1156; nach 40 Wochen signifikant niedrigere Mortalität bei Dreifach-Therapie (1,4 vs. 3,1%), ebenso niedrigere Progression zu AIDS o. Tod (6 vs. 11%), Viruslast unter 500 Kopien nach 24 Wochen 60% vs. 9% | Befriedigend bis gut (standardisierter RCT mit europäischer Beteiligung) | Alle Patienten waren mit AZT vortherapiert | C2, C3, C7, CM 16, CM 18 |
| Harris et al. 1998 | Journal Article | Prospektive Interventionsstudie | Canada | Effektivität von Dreifach-Kombinationstherapie aus NRTI, NNRTI u. PI nach versagender NRTI-Therapie | Nicht-kontrollierte Interventionsstudie | N=22; 73% d. Patienten lagen unter 500 copies/ml nach 24 Wochen, davon 40% unter 20 copies/ml | Befriedigend (standardisierte Intervention, vergleichbares Gesundheitssystem) | Patienten hatten weit fortgeschrittene HIV-Infektion mit rel. Hoher Viruslast at baseline | C2, C3, C4, C7 |
| Haubrich et al. 1999 | Journal Article | Prospektive Beobachtungsstudie als Substudie eines RCT | USA | Effekt von selbst-berichteter Compliance auf Therapieerfolg | Prospektive Beobachtungsstudie | N = 173. Niedrigstes Compliance-Stratum hatte Anstieg der Viruslast unter Therapie um 0,2 log und Abfall der CD4-Zellen um 19/ul, verglichen mit Abfall der Viruslast um 1,1 log und Anstieg der CD4-Zellen um 72/ul im höchsten Stratum; Trend-test signifikant | Befriedigend (standardisiertes Therapieprotokoll) | - | - |
| Henry et al. 1998 | Journal Article | RCT | USA | Effektivität einer Dreifach-Therapie (2 NRTI + 1 NNRTI) vs. Zwei Zweifach-Therapien vs. 1 Monotherapie | RCT, double blind, placebo controlled | N = 1313. Signifikant niedrigere Progression zu AIDS o. Tod in d. Dreifach-Therapie vs. Monotherapie 56,2 vs. 63,5 events/ 100 person yrs) und Mortalität (28,9 vs. 33,7 deaths/100 person yrs) | Befriedigend (standardisierter RCT) | Weit fortgeschrittene HIV-Infektion mit schwerem Immundefekt at baseline bei allen Patienten | CM 14, CM 18, C2, C7 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-----------------------|-----------------|--------------------------------|------------|---|---|---|---|--------------------------------------|-----------------|
| Hogg et al. 1998 | Journal Article | Prospektive Kohortenstudie | Canada | Effektivität von neueren Therapien die 3TC u. D4T enthalten („ERA II“) versus älteren, die nur AZT, ddC u. ddl („ERA I“) enthielten | Prospektive Kohortenstudie basierend auf der Datenbasis eines öffentlichen Programms zur kostenlosen Bereitstellung antiretroviraler Medikamente in British Columbia. Kaplan Meier-Analysen, Cox-Modelle. | N=1178. Ältere Therapien (ERA I) mit AZT, ddC, ddl waren häufiger Monotherapie (51%) (hauptsächlich begonnen von 1992-95) als neuere Therapien (ERA II) (6% (begonnen 1995-1996). Bei Adjustierung für andere Faktoren betrug d. relative Hazard für AIDS o. Tod 1,93 bei älteren vs. neueren Therapien | Befriedigend (Populationsbezogene Datenbasis, ähnliches Gesundheitssystem | - | CM 15 CM 17 |
| Hogg et al. 1999 | Journal Article | Prospektive Kohortenstudie | Canada | Effektivität von NRTI-haltigen Zweifach-Therapien (ERA II) vs. PI- o. NNRTI.-haltige Dreifach-Therapien (ERA III) | Prospektive Kohortenstudie basierend auf der Datenbasis eines öffentlichen Programms zur kostenlosen Bereitstellung antiretroviraler Medikamente in British Columbia. Kaplan Meier-Analysen, Cox-Modelle. | Rel. Hazard für AIDS o. Death von ERA II vs. ERA III: 2,37; rel. Hazard f. Death 3,21 (jeweils adjustiert f. immunolog., virolog., und demographische Variablen) | Befriedigend (Populationsbezogene Datenbasis, ähnliches Gesundheitssystem | - | CM 15, CM 17 |
| Ibanez et al. 1999 | Journal Article | Prospektive Observationsstudie | Spanien | Veränderungen d. totalen und integrierten HIV-DANN in peripheren mononucleären Blutzellen (PBMC) unter erfolgreicher HAART | Prospektive Analyse von Blutzellengenomenen at baseline und 48 Wochen nach Therapiebeginn mit Hilfe von Nested PCR | N=10. Während HIV-RNA im Plasma fällt, CD4-Zellen ansteigen und totale HIV-DANN fällt, zeigt sich kein signifikanter Abfall der integrierten HIV-DANN in PBMC (Pool latent infizierter Zellen nicht signifikant verkleinert) | Gut (rein biolog. Analyse) | - | - |
| Lafeuille et al. 1997 | Journal Article | Prospektive Studie | Frankreich | Effektivität einer Dreifach-Therapie aus NRTI bei prim. HIV-Infektion | Prospektive Analyse, non-randomized, non-controlled | N = 10. Viruslast fiel bei allen Pat. unter die Nachweisgrenze (200 copies/ml), Suppression blieb konstant während restl. Beobachtungszeit von 1 Jahr | Gering, sehr kleine Studie | Pat. sehr früh nach Infektion m. HIV | C1, C3 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-----------------------|-----------------|--|---------|--|---|---|---|----------------------|---|
| Ledgerber et al. 1999 | Journal Article | Prospektive Kohortenstudie | Schweiz | Effektivität von HAART | Prospektive Kohortenstudie | N = 2674. Bei 90,7% d. Therapie-Naiven fällt Viruslast unter die Nachweisgrenze nach 12 Monaten. 20,1% dieser pat. haben Therapieversagen im Verlauf von 2 Jahren. Signif. Höherer rel Hazard für AIDS und Death bei Pat., die nicht unter Nachweisgrenze gelangen (2,4) im Vgl. zu anhaltend supprimierten Pat. Kein signif. Höherer rel Hazard bei Pat. mit viralem Rebound | Sehr gut (Große zentral-europäische Kohortenstudie) | - | CM3, CM4, CM7, CM8, CM9, CM10, CM13, CM14, CM15, CM16, CM17, CM18, C1-3, C5-7 |
| Lucas et al. 1999 | Journal Article | Retrospektive Kohortenstudie | USA | Effektivität von PI-haltiger HAART | Retrospektive Analyse, Inner City Single Center | N = 273. Bei 44% der Pat. war Viruslast unter 400 copies/ml nach 3-7 Monaten. | Begrenzt (Vermutlich sehr selektives Patientengut (US Inner City Hospital), niedrige Compliance | - | C2, C3 |
| Markowitz et al. 1999 | Journal Article | Offene nicht kontrollierte Pilotstudie | USA | Untersuchung des Effekts einer frühen Kombinationstherapie auf Viruslast und antivirale Immun-Antwort, mit dem Ziel einer vollständigen Suppression der Virusreplikation | Virologisches (Plasma, PBMC, lymphoides Gewebe) und immunologisches Monitoring von 12 Patienten unter Dreifach-Kombinationstherapie mit Zidovudin, Lamivudin, Ritonavir, innerhalb 90 Tagen nach Auftreten von Symptomen akuter HIV-Infektion begonnen. | Nach 28,8 Tagen (range: 4-97) HIV-RNA <500 RNA/ml. Maximale HIV-RNA-Reduktion 2,2 log/ml. Bei adhärennten Patienten blieb HIV-RNA unter Nachweisgrenze. Durchschnittliche CD4-Zahl nach 18 Monaten Therapie signifikant um 290 Zellen/mm ³ gestiegen. Vollständige Suppression der Virusreplikation nicht erfolgreich. | Ja. | Sehr kleine Fallzahl | C1, C3, |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|----------------------|---------------|---|--|--|-----------------|-----------|-----------------------------|
| Mocroft et al. 1998 | Journal Article | Beobachtungsstudie. | Kanada | Untersuchung von Faktoren, die mit Viruslast-Reduktion unter der Nachweisgrenze und mit Viruslast-Wiederanstieg bei Patienten unter ART mit einem Protease-Inhibitor assoziiert sind. | Virologisches Monitoring von HIV-infizierten Patienten unter antiretroviraler Therapie mit einem Protease-Inhibitor. Kaplan-Meier-Schätzungen und Cox proportional hazard. | Nach 24 Wochen Therapie Kaplan-Meier für HIV-RNA < 50/ml 52,8% (45,2-56,6), für VL-Rebound 15,5% (8,2-22,8), 25% nach 9 Monaten. Bei höherer VL at baseline geringere Wahrscheinlichkeit für VL-Reduktion < 50/ml: RH 0,50 (0,35-0,70) p<0,0001; Zunahme der Wahrscheinlichkeit mit Anzahl Einnahme neuer Substanzen: RH pro neue Substanz 1,54 (1,01-2,11) p=0,048. Faktoren für erhöhtes Risiko eines VL-Rebounds: hohe CD4-Zahl RH 0,73 (0,53-1,00) p=0,049; Einnahme Indinavir vs. andere PI RH= 0,17 (0,03-0,86) p=0,033. | Ja. | | C2, C4, C8, CM6, CM12, CM10 |
| Molina et al. 1999 | Journal Article | RCT | Frankreich | Vergleich der anti-retroviralen Effektivität von Stavudin + Didanosin vs. Zidovudin + Lamivudin als ART in therapie-naiven HIV-infizierten Patienten. | Virologisches und immunologisches Monitoring von HIV-infizierten Patienten unter Therapie mit 1) Stavudin + Didanosin oder 2) Zidovudin + Lamivudin oder 3) sequentiell 1) und 2). | Nach 24 Wochen Therapie HIV-RNA-Reduktion um 1) 2,26log/ml, 2) 1,26 log/ml, 3) 1,58 log/ml; CD4-Zahl-Anstieg um 1) 124/µl, 2) 62 /µl, 3) 118 /µl. HIV-RNA Reduktion < 500/ml 1) 91% (80-98), 2) 42% (28-57), 3) 60% (45-74); < 50/ml 1) 47% (32-62), 2) 4% (1-15), 3) 9% (2-20). CD4-Anstieg 1) 124 ± 15 /mm ³ , 2) 62 ± 17/mm ³ , 3) 118 ± 17/mm ³ . | Ja. | | C1, C3, CM3 |
| Montaner et al. 1998 | Journal Article | Multi-zentrische RCT | International | Vergleich des virologischen Effekts verschiedener Kombinationen von Nevirapin, Didanosin und Zidovudin. | Virologische und immunologisches Monitoring sowie Progression / Tod von HIV-infizierten Patienten unter ART mit 1) ZDV+Nevirapin, 2) ZDV+Didanosin, 3) ZDV+Didanosin+Nevirapin | HIV-RNA-Reduktion nach 8 Wochen: 1) 0,90 log, 2) 1,55 log, 3) 2,18 log; Reduktion < 20/ml nach 52 Wochen 1) 0%, 2) 12%, 3) 51% Progressionsrate / Tod: 1) 23%, 2) 25%, 3) 12%. | Ja. | | C1, C4, CM5 |
| Murphy et al. 1999 | Journal Article | RCT | USA | Effektivität von Amprenavir in Monotherapie versus in Kombination mit Zidovudin und Lamivudin. | Virologisches und immunologisches Monitoring PI-naiver HIV-infizierter Patienten unter Therapie mit 1) Amprenavir alleine oder 2) in Kombination mit Zidovudin und Lamivudin. | Nach 12 Wochen mediane HIV-RNA-Reduktion 1) 0,91 log und 2) >2,16 log, Reduktion < 500/ml 1) 26%, 2) 73%. Viruslast-Wiederanstieg 1) 35,7%, 2) 2,3%. | Ja. | | C2, C3, CM4 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|--|------------|--|--|--|-----------------|-----------|------|
| Patella et al. 1998 | Journal Article | Beobachtungsstudie | USA | Evaluation der rückgängigen Mortalität und Morbidität unter HIV-infizierten Patienten im Zeitraum 1994 bis 1997 anhand von Patientendaten. | Statistische Auswertung von Patientendaten aus 9 Kliniken bezüglich der Endpoints Tod, opportunistische Erkrankungen (OI), AIDS-related disease event (ADE), Viruslast (VL). | Mortalität sinkt von 29,4/100 py 195 auf 8,8/100 py 1997. Inzidenz der OI sinkt von 21,9/100 py 1994 auf 3,71/100 py 1997. Sterberisiko 4,5 ohne ART vs. Kombinations-Therapie; 1,5 ART ohne PI vs. mit PI. Mittlere VL: 4,10 log keine Therapie, 3,66 Monotherapie, 3,43 Kombinationstherapie ohne PI, 2,97 mit PI. | Ja. | | |
| Pezotti et al. 1999 | Journal Article | Prospektive Beobachtungsstudie | Italien | Evaluation des Effekts von Kombinationstherapien und dem Einsatz von Protease-Inhibitoren auf das Überleben von AIDS-Patienten. | Patientendaten bezüglich ART, CD4-Zellzahl, Tod, ADE. Kaplan-Meier und Cox proportional hazard zur Schätzung der Überlebenszeit. | Sterbewahrscheinlichkeit 1,54 (1,17-2,04) unter Monotherapie, 0,61 (0,46-0,80) unter dualer Therapie, 0,36 (0,21-0,62) unter Dreifach-Therapie mit PI vs. Monotherapie. | Ja. | | |
| Phillips et al. 1998 | Journal Article | Multi-zentrische, prospektive Beobachtungsstudie | Europa | Evaluation der Überlebenszeit in Abhängigkeit zur anti-retroviralen Therapie mit Zidovudin plus verschiedene Nukleosid Analoga. | Cox proportional hazard zur Schätzung der Sterbewahrscheinlichkeit. | Adjustierte Sterbewahrscheinlichkeit verringert sich, wenn zusätzlich ein anderer NRTI eingenommen wird RH 0,61 (0,51-0,72) ZDV plus ein NRTI : RH 0,41 (0,28-0,62) plus 3TC, 0,79 (0,67-0,93) plus ddI, 0,74 (0,59-0,92) plus ddC, 0,67 (0,49-0,91) plus d4T. | Ja. | | |
| Picketty et al. 1998 | Journal Article | Prospektive Kohorten Studie | Frankreich | Klinisches, virologisches und immunologisches Outcome unter einjähriger antiretroviraler Kombinationstherapie mit Indinavir und 2 NRTI. | Klinisches, virologisches und immunologisches Monitoring von PI-naiven HIV-infizierten Patienten unter Therapie mit Indinavir kombiniert mit 2 NRTI. | 5% Sterberate, 57% Responder (HIV-RNA-Reduktion um 1 log + CD4-Zahl-Anstieg um 50/mm ³), 17% Non-Responder, 21% erfolgreiche Änderung in einem Surrogatmarker. Mittlere HIV-RNA-Reduktion nach 3, 6, 9, 12 Monaten 1,51 ± 0,09, 1,41 ± 0,09, 1,55 ± 0,1, 1,43 ± 0,16. | Ja. | | |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|--------------------------------|---------------|---|--|--|-----------------|------------------|---|
| Pickett et al. 1999 | Journal Article | Offene klinische Studie | Frankreich | Effektivität einer Kombination aus 5 antiretroviralen Substanzen mit Ritonavir, Saquinavir und Efavirenz plus 2 NRTI in Patienten nach virologischem Versagen unter konventioneller Dreifachtherapie. | Virologisches und immunologisches Monitoring von Saquinavir und Efavirenz-naiven, Pi-e erfahrenen HIV-infizierten Patienten. Genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung at baseline. | Nach 24 Wochen mediane HIV-RNA-Reduktion 1,20 log/ml, CD4-Anstieg um $62 \times 10^6/l$. HIV-RNA-Reduktion < 500/ml bei 71%, < 50/ml bei 45%. HIV-RNA-Reduktion in Anwesenheit phänotypischer SQV-Resistenz at baseline 0,91 log vs. 1,52 log für Sensitive. Größere Proportion Patienten mit HIV-RNA < 500/ml und < 50/ml in Abwesenheit von SQV-Resistenz: 84% vs. 50% (p=0,05) und 58% vs. 25% (p=0,06). | Ja. | | C2, C3, C4, CM4, CM6 B3, B8, B9, BM2 |
| Poggi et al. 1999 | Journal Article | Prospektive offene Pilotstudie | Frankreich | Untersuchung der Langzeiteffektivität einer Dreifach-Kombinationstherapie vom Zeitpunkt der Primärinfektion aus. | Virologisches und immunologisches Monitoring von Patienten unter Therapie mit Zidovudin, Didanosin und Lamivudin. Genotypische Resistenzbestimmungen. | Proportion Patienten mit HIV-RNA < 20/ml 4/15, 20-120/ml 6/15, mit VL-Rebound 5/15. Provirale DNA nach 16 ± 3 Monaten um 1 log reduziert, HIV-RNA nach 105 ± 22 Tagen < 200 bei allen Patienten. Median CD4-Zahl 684 (309-1210). | Ja. | Kleine Fallzahl. | C1, C4, CM5 |
| Saag et al. 1998 | Journal Article | Multi-zentrische RCT | USA + Europa | Evaluation der antiretroviralen Aktivität und Sicherheit von Abacavir alleine oder in Kombination mit Zidovudin in therapie-naiven oder weniger als 12 Wochen therapierte HIV-infizierte Patienten. | Klinisches, virologisches und immunologisches Monitoring. Es wurden 4 Kohorten mit unterschiedlicher täglicher Abacavir-Dosis eingeteilt. | Mediane HIV-RNA-Reduktion nach 4, 12 Wochen 1,11-1,77 log/ml, 1,02-2,24 log/ml für Monotherapie und 1,81-2,01 log/ml für duale Therapie. HIV-RNA < 400/ml, < 40/ml 28%, 11% für Monotherapie und 69%, 22% für duale Therapie. | Ja. | | C1, C2, C3, C4, CM4, CM6 |
| Schooley et al. 1996 | Journal Article | RCT | International | Virologisches und immunologisches Benefit initialer Kombinationstherapie mit Zidovudin und Zalcitabin oder Didanosin versus Zidovudin-Monotherapie. | Klinisches, virologisches und immunologisches Monitoring 4 Wochen mit ZDV therapierter Patienten unter Therapie mit 1) ZDV oder 2) ZDV + Didanosin oder 3) ZDV + Zalcitabin. | Viruslastsenkung und CD4-Anstieg in den Gruppen mit Kombinationstherapie signifikant höher. HIV-RNA-Reduktion nach 12 Wochen 1) 0,3 log, 2) 0,6 log, 3) 1,0 log. Verzögertes Auftreten eines ADE unter Kombination vs. Monotherapie (p=0,22). Gruppe 2) längere Überlebenszeit (p=0,04) und längere Zeit bis zur klinischen Progression / Tod (p=0,004) vs. Monotherapie. | Ja. | | C1, C2, |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|----------------------------------|--------|--|--|---|-----------------|--|----------------|
| Simberkoff et al. 1996 | Journal Article | RCT | USA | Langzeit-Beobachtung symptomatischer HIV-infizierter Patienten unter früher oder spät eingeleiteter Zidovudin-Therapie | Klinisches und immunologisches Monitoring symptomatischer Patienten unter 1) früh oder 2) spät eingeleiteter Therapie mit ZDV allein oder in Kombination mit anderen RTI. Kaplan-Meier und Cox Proportional Hazard Regression. | Relatives Risiko der Progression zu AIDS RR 0,72 (0,52-0,99) (p=0,044). Relatives Sterberisiko RR 0,98 (0,71-1,36) (p=0,91). Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis AIDS 1) 68,2, 2) 57,4 Monate (p=0,044); bis zum Tod 1) 65,8, 2) 68,7 Monate (p=0,91). Früh eingeleitete ZDV-Therapie verzögert AIDS, verläuft jedoch nicht Überleben. | Ja. | Monotherapie nicht mehr aktueller Wissensstand | C2 |
| Staszewski et al. 1996 | Journal Article | Multi-zentrische RCT | Europa | Vergleich der Sicherheit und Effektivität zweier unterschiedlicher Dosen Lamivudin in Kombination mit Zidovudin versus Zidovudin-Monotherapie. | Klinisches, virologisches und immunologisches Monitoring ZDV-erfahrener Patienten unter 1) ZDV-Monotherapie oder 2) ZDV+3TC (150 mg) oder 3) ZDV+3TC (300 mg). | HIV-RNA-Änderung nach 24 Wochen (in Klammern Wert einer anderen Methode): 1) +0,1 log/ml (+0,06 log/ml), 2) -0,9 log/ml (-0,56 log/ml), 3) -0,75 log/ml (-0,81 log/ml). | Ja. | | C2 |
| Staszewski et al. 1999 | Journal Article | Klinische Beobachtungsstudie | BRD | Virologischer Effekt antiretroviraler Therapien mit Protease-Inhibitor bei PI-naiven HIV-infizierten Patienten. | Virologisches und immunologisches Monitoring von HIV-infizierten Patienten unter ART mit einem Protease-Inhibitor. Cox Proportional Hazard Regression und Kaplan-Meier Schätzung. | Nach 24 Wochen Therapie 79% (76-82) Wahrscheinlichkeit die Viruslast unter 500/ml zu senken. 651/901 erreichten VL < 500/ml. Cox-Regression für Wahrscheinlichkeit VL < 500/ml: RH 0,72 VL at baseline niedrig, RH 1,07 CD4 at baseline hoch, RH 1,46 für 2 zusätzlich neue Substanzen. 53% (51-55) Wahrscheinlichkeit für einen VL-Rebound in der 52. Woche. | Ja. | | C1, C2, C3, C7 |
| Vaidez et al. 1999 | Journal Article | Retrospektive Beobachtungsstudie | USA | Untersuchung, ob anhaltende Virus-Suppression in der klinischen Praxis erreicht werden kann und welche Faktoren mit dem virologischem Outcome assoziiert sind. | Klinisches, virologisches und immunologisches Monitoring. Multivariate Analyse zur Identifikation von Baseline-Faktoren, die mit virologischem Outcome assoziiert sind. | 46,8% mit HIV-RNA < 44 / ml nach 335 Tagen. HIV-RNA-Reduktion über 1,3 log /ml bei Respondern und 0,32 log /ml bei Non-Respondern. Faktoren assoziiert mit virologischem Outcome: weibliches Geschlecht OR 0,27 (0,1-0,74) (p<0,0,2), früher PI-Start OR 0,70 (0,5-0,98) (p<0,04), eingehalten OR 0,20 (0,08-0,47) (p<0,001), CD4-Nadir geringer OR 0,99 (0,995-0,999) (p<0,04), HIV-RNA-Peak geringer OR 2,12 (1,39-3,25) (p<0,001). | Ja. | | C1, C2, C3, C8 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|---------------------|-------------|---|---|---|--|----------------------------|---------------------|
| Wit et al. 1999 | Journal Article | Beobachtungsstudie | Niederlande | Virologisches Outcome und Prädiktoren für ein virologisches Therapieversagen in PI-naiven HIV-infizierten Patienten unter ART mit Protease-Inhibitor. | Klinisches, virologisches und immunologisches Monitoring. Univariate und multivariate Analyse zur Prädiktion von virologischem Versagen. | Nach 48 Wochen 75% (69-80) mit HIV-RNA <1000 /ml. 6,3 % entwickelten ADE. 40% virologisches Versagen. Therapieerfolge vs. naive Patienten haben größeres Risiko für virologisches Versagen (43% vs. 27% p=0,02). Prädiktoren für virologisches Versagen (univariat): HIV-RNA at baseline hoch (OR 1,62 pro log), CD4 at baseline niedrig (OR 1,53 pro 100 Zellen/mm ³), PI ohne andere Antiretrovira (OR 1,98), Einnahme SQV (OR 3,86). | Ja. | | C1, C2, C8, CM12 |
| Carpenter et al., 1998 | Journal Article | Practice Guideline | USA, Canada | - | Experten-Panel | Empfehlungen zu Start, Zusammensetzung und Änderung von HAART; keine Stellungnahme zu Resistenztests | Weitgehend identisch mit europäischen Guidelines | - | - |
| Gazzard et al 1998 | Journal Article | Guideline | UK | - | Experten Panel | Empfehlungen zu Zeitpunkt und Zusammensetzung von HAART | Sehr ähnlich zu deutschen Guidelines | - | - |
| Montaner et al. 1998 | Review | | | Antiretrovirale Therapie 1998 | Publizierte Studien-Ergebnisse als Hintergrund. | Review über Ziel ART, Faktoren, die virologisches Outcome beeinflussen. | | Kein systematischer Review | C8 |
| Moyle et al. 1998 | Review | | | Antiretrovirale Therapie für HIV-Infektion. Wissensbasierte Empfehlungen zur Selektion und zum Einsatz antiretroviraler Substanzen. | Review bisherig publizierter Forschungsergebnisse zur antiretroviralen Therapie. | Tabellarische Auflistung von Studien mit HIV-RNA und CD4-Zahl. Überblick über Ziel der ART, ART bei therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten, Faktoren, die Effektivität der Therapie beeinflussen. | | Kein systematischer Review | C1, C2, C3 |
| Baker et al. 1999 | Abstract | Klinische Substudie | | Effektivität von Efavirenz in NNRTI-erfahrenen Patienten. | Virologisches Follow-up von HIV-infizierten Patienten, die nach Therapieversagen unter einer ART mit NNRTI auf Efavirenz umgestellt wurden. Genotypische Resistenzbestimmungen. | Nach 3 Monaten 43% (12/28) mit HIV-RNA < 400/ml, 57% (16/28) > 400/ml. 78% (32/41) haben eine oder mehrere NNRTI-Resistenzmutationen. 7/8 mit Doppelmutation sind Non-Responder, 3/6 mit K103N, 3/3 mit Y181C-Mutation. | Ja. | Kleine Fallzahl n=28 | C2, C3, CM4, B2, B3 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-----------------------|-----------------|---|-------------|---|--|---|---|--|-------------|
| Daar et al. 1999 | Abstract | Prospektive Kohortenstudie | unklar | CD4-Zahl und Viruslast bei primärer HIV-Infektion unter HAART vs. Non-HAART | Prospektive Kohortenstudie | N = 25. Patienten mit HAART hatten einen CD4 Zell-Anstieg von 252/ul vs. ein Abfall von 84/ul bei Non-HAART-Patienten. Alle HAART-Patienten hatten nicht nachweisbare Viruslast nach 12 Wochen | Befriedigend, gut charakterisiertes Kollektiv, aber kleine Fallzahl | - | C1, C3 |
| Egger et al. 1998 | Abstract | Prospektive Kohortenstudie | Schweiz | Unterschiedl. Effektivität zwischen PI's bei gleichen begleitenden NRTIs | Prospektive Kohortenstudie | Signifikant schnellere Progression zu AIDS und höhere Mortalität bei Hard-capsule Saquinavir | Gut (Große mitteleuropäische Kohortenstudie, vergleichbare Gesundheitsversorgung) | - | - |
| Hengge et al. 1999 | Abstract | Nicht randomisierte Interventionsstudie | Deutschland | Effektivität einer PI-haltigen Dreifach-Therapie bei Therapie-Naiven vs. Vorbehandelten | Prospektive Interventionsstudie über 18 Monate | N = 82. Nach 18 Monaten 22% der therapie-Naiven unter 500 copies/ml (Vorbehandelte: 21%). Wiederabfall der CD4-Zellen bei Therapie-Naiven nach 18 Monaten und initialem Anstieg. | Gut, deutliche Interventionsstudie | Bemerkenswert schlechtes Therapie-Ergebnis bei Therapie-Naiven sowie 3 Fälle schwerer Nebenwirkungen, eine davon tödlich | C1, C2, C3 |
| Lo Caputo et al. 1996 | Abstract | Retrospektive Studie | | Evaluation der Überlebenszeit in Patienten mit CD4-Zellzahl unter 50/mm ³ unter antiretroviraler Therapie. | Retrospektive Überlebenszeit-Analyse von HIV-infizierten Patienten mit CD4-Zahl < 50/mm ³ . Antiretrovirale Therapie, klinische Vorgeschichte, opportunistische Erkrankungen gingen ein | Mittlere Überlebenszeit 22,24 Monate (range 6-63). 40% der Kohorte starben in der Analysezeit (2 Jahre). Korrelation zwischen Therapie und Überleben (p<0,001). | Ja. | | C |
| Martinez et al. 1998 | Abstract | RCT | | Vergleich des Effekts einer Deichfach-Kombinationstherapie mit d4T, 3TC und einem Protease-inhibitor bei NRTI-erfahrenen HIV-infizierten Patienten. | Immunologisches und virologisches Monitoring von Patienten unter Therapie mit d4T, 3TC plus Saquinavir oder Ritonavir oder Indinavir. Andere Endpoints: AIDS-related disease event (ADE), Tod. | Nach 30 Wochen 50% mit SQV, 12% mit Ritonavir, 18% mit Indinavir als PI wiesen Endpoints ADE oder Tod auf. Nach 6 Monaten HIV-RNA-Reduktion in der Gruppe SQV -1,3log, Ritonavir -2,2 log, Indinavir -1,7 log; RNA-Reduktion < 200/ml in den Gruppen 30%, 60%, 50%. CD4-Zellzahl/mm ³ stieg um +105, +167, +100. | Ja. | | C2, C3, CM4 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-----------------------|-----------------|-----------------------------------|--------|---|---|--|-----------------|-----------|------------------|
| Paliella et al. 1999 | Abstract | k.A. | | Evaluation von Trends in der Morbidität und Mortalität von HIV-infizierten Patienten unter antiretroviraler Behandlung. | Klinische Patientendaten von 1994 bis 1998 bezüglich der Endpoints Tod und opportunistische Erkrankungen (OI), Viruslaständerung und CD4-Zellzahl stratifiziert nach ART ausgewertet. | Mortalität 1994 33/100 py, 1996 18/100 py, 1998 5/ 100 py, 1997 11/100 py. OI-Inzidenz 1995 23/100 py, 1996 15/100 py, 1997 6/100 py, 1998 4/100 py. Signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität durch ART mit PI (p<0,01). Signifikanter linearer Trend Reduktion der Viruslast und CD4-Anstieg unter ART mit PI (p<0,0001). | Ja. | | |
| Phillips et al. 1999 | Abstract | Multi-zentrische, prospektive RCT | Europa | Virologisches und klinisches Outcome einer Second-Line PI-Therapie. | Virologisches, immunologisches und klinisches Monitoring. Cox Proportional Hazard zur Analyse von Prädiktoren für VL < 400 K/ml und Progression zu einem ADE. | 375 (292/769) mit VL < 400 K/ml nach 8 Monaten. 32% Probability hierfür nach 6 Monaten, 46% nach 12 Monaten. RH 1,27 für 2-fach höhere CD4-Zahl. RH 0,60 für 1 log höher VL at baseline Prädiktoren für Response. ADE-Inzidenz 8,5/100 py. | Ja. | | C2, C3, C6, CM12 |
| Rockstroh et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | | Effektivität und Sicherheit von Ritonavir/Indinavir plus 2 NRTI in therapienaiven Patienten. | Virologisches und immunologisches Monitoring von therapienaiven Patienten unter Therapie mit 1) AZT/3TC oder 2) d4T/3TC oder 3) d4T/ddl. | Nach 24 Wochen HIV-RNA-Reduktion um 1,7 log (1,3-2,6). HIV-RNA-Reduktion < 400/ml 100%, < 80/ml 80%. | Ja. | | C1, C3, CM4 |
| Saag et al. 1998 | Abstract | Prospektive Kohorten Studie | | Einfluß der antiretroviralen Therapie und andere Faktoren auf das virologische und immunologische Outcome. | Virologisches, immunologisches und klinisches Monitoring sowie Lebensqualität, Adhärenz und genotypische / phänotypische Resistenzbestimmung. | Assoziierte Faktoren mit Erfolg in HIV-RNA-Reduktion: geringere Viruslast at baseline (p=0,01) und weniger antiretrovirale Regimes (p=0,001). Cox proportional hazard für vorherige PI-Einnahme RH 3,3 (p=0,0001), für höhere VL at baseline RH 1,5 (p=0,0001). | Ja. | | |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|--------------------------------|-----------------|-------------------------------|------|--|---|---|-----------------|-----------------------|--|
| Salzberger et al. 1999 | Abstract | Prospektive Kohorten Studie | BRD | Analyse der klinischen und virologischen Wirksamkeit der HAART. | Klinisches, virologisches und immunologisches Monitoring. Cox proportional hazard für die Analyse der Risikofaktoren für ein klinisches oder virologisches Versagen. | 81% virologischer Teilerfolg (HIV-RNA-Abfall um 1 log), 68% virologischer Erfolg (HIV-RNA unter Nachweisgrenze). Virologisches Versagen in 51% für Erfolg, in 47% für Teilerfolg. Risikofaktoren für virologisches Versagen: RH 1,6 bei AIDS at baseline, RH 1,8 Saquinavir HG vs. Indinavir / Ritonavir. Risikofaktoren für klinisches Versagen: RH 4,9 AIDS at baseline, RH 3,2 SQV, RH 0,74 CD4-Anstieg um 50 Zellen, RH 0,1 voll ständige VL-Suppression. | Ja. | | C3, C7, C8 |
| Shulman et al. 1999 | Abstract | Retrospektive Chart Review | | Sicherheit und Effektivität von ADV/EFV-basierende Salvage-Therapie und Determination klinischer sowie genotypischer Prädiktoren. | Virologisches, immunologisches Monitoring von HIV-infizierten Patienten unter Salvage-Therapie mit ADV/EFV. Baseline-Genotypisierung. | Nach 24 Wochen HIV-RNA 33% < 20K/ml, 67% < 500 K/ml, 83% HIV-RNA-Reduktion > 0,5 log bei NNRTI-Naiven; bei NNRTI-Erfahrenen 0%, 0%, 30%. Klinische Prädiktoren für VL < 500 K/ml: NNRTI-naiv, VL < 100000, CD4 > 200, ART mit 3TC. Keiner mit NNRTI-Mutation erreichte VL < 500 K/ml | Ja. | Geringe Fallzahl n=33 | C2, C3, C4, C6, CM4, CM6, CM12, B2, B8 |
| Spornrafi-Ragaller et al. 1999 | Abstract | Retrospektive Kohorten Studie | BRD | Therapieerfolg bei therapie-naiven HIV-infizierten Patienten unter Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie. | Virologisches und immunologisches Monitoring therapie-naiver Patienten unter 1) Zweifach-(AZT+3TC) oder 2) Dreifach-Therapie (AZT+3TC+Indinavir). | HIV-RNA-Senkung unter 1) 1,81 log nach 5,5 Monaten und 1,27 log nach 8,8 Monaten, unter 2) 2,49 log nach 7,7 Monaten. 80% Patienten unter 2) wiesen Viruslast unter 400/ml auf. CD4-Anstieg unter 1) um 154/µl, unter 2) um 259/µl. | Ja. | | C1, C2, CM3 |
| Temesgen et al. 1998 | Abstract | Beobachtungs-Studie | | Untersuchung der Rate virologischen Therapieversagens und assoziierte Risikofaktoren bei Patienten unter HAART mit einem Protease-Inhibitor. | Retrospektive Analyse von Patientendaten. Virologisches Monitoring von HIV-infizierten Patienten bis zum Endpoint virologisches Versagen (HIV-RNA-Senkung unter 1 log). | 6% (0-12), 31% (16-46) Therapieversagen nach 6, 12 Monaten Therapie. 16% (0-33), 47% (25-69) Therapieversagen unter naiven, therapierten Patienten nach 12 Monaten. Risikofaktoren: RR 3,9 (1,3-12,2) für vorherige ART (p=0,018) | Ja. | | C1, C2, C7, C8 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|--|------|--|---|--|-----------------|-----------|----------------------|
| Tiessard et al. 1998 | Abstract | Prospektive multi-zentrische Kohorten Studie | | Einfluß verschiedener antiretroviraler Therapiekombinationen auf die Erkrankungsprogression und das Überleben von HIV-infizierten Patienten. | Multivariate Cox Regression zum Vergleich von Erkrankungsprogression und Überlebenszeit in fünf ART-Gruppen und nicht therapierten HIV-infizierten Patienten. | Sterbewahrscheinlichkeit: Monotherapie vs. keine ART keine Änderung, 3-Fach-Therapie mit PI (naive) RH 0,07 (0,02-0,28), 3-Fach mit vorheriger Mono- oder Dualtherapie RH 0,04 (0,03-0,06), Duale Therapie mit NRTI RH 0,26 (0,15-0,44), Duale Therapie mit vorheriger Mono-Therapie RH 0,19 (0,14-0,25) | Fraglich. | | |
| Wolf et al. 1999 | Abstract | Beobachtungsstudie | BRD | Effektivität und Toxizität von Efavirenz in der Ersttherapie und Salvage-Therapie. | Daten-Analyse aller Patienten mit EFV-haltigen ART unter Berücksichtigung der Vorbehandlung. | HIV-RNA unter 50 /ml: 64% bei NNRTI- oder ART-naiven Patienten, 34% bei NNRTI-erfahrenen, 67% bei PI-sparenden Regimes. CD4-Anstieg um 200/µl bei naiven, 18/µl bei NNRTI-naiven+2 PI, 60/µl bei NNRTI-naiven +1 PI. | Ja. | | C1, C2, C3, CM3, CM4 |

Ausgeschlossene Publikationen

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|---------------------|-----------------|--|----------------|---|--|--|--|--|------------|
| Steele et al., 1999 | Protokoll | Systematischer Review | | HAART und Lebensqualität von Patienten mit HIV/AIDS | Systematischer Review der Literatur zu HAART und Lebensqualität bei HIV-infizierten Patienten. Es wurden nur RCT eingeschlossen. | Keine Ergebnisangabe | | Lebensqualität nicht themenrelevant | |
| Aalen et al., 1999 | Journal Article | Mathematisches Simulationsmodell | United Kingdom | Ursachen für fallende Inzidenz von AIDS | Simulationsmodell HIV-Multiple Stage Modell auf der Basis infektionsepidemiologischer Daten | Rückgang der AIDS-Inzidenz ist nicht wahrscheinlich durch niedrigere Transmissionsraten in d. ersten Hälfte d. 1990iger Jahre bedingt, vielmehr durch effektivere Therapie nach 1995 | Akzeptabel, basierend auf britischen epidemiologischen Daten | Dateninput relativ unpräzise | - |
| Bellmann, 1998 | Journal Article | Non-randomized non-controlled Interventionsstudie | USA | Effektivität des Hinzusetzens von Delavirdine (NNRTI) zu einer versagenden Dreifach-Kombination | Prospektive Interventionsstudie, nicht kontrolliert | N=47, baseline mittl. Viruslast 5 log copies/ml, Viruslast bei 33% d. Pat. unter Nachweisgrenze von 400 copies/ml nach 6 Monaten | Bedingt | Nicht mehr empfohlenes Therapie-Prinzip | C2, C3, C7 |
| Brettle et al. 1998 | Journal Article | Prospektive Analyse einer regionalen Patienten-daten HIV-infizierter | United Kingdom | Veränderungen des Resource Use nach Einführung von HAART | Prospektive Analyse einer regionalen Daten HIV-infizierter Patienten | 39% Rückgang der stat. Einweisungen, 44% Rückgang der Krankenhausstage, 40% Rückgang der Mortalitätsrate, 42% Rückgang der AIDS-Inzidenz | Mäßig (Differenzen des Gesundheits-systems) | Keine direkte kausale Assoziation möglich, lediglich temporäres Zusammentreffen mit HAART-Einführung | - |
| Cohen et al. 1998 | Journal Article | RCT | USA | Lebensqualität unter Zweifach-Therapie vs. Dreifach-Therapie inkl. d. PI Ritonavir (RTV) | RCT, Outcome: HIV-MOS (Instrument zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität) | N = 1090; bereits nach 3 Monaten signifikant bessere Lebensqualität unter Dreifach-Therapie (Mental Health, Physical Health und General Health Perception Domains) | Gut (Transkulturell validiertes und standardisiertes Outcome Instrument) | - | - |
| Giorgi et al. 1998 | Journal Article | Prospektive Studie | USA | Entwicklung der T-Lymphozyten unter suppressiver HAART | Zählung u. Typisierung von T-Zell-Subtypen | CD4-Zellen steigen an, erreichen Plateau nach 24 Wochen, erreichen aber nicht normale Werte | Vermutlich gut, rein biologische Untersuchung | - | - |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------|---|--|--|-----------------|--|-----------------------|
| Lorenzi et al. 1997 | Journal Article | Multi-zentrische Pilotstudie | Schweiz | Sicherheit, Effektivität von Ritonavir + Saquinavir und als Therapie bei fortgeschrittener HIV-Infektion ihre Plasmakonzentrationen. | Baseline-Untersuchung und Monitoring der Viruslast sowie der Plasmakonzentrationen. | Nach 5 Wochen 11/16 Responder (VL-Änderung > 1log), nach 13 Wochen 6/16 Responder. Plasmakonzentration in Gruppe der Responder höher als bei Non-Responder (p<0,01 SQV, p=0,04 Ritonavir). Resistenzen in 2 Non-Responsern nach 5-13 W. gefunden. | Ja. | Geringe Fallzahl | C2, C3 |
| Lucas et al. 1999 | Journal Article | Retrospektive Kohorten Studie | USA | Zur Untersuchung von Faktoren, die mit Therapieversagen assoziiert sind. | Retrospektive Analyse in einer Kohorte PI-naiver HIV-infizierter Patienten, die mit PI (Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir) therapiert werden. Virologisches, immunologisches Monitoring, demographische Faktoren und Adhärenz gingen ein. | Therapieerfolg nach 1-90 Tagen 42%, nach 3-7 Monaten 44%, nach 7-14 Monaten 37%. VL-Abfall unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze 23%. Multivariat nur das „Nicht Einhalten klinischer Untersuchungen“ als Risikofaktor assoziiert mit Therapieversagen signifikant. | Fraglich. | Andere ethnische Zusammensetzung der Population. | C1, C3, C8, CM3, CM11 |
| Maggiolo et al. 1999 | Journal Article (Correspondence) | Kohorten Studie | Italien | Duale versus Dreifachtherapie als Salvage-Therapie bei PI-erfahrenen HIV-infizierten Patienten. | Virologisches Monitoring einer Kohorte PI-erfahrener HIV-infizierter Patienten, die entweder mit SQV + Ritonavir oder mit SQV + Nelfinavir in Verbindung mit 2 NRTI oder mit Stavudin + Nelfinavir + Efavirenz therapiert wurden. | Nach 16 Wochen ist VL-Abfall in Dreifachtherapie-Gruppe höher als in der dualen Therapie-Gruppe. 51,61% vs. 35,71% haben HIV-RNA unter der Nachweisgrenze. HIV-RNA nach 16 Wochen 16945 Kopien/ml bei dualer Therapie vs. 499 bei Dreifachtherapie. | Ja. | Nicht randomisiert. Correspondence | C2, C4, |
| Mocroft et al. 1999 | Journal Article | Klinische Kohorten-Studie | England | Beschreibung der Veränderung der Inzidenz von Hospitalisierung und Aufenthaltsdauer in Beziehung zur CD4-Zellzahl-Änderung und zeitliche Änderung in der antiretroviralen Therapie (ART). | Inzidenz berechnet über Personenjahre-Analyse im Zeitraum 1988 bis 1997. Änderungen in der Aufenthaltsdauer und der ART. | Stationäre Behandlungszeit von 3,9% 1988 auf 1,3% 1997 reduziert. Hospitalisierung 1989 72,0 /100 pyFU, 1997 28,5 /100 pyFU. Signifikante Reduktion in der Follow-up Zeit unter Patienten mit CD4 <= 50*10 ⁶ /l von >30% vor 1990 auf <5% 1997 (p=0,026). | Fraglich. | Nicht themenrelevant | |
| Revicki et al. 1999 | Journal Article | Multi-zentrische RCT | International | Evaluation der Lebensqualität unter ART mit Zidovudin in Kombination mit 1) Zalcitabin, 2) Saquinavir oder 3) Zalcitabin und Saquinavir. | Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Medical Outcome Study HIV Health Survey subscale, physical and mental health summary scores, global visual analog scale (VAS) score. | Nach 48 Wochen signifikanter Unterschied für physical health summary score (p=0,020). Score fällt unter ddc/ZDV-Therapie (p=0,008). | Ja. | Nicht themenrelevant | |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|--------------------------|---------|--|--|--|-----------------|--|----------------------|
| Wong et al. 1997 | Journal Article | Stichprobe aus einer RCT | USA | Evaluation von HIV-RNA und DNA und Charakterisierung von Resistenzassoziierte Mutationen im Blut und in Lymphknotengewebe von HIV-infizierten Patienten unter ART mit IDV, ZDV, 3TC. | Virologisches und immunologisches Monitoring und genotypische Resistenzbestimmungen in Blut und Lymphknotengewebe. | 2/10 Patienten hatten HIV-RNA < 20/ml. CD4-Anstieg um 114 Zellen/mm ³ für Patienten unter IDV-Therapie, um 40 Z/mm ³ unter ZDV+3TC. HIV-RNA-Reduktion um 4 log. HIV-DNA bleibt im Lymphknotengewebe und in PBMC nachweisbar. | Fraglich. | Sehr kleine Fallzahl n=10 | C2, C4 |
| Zaunders et al. 1999 | Journal Article | Beobachtungsstudie | England | Untersuchung des Effekts antiretroviraler Therapie bei Primärinfizierten auf Virusreplikation und Lymphozyten-Subset. | Monitoring von HIV-RNA-Reduktion im Plasma, HIV-DNA im peripheren Blut, phänotypischem Profil zirkulierender CD4+, CD8-Lymphozyten und Vergleich zwischen mit ART behandelten und nicht behandelten Primärinfizierten sowie HIV-Negativen. | Nach 20 Wochen ART HIV-RNA < 400/ml und nach 36 Wochen < 50/ml in allen (13/13) Patienten. CD4-Zahl nach 52 Wochen auf Niveau der HIV-Negativen. HIV-DNA-Level in behandelten gleich hoch wie in nicht behandelten. | Ja. | Sehr kleine Fallzahl n=13 | C1, C3, CM3, C4, CM5 |
| Zhang et al. 1999 | Journal Article | Beobachtungsstudie | USA | Quantifizierung der residualen HIV-Replikation in HIV-infizierten Patienten unter antiretroviraler Kombinationstherapie mit einem HIV-RNA-Level unterhalb der Nachweisgrenze. | Acht Patienten eines RCT, die einen HIV-RNA Plasma-Level unterhalb der Nachweisgrenze nach 2 bis 3 Jahren ART aufwiesen wurden auf Änderungen in der proviralen Sequenz (PBMC) untersucht. | 6/8 hatten keine signifikanten Änderungen, 2/8 hatten Änderungen, jedoch keine Evidenz auf Resistenzassoziierte Mutationen und 1/8 wies persistierende HIV-Replikation im Lymphgewebe auf. | Fraglich. | Nicht themenrelevant | |
| Montaner et al. 1998 | Review | | | Antiretrovirale Therapie 1998 | Publizierte Studienergebnisse als Hintergrund. | Review über Ziel ART, Faktoren, die virologisches Outcome beeinflussen. | | Kein systematischer Review | C8 |
| Rieger 1998 | Review | | | Antiretrovirale Substanzen 1998/1999. | Review bisheriger Forschungsergebnisse zu den verschiedenen Vertretern der antiretroviralen Substanzklassen. | Übersicht über den aktuellen Forschungsstand antiretroviraler Substanzen, ihrer Wirkung, Nebenwirkungen und Interaktionen. | Ja. | Kein systematischer Review | |
| Saag & Kilby 1999 | Review | | | Was haben wir gelernt aus antiretroviralen Therapie-Studien über langlebende, latent infizierte Zellen und ihr immunologisches Entweichen? | Review über derzeitiges Wissen über langlebende, latent infizierte Zellen und ihr immunologisches Entweichen. | Überblick über Problematik der langlebender, latent infizierte Zellen und des Therapieziels der Eradikation des Virus durch vollständige Suppression der HIV-Replikation. | | Hintergrund-Information, aber nicht themenrelevant | |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|---------------------------|-----------------|--|---------|---|---|---|--|--|------|
| Saroletti & Zangerle 1998 | Review | | | Richtlinien für die Durchführung einer antiretroviralen Therapie. | Review über aktuellen Forschungsstand in der antiretroviralen Behandlung von HIV-infizierten Patienten. | Übersicht über HIV-Infektionsverlauf, antiretrovirale Therapie bei asymptomatischen, symptomatischen Patienten und bei fortgeschrittener Infektion, Wechsel von Therapie bei Versagen, sowie Therapie bei akuter HIV-Infektion. | Ja. | Kein systematischer Review | |
| Zangerle 1998 | Review | | | Antiretrovirale Therapie 1998/1999: Therapeutisches Versagen vermeiden. | Review bisherigen Erkenntnisstands zur Problematik der antiretroviralen HIV-Suppression und Therapieversagen. | Überblick über die Problematik der persistierenden HIV-Replikation, Gefahr der Resistenzentwicklung und Rolle der Compliance. | Ja. | Kein systematischer Review | C7 |
| Barbour 1998 | Abstract | Retrospektive Studie | unklar | Effektivität von HAART in einer Klinikpopulation | Retrospektive Analyse einer einzelnen Klinikpopulation | Population: 1000 Patienten. Insgesamt 72% der HAART-Patienten erreichten die Nachweisgrenze (400 copies/ml) | Gering, schlechte charakterisierte Single Center Population ohne Angabe der Lokalisation | Beobachtungszeit und genaue Zahl d. HAART Patienten nicht angeben. | C3 |
| Chan et al. 1998 | Abstract | Retrospektive Hospital-Datenanalyse | Canada | Stat. Einweisungen nach Einführung von HAART | Retrospektive Datenanalyse einer administrativen Hospitaldatenbank | Im Vgl. zu Vorjahr Rückgang der Einweisungen in 1996/97 von 397 auf 332, Rückgang der eingewiesenen Patienten von 269 auf 218, Rückgang der Mortalität unter eingewiesenen Patienten von 17% auf 11% | Begrenzt, Single Center Daten, unklare Populationscharakteristika | - | - |
| Chiesi et al. 1998 | Abstract | Prospektive Kohortenstudie | Italien | Effektivität | Multi-Center prospektive Kohortenstudie | Im Abstract nur Ankündigung von Daten und Beschreibung d. Population, keine Effektivitätsdaten | Hoher Anteil an IV Drogenbenutzern | Keinerlei Daten zur Fragestellung | - |
| Chiesi et al. 1998 | Abstract | Prospektive multizentrische Kohortenstudie | Europa | Unterschiede in Überlebenszeit bei HIV-infizierten Patienten in Europa reflektiert unterschiedliche ART | Multi-Center prospektive Kohortenstudie | Sterberisiko in Nord, Zentralrelativ zu Südeuropa: 0,91 (0,78-1,06) p=0,22; 0,64 (0,54-0,76), p<0,0001 | Hoher Anteil an IV Drogenbenutzern | Nicht signifikante Ergebnisse | - |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|--|-------------|---|--|--|--|---|--------|
| Cohn et al. 1998 | Abstract | Prospektive Kohortenstudie | USA | Mortalität, Opportunistische Infektionen und Ressourcen-Nutzung unter HAART | Prospektive Kohortenstudie eines städtischen Gesundheitsversorgers | N = 3229 Pat. Zwischen 1990 und 1997 Rückgang der opportunistischen Infektionen um 87%, Mortalität um 29%, Einweisungen um 39% | Gering, Population nicht charakterisiert, deutlich anders strukturiertes Gesundheitssystem | Keine Daten zur Therapie | - |
| Colfax et al. 1998 | Abstract | Prospektive Kohortenstudie | USA | Veränderung von Mortalität und Progression zu AIDS unter HAART | Prospektive Kohortenstudie, Cox-Modelle mit zeitabhängigen Kovariablen, Kohorte mit bekanntem Zeitpunkt der Serokonversion | N = 622. Verglichen mit 1993-1995 in 1996 Rückgang der AIDS Inzidenz von 17,1 auf 1,7/100 person years; der Mortalität von 11,6 auf 6,2/100 person years. Rel. Hazard für AIDS 1996 vs. 1993-95: 0,25, für Mortalität 0,49 | Mäßig, ausschließlich männliche Population | - | - |
| Coplan et al. 1999 | Abstract | Substudie eines RCT | USA, Canada | Lebensqualität unter Zweifach- bzw. Dreifach-Therapie | RCT-Substudie, Instrument: MOS-HIVPARSE, repeated measures ANOVA | N=1156. Nach 24 Wochen signifikante Verbesserung von General Health Perception, sowie der Social Role Function-, Pain- und Energy-Domains | Gut, transkulturell validiertes Items, standardisierter RCT | - | - |
| Domingo et al. 1998 | Abstract | Retrospektive Analyse administrativer Krankenhausdaten | Spanien | Einweisungen und Mortalität unter HAART | Retrospektive Analyse einer administrativer Datenbank eines Universitätsklinikums, Vergleich von 1996 (keine PI erhältlich) vs. 1997 (PI erhältlich) | Anteil von HIV-Pat. an allen Einweisungen 1996 1,09%, 1997 0,76% (p=0,001); Liegezeit sank von 17,1 auf 14,5 Tage (p=0,06); Mortalität unter eingewiesenen HIV-infizierten Patienten sank von 26,9% auf 3,1% (p=0,0001) | Mäßig (Population nicht charakterisiert) | - | - |
| Florence et al. 1999 | Abstract | RCT | unklar | Vergleich zweier HAART-Regime: 2 PI plus 1 NRTI vs. 2 NRTI plus 1 PI | RCT, open-label, über 12 Monate | Keine signifikanten Unterschiede in CD4-Verlauf und Viruslast zwischen beiden Armen. | Mäßig (standardisierter RCT, aber rel. Kleine Patientenzahl) | Fraglich unterpowered, da Differenz von 70% vs. 83% unter der Nachweisgrenze (2 PI vs 1 PI) nicht signifikant | C1, C3 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-----------------------|-----------------|---------------------------------|--------|--|--|--|---|---|------------|
| Johnson et al. 1998 | Abstract | Retrospektive Kohortenstudie | Unklar | Veränderungen von Mortalität, Einweisungen, opportunistischen Infekten unter HAART | Retrospektive Analyse von Hospital-Datenbasen und Patientenakten einer Single Center HIV Kohorte | Im Vergl. Zu 1995 war 1997 der Prozentsatz aller Patienten auf HAART von 10% auf 80% gestiegen, die Hospitalisationsrate von 6,4 auf 1,1 Tagen/person Year gefallen, die Inzidenz von Pneumocystis Carinii-Pneumonie von 13 auf 4, 7/100 person years zurückgegangen und die rel jährliche Mortalität von 15% auf 5% des Kollektivs gesunken | Unklar, Population nicht charakterisiert, Versorgungsstrukturen nicht ersichtlich | - | - |
| Moore et al. 1998 | Abstract | Querschnittstudie | USA | Untersuchung der Auswirkung antiretroviraler Therapie auf die Progression von AIDS. | Vergleich der Mortalitätsrate und Inzidenz opportunistischer Erkrankungen (OI) unter Dreifach-Kombinations-Therapie (Daten 1996-1997) versus Monotherapie (Daten 1993-1995). | Kombinationstherapie assoziiert mit Reduktion der Mortalitätsrate um 31% und des Auftretens opportunistischer Erkrankungen. Reduktion der Inzidenz der OI assoziiert mit Kombinations-Therapie mit Protease-Inhibitor, CD4-Zahl und HIV-RNA-Level. | Fraglich | Keine Angaben zur Statistik. | |
| Munoz et al. 1998 | Abstract | Multi-zentrische Kohortenstudie | | Schätzung der Proportion HIV-infizierter Patienten, die unter HAART für 20 Jahre nach Serokonversion AIDS-frei bleiben. | Personenzeit bezogene Modellierung der AIDS-freien Zeit nach Serokonversion unter HAART. | Rate diagnostiziertes AIDS: 1990-1995 160/461 (1722 py), 1995-1997 23/288 (491 py). HAART reduziert die AIDS-Inzidenz und hat Benefit auf Überlebenszeit. | | Keine Daten zur Schätzung der AIDS-freien Zeit. | |
| Nieuwkerk et al. 1998 | Abstract | RCT | | Lebensqualität unter prolonged induction versus maintenance Therapie. | Vergleich der QoL bei Patienten nach 26 Wochen Vierfach-Therapie mit d4T, 3TC, SQV, NFV und anschließender d4T/NFV oder SQV/NFV-Therapie (maintenance) mit MOS HIV Health Survey. Effektgrößen wurden über Division der mittleren Differenzen der Gruppen durch gepoolte Standardabweichungen berechnet. | Maintenance Therapie zeigt größere Abnahme in der Lebensqualität als prolonged induction. | Fraglich. | Keine Lebensqualitätsdaten. Nicht themenrelevant. | |
| O'Brien et al. 1999 | Abstract | Klinische Studie | | Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik von Indinavir in Kombination mit Zidovudin bei therapie-erfahrenen Patienten. | Virologisches und immunologisches Monitoring therapie-erfahrener HIV-infizierter Patienten unter ART mit IDV/RTV. | 4/29 VL < 400K/ml nach 3 Monaten und < 50 K/ml nach 6-9 Monaten. 27/29 hatten PI-Resistenzmutation at baseline. | Ja. | Geringe Fallzahl n=29 | C2, C3, C4 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-----------------------|-----------------|-----------------------------------|------|---|---|---|-----------------|--|--------------|
| Reitner et al. 1998 | Abstract | Multi-zentrische klinische Studie | | Langzeit-Effektivität von HAART in einer klinischen Population von HIV-infizierten Patienten und die Rolle viraler Resistenz bei Therapieversagen. | Virologisches Monitoring von HIV-infizierten Patienten unter HAART. Genotypische Resistenzbestimmung. | Nach 12,7 ± 6,3 Monaten 67% Patienten mit HIV-RNA < 500/ml, von diesen hatten nach 15,1 ± 5,7 Monaten 50% einen VL-Rebound. 29 von 29 Non-Respondern hatten genotypische Resistenz. | Fraglich. | Keine Angabe zu den Therapien. | C2, C3, CMA4 |
| Rockstroh et al. 1998 | Abstract | Prospektive kontrollierte Studie | | Effektivität einer Salvagetherapie mit 2 PI (Nelfinavir / Saquinavir) und Stavudin bei Patienten nach Therapieversagen unter 2 NRTI - Kombinationstherapie mit Ritonavir / Indinavir. | Virologisches und immunologisches Monitoring, genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung at baseline. | HIV-RNA-Reduktion von 148571 ± 45258/ml auf 9310 ± 6965/ml nach 4 Wochen und 131230 ± 37743/ml in 12 Wochen. 70% der Patienten hatten mindestens eine Resistenzmutation im Proteasegen. | Fraglich. | Keine Angabe der Fallzahl. | |
| Rozenbaum et al. 1998 | Abstract | Kohorten Studie | | Effektivität und Toleranz von Indinavir bei therapiefähigen HIV-infizierten Patienten. | Virologisches, immuno-logisches und klinisches Monitoring. Multivariate Analyse zur Prädiktion einer Viruslast unter 500 Kopien/ml nach 10 Monaten Therapie durch klinische, virologische und immunologische Parameter. | Änderung der NRTI-Kombination bei Indinavir-Einnahme prädiziert unabhängig von Viruslast und CD4-Zahl at baseline die HIV-RNA-Reduktion. | Fraglich. | Keine Datenangabe | |
| Rozenbaum et al. 1997 | Abstract | Prospektive Beobachtungsstudie | | Effektivität und Toleranz von Indinavir bei therapiefähigen HIV-infizierten Patienten | Virologisches, immunologisches und klinisches Monitoring. | Indinavir reduziert die Viruslast und erhöht die CD4-Zellzahl deutlich. | Fraglich. | Keine Datenangabe. Vorläuferstudie von 1998. | |
| Thompson et al. 1996 | Abstract | Beobachtungsstudie | USA | Untersuchung des Effekts auf das Überleben durch Kombinations- oder sequentielle Therapie versus AZT-Monotherapie. | Survivalanalyse bei Patienten unter 1) AZT-Monotherapie, 2) Kombinationstherapien AZT+ddC/ddl, 3) sequentielle Therapie mit ddC/ddl und AZT. | Kombinationstherapie versus Monotherapie erhöht Überlebenszeit für Patienten mit CD4 < 500/mm ³ . | Fraglich. | Keine Daten | |
| Thompson et al. 1993 | Abstract | Retrospektive Kohorten-Studie | USA | Untersuchung des Effekts auf das Überleben durch Kombinations- oder sequentielle Therapie versus AZT-Monotherapie. | Survivalanalyse bei Patienten unter 1) Monotherapien AZT/ ddl / ddC, 2) Kombinationstherapien AZT+ddC/ddl, 3) sequentielle Therapie mit ddC/ddl und AZT stratifiziert nach CD4-Zellzahl. | Sequentielle und kombinierte Therapien mit AZT, ddC haben unabhängigen Effekt auf Überlebenszeit. Kombinationstherapien erhöhen die Überlebenszeit bei CD4-Zahl < 200/mm ³ und 200-500/mm ³ . | Fraglich. | Keine Daten | |
| Thompson et al. 1994 | Abstract | Retrospektive Kohorten-Studie | USA | Untersuchung des Effekts auf das Überleben durch Kombinations- oder sequentielle Therapie versus AZT-Monotherapie. | Survivalanalyse bei Patienten unter 1) AZT-Monotherapie, 2) Kombinationstherapien AZT+ddC/ddl, 3) sequentielle Therapie mit ddC/ddl und AZT. | Sequentielle und kombinierte Therapien haben Überlebensbenefit im Vergleich zur AZT-Monotherapie. | Fraglich. | Keine Daten | |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------|-----------------|--|------|---|--|---|-----------------|-----------|------|
| Wong et al. 1998 | Abstract | Populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie | | Evaluation der Assoziation zwischen antiretrovirale Kombinationstherapien mit Protease-Inhibitor und Mortalität bei AIDS-Patienten. | AIDS-Diagnose zwischen 1994-1996. Fälle sind AIDS-Patienten, die bis Ende 1996 an AIDS gestorben sind. Kontrollen sind AIDS-Patienten, die bis Ende 1996 nicht gestorben waren. Univariate und multivariate logistische Regression zur Prädiktion des Sterbens durch AIDS. | Prädiktoren für das Sterben durch AIDS: Keine ART mit PI OR 3,1 (1,2-8,0) und geringe CD4-Zahl OR 1,7 (1,3-2,0) pro Reduktion um 50 Zellen. | Fraglich. | | |

Tabelle D. Ein- und ausgeschlossene Literatur zu Surrogatmarkern

Eingeschlossene Publikationen

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|--|-----------------|------------------------------|--------------------------|--|--|---|-----------------|-----------|----------------|
| Hughes et al. 1998 | Journal Article | Meta-Analyse | USA | Weicher Anteil des Therapieeffekts ist präzifizierbar durch initialen Anstieg der CD4-Zellzahl während der ersten 6 Monate d. Therapie, ausgedrückt als Proportion of Treatment effect Explained (PTE) | Meta-Analyse der RCTs der AIDS Clinical Trials Group, Meta-Regression | 16% der interindividuell unterschiedlichen Therapieeffekte bezügl. Der Progression zu AIDS o. Tod durch initialen CD4-Anstieg, 10% bezügl. Mortalität | vermutlich gut | | - |
| Coordinating Committee and Virology Group, Delta Trial, 1998 | Journal Article | Substudie eines RCT | Multinational-europäisch | Prädiktiver Wert der VL für klinischen Verlauf | Substudie des DELTA Trials, COX Modelle, VL-Messung mit NASBA Assay | n = 1280. Signifikanter prädiktiver Wert sowohl von baseline VL als auch VL-Änderungen im Verlauf. Rel. Hazard für Progression zu AIDS ist 4,0 pro log höhere baselineline VL, 0,43 bzw. 0,38 pro log VL-Abfall bei Woche 8 bzw. 16 nach Therapiebeginn | Vermutlich gut | | D1, D2, D3, D5 |
| Cozzi-Lepri et al. 1998 | Journal Article | Kohortenstudie | UK und Dänemark | Ist Viruslast (VL) oder CD4-Status besserer Prädiktor für Mortalität | Kohortenstudie mit 255 Patienten | VL und CD4 sind signifikant invers korreliert (r = - 0,53). Beide Parameter sind signifikant mit Mortalität assoziiert. Bei CD4 < 50 ist VL kein signifikanter Prädiktor mehr | Vermutlich gut | | D2, D4, |
| Fahey et al. 1998 | Journal Article | Kohortenstudie | USA | Prädiktiver Wert von CD4, VL und HIV-Aktivierungsmarker für Progression zu AIDS | Kohortenstudie mit 665 Patienten über 3 Jahre; Cox Modelle, bDNA-Melstechnik | VL ist als Prädiktor aussagekräftiger außer bei CD4 < 2007ul | Vermutlich gut | | D2, D3, DM1 |
| Juliano et al. 1997 | Journal Article | Prospektive Studie | Italien | Einfluß von baselineline VL auf Abfall der CD4 Zahlen im Krankheitsverlauf | Prospektive Observationsstudie, VL gemessen als bDNA, Korrelation von VL und Steigung d. CD4 Abfalls | N = 20. Korrelation von baselineline VL und CD4-Rückgang: r = 0,813 | vermutlich gut | | DM3 |
| Katzenstein T. et al. 1996 | Journal Article | Retrospektive Kohortenstudie | Dänemark | Prädiktiver Wert der VL früh nach Serokonversion auf weiteren Verlauf d. CD4-Abfalls | Retrospektive Kohortenstudie | N = 20, medianer Follow-up 65 Monate. Korrelation von CD4 und VL während der Plateauphase: 0,587. | Vermutlich gut | | DM3 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------------|-----------------|----------------------------|------------|---|--|---|-----------------|-----------|-----------------------|
| Katzenstein D. et al. 1996 | Journal Article | Substudie eines RCT | USA | Prädiktoren für klinisches Outcome | Substudie eines RCT, VL Messung mit Amplicor Assay | n = 391. Rel. Hazard für AIDS baseline VL, 0,22 pro log VL Senkung bis Woche 8 nach Therapiestart. CD4 Anstieg bis Woche 8 ebenfalls signifikant mit rel. Hazard von 0,68. Baseline CD4 im multivariaten Modell nicht mehr signifikant. | Vermutlich gut | | D1, D3, D4, D5, DM1-3 |
| Lafeuille et al. 1996 | Journal Article | Retrospektive Studie | Frankreich | Zusammenhang von baseline VL und CD4-Abfall | Vergleich der baseline VL zwischen 20 Pat. Mit stabilem CD4-Verlauf und 20 Pat. Mit Verlust von > 50% der CD4-Zellen im Beobachtungszeitraum | VL der Progressoren 5,12 log vs. 3,86 log bei Non-Progressoren | vermutlich gut | | DM3 |
| Mellors et al. 1995 | Journal Article | Prospektive Studie | USA | Vorhersagewert von VL baseline und im Verlauf für Progression zu AIDS | Prospektive Observationsstudie | n = 62. 18/62 pat. Entwickelten AIDS im Median 3,8 Jahre nach Serokonversion. Baseline VL > 5 log entspricht Odds Ratio von 10,8 für Progression zu AIDS. Bei durchgehend oder größtenteils nachweisbarer VL im Plasma bei Follow-up Untersuchungen ist signifikant assoziiert mit höherer AIDS-Inzidenz | vermutlich gut | | D2, D3 |
| Mellors et al. 1996 | Journal Article | Prospektive Kohortenstudie | USA | Prädiktiver Wert von VL und CD4 für AIDS und Mortalität. | Prospektive Observationsstudie | n = 209. Beobachtungszeit von Pat die AIDS entwickelten im Median 5,6 Jahre, von Pat. Ohne AIDS 10,6 Jahre. Prozentsatz v. Pat. Mit AIDS innerhalb von 5 Jahren geordnet nach baseline VL Quartilen: 8, 26, 49, 62%. Prozentsatz von Patienten, die starben innerhalb von 5 Jahren nach VL Quartilen: 5, 10, 25, 49%. Rel. Hazard für Tod (adjustiert): 1,55 für jede Verdreifung d. VL (signifikant), 1,03 für 100/ul weniger CD4-Zellen (nicht signifikant) | vermutlich gut | | D2, D3, D4, DM1, DM2 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|---------------------|---------------|---|--|---|-----------------|-----------|---------------------------|
| Mellors et al. 1997 | Journal Article | Prospektive Studie | USA | Prädiktiver Wert von VL und CD4 für klein. Verlauf | Prospektive Kohortenstudie, VL Messung mit bDNA Assay | n = 1804. VL ist signifikanter Prädiktor für den weiteren Abfall der CD4-Zellen. Bei Teilung der basale VL in 5 Strata ergeben sich als Stratum-spez. Risiken für Progression zu AIDS innerhalb v. 6 Jahren: 5,4%, 16,6%, 31,7%, 55,2%, 89,8%. Optimale Prädiktion aus Kombination von VL und CD4 | Vermutlich gut | | D1, D3, D4, DM1, DM2, DM3 |
| Merigan et al. 1996 | Journal Article | RCT | USA | Untersuchung des prognostischen Werts von Serum HIV-RNA, RT 215-Mutationen, CD4-Zellzahl und p24 in asymptomatischen HIV-infizierten Patienten unter antiretroviraler Therapie. | Virologisches, immuno-logisches und klinisches Monitoring. Schätzung des Risikos für Krankheitsprogression zu AIDS-related complex, AIDS und Tod über Cox Proportional Hazard. | Serum HIV-RNA \geq 20000 K/ml, Kodon 215 Mutation und CD4-Zahl $<$ $350 \cdot 10^6$ /l sind prognostische Faktoren für klinische Progression: RH 5,5 (p=0,002), RH 2,6 (p= 0,044), RH 2,2 (p=0,042). | Ja. | | D2, D3, DM1 |
| Montaner et al. 1999 | Journal Article | Multizentrische RCT | International | Bestimmung des prädiktiven Werts von Plasma HIV-RNA und CD4-Zellzahl für ein klinisches Benefit unter antiretroviraler Therapie mit Lamivudin. | Immunologisches, virologisches und klinisches Monitoring. Cox Proportional Hazard. | HIV-RNA Reduktion um 1 log/ml prädiziert 49% Reduktion in klinischer Progression (HR 0,51 (0,30-0,73)), CD4-Zahl Anstieg um $50 \cdot 10^6$ /l prädiziert 51% Reduktion (HR 0,49 (0,33-0,73)). Prädiziertes Benefit von 59% Reduktion in Progression. Beobachtetes klinisches Benefit durch ART mit Lamivudin 57% Reduktion in Progression vs. Placebo (HR 0,43 (0,26-0,71)). | Ja. | | D2, D3, DM1 |
| O'Brien et al. 1997 | Journal Article | Multizentrische RCT | USA | Untersuchung der Assoziation zwischen der Änderung des Plasma HIV-RNA-Niveaus, der CD4-Zellzahl und der Progression zu AIDS bei HIV-infizierten Patienten unter Therapie mit Zidovudin. | Virologisches, immuno-logisches und klinisches Monitoring. Cox Proportional Hazard zur Schätzung der Progressionszeit bis zu AIDS. | Rel. Risiko für Progression zu AIDS: RR 0,67 (0,56-0,80) (p<0,001) bei einer Reduktion der Plasma HIV-RNA um 0,5 log/ml, RR 4,28 (1,59-11,6)(p=0,004) bei einem Wiederanstieg der HIV-RNA auf basale Niveau innerhalb 6 Monate unter Therapie; RR 0,82 (0,76-0,89) (p<0,001) bei einem 10%igen Anstieg der CD4-Zellzahl. | Ja. | | D2, D3, DM1 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|---------------------------------|---------------|---|---|---|-----------------|--------------------|----------------------|
| Pederson et al. 1997 | Journal Article | Kohorten Studie | Dänemark | Evaluation des prognostischen Werts des steady state HIV-RNA Levels im Serum 6-24 Monaten nach Serokonversion für das klinische Outcome. | Virologische, immunologische und klinische Untersuchung 6-24 Monate nach Serokonversion. Cox Proportional Hazard zur Analyse des Progressionsrisikos. | Proportion der Patienten, die AIDS entwickeln nach 4, 6, 8, 10 Jahren 12%, 28%, 36%, 50%. Hoch signifikante Assoziation zwischen HIV-RNA Level, CD4-Zellzahl und Progression zu AIDS. Relatives Risiko für Progression RR 2,4 (1,1-5,5) für geringe CD4-Zellzahl, RR 2,7 (1,2-6,1) für hoher HIV-RNA Level. Korrelation zwischen CD4-Zahl und HIV-RNA ($r = -0,353$ $P < 0,001$). | Ja. | | D2, D3, DM1, DM3 |
| Pilcher et al. 1999 | Journal Article | Retrospektive Kohorten Studie | USA | Untersuchung der klinischen Signifikanz eines HIV-RNA Levels unterhalb der Nachweisgrenze von 400 K/ml versus eines nachweisbaren Levels. | HIV-RNA-Messungen über 13 Monate von allen Patienten, die HIV-RNA < 400 K/ml unter ART erreichten in 2 Gruppen unterteilt: 1) nachweisbar < 400 K/ml, 2) unterhalb der Nachweisgrenze des Tests. Inzidenz des virologischen Rebounds, Confounderkontrolle mit Cox Proportional Hazard Regression. | Inzidenz des virologischen Versagens 1) 4,1/1000 pdays, 2) 1,3/1000 pdays. Adjustiertes Relatives Risiko für virologisches Versagen 1) vs. 2) 3,7 (2,0-6,9) ($p < 0,001$). | Ja. | | D2, D5 |
| Ruiz et al. 1996 | Journal Article | Retrospektive Kohorten Studie | Spanien | Analyse der Plasma HIV-RNA als Marker für klinische Stabilität und Überleben. | Virologisches, immuno-logisches und klinisches Monitoring. Kaplan Meier und Cox Proportional Hazard zur Schätzung der Progression zu AIDS und der Überlebenschwahrheitlichkeit. | Relatives Risiko für Progression (vs. VL < 35000) RR 10,4 (2,6-41,9) wenn CD4-Zahl $\leq 250 \times 10^6/l$ + VL ≤ 35000 , RR 45,3 (12,5-163,8) wenn CD4 $< 250 \times 10^6/l$ + VL ≥ 35000 . RR für Tod 14,6 (5,4-38,9) für CD4-Zahl $< 50 \times 10^6/l$, RR 14,9 (5,4-40,7) für VL $> 100000 \times 10^6/l$. | Ja. | | D2, D3, D4, DM1, DM2 |
| Staszewski et al. 1998 | Journal Article | Gepoolte Datenanalyse von 6 RCT | International | Untersuchung der Korrelation zwischen HIV-RNA Level, CD4-Zahl und das 1 Jahres-Risiko einer Progression zu AIDS oder zu sterben. | Daten von 6 RCT mit Zidovudin/Lamivudin-Therapie versus Kontrolle wurden gepoolt. Multivariate Cox Proportional Hazard Regression zur Schätzung des Risikos einer Progression zu AIDS oder Tod. | Signifikante Korrelation zwischen CD4-Zahl und HIV-RNA Level ($r^2 = 0,27$ $p < 0,001$). Hazard für Progression nimmt um 42% für Anstieg um $50 \times 10^6/l$ CD4-Zellen, 59% für 1 log HIV-RNA Reduktion ab. | Begrenzt. | Keine Meta-Analyse | D2, D3, DM1 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|--------------------------------------|---------|--|--|---|-----------------|--------------------|----------------------|
| Williams et al. 1999 | Journal Article | Retrospektive Datenanalyse von 4 RCT | USA | Evaluation des prädiktiven Werts von baselinem Plasma HIV-RNA und CD4-Zellzahl sowie frühe Änderungen in diesen Markern während einer antiretroviralen Therapie für das Risiko, opportunistische Infektionen (OI) zu entwickeln. | Daten von 4 RCT zur Effektivität von ART mit Zidovudin, Didanosin als Mono- oder Kombinationstherapie wurden retrospektiv ausgewertet. Cox Proportional Hazard zur Berechnung des Risikos für die Entwicklung von opportunistischen Infektionen. | CD4-Zellzahl und HIV-RNA at baseline sind unabhängige Prädiktoren für das Risiko, eine opportunistische Infektion zu entwickeln. Für jede Reduktion um 50 CD4-Zellen steigt das Risiko einer OI um 40-60%. Höhere HIV-RNA Levels haben ein 3-6-fach höheres Risiko. Reduktion der HIV-RNA während der Therapie verringert das Risiko: CMV RR 0,44, MAC RR 0,23. | Begrenzt. | Keine Meta-Analyse | D2, D3, DM1 |
| Yerly et al. 1995 | Journal Article | Klinische Studie | Schweiz | Evaluation des prädiktiven Werts früher Änderungen in der Viruslast als Antwort auf eine ART mit Didanosin für das Überleben und die Entwicklung neuer AIDS defined events (ADE). | Virologisches, immunologisches und klinisches Monitoring sowie genotypische Bestimmung von Resistenzmutationen. Kaplan Meier und Cox Proportional Hazard zur Schätzung der Überlebenszeit und des Risiko für ADE. | Signifikante Differenz in der Überlebenszeit: 14 Monate für Non-Responder und 35 Monate für Responder (p=0,004). Signifikante Differenz in der Ausbildung von ADE: 8 Monate für Non-Responder und 33 Monate für Responder (p=0,018). | Ja. | | D2, D3, D4, DM1, DM2 |
| Haubrich et al. 1998 | Abstract | Kohortenstudie | unklar | Vergleich von Baseline CD4 u. VL als Prädiktor für neurologische Abnormalitäten, AIDS und Tod | Kohortenstudie mit 236 Patienten mit mind. 18 Monaten Beobachtungszeit; VL-Messung durch Gen-Probe-TMA Assay | Hohe baselinem VL prädiziert (höher vs. niedriger als Median) signifikant neurokognitive Störungen, Demenz, AIDS und Tod. Neurologische Events wurden durch CD4 nicht prädiziert. | Vermutlich gut | | D2, D3, D4 |
| Holland et al. 1999 | Abstract | Kohortenstudie | unklar | Vergleich des Verhältnisses von VL und CD4 zwischen Erwachsenen und Jugendlichen | Cross-sectional Messung von VL und CD4, Vergleich der Regressionsgeraden mit der von Erwachsenen (Meilors et al.) | Signifikant andere Steigung der Regressionsgeraden mit weniger stark inversem Verhältnis von VL und CD4, entsprechend weniger erniedrigten CD4 Zahlen pro zusätzlicher Einheit VL. | unklar | | DM3 |
| Miller et al. 1998 | Abstract | Prospektive Kohortenstudie | BRD | Untersuchung des prognostischen Werts der Viruslast in HIV-infizierten Patienten unter HAART versus ohne HAART. | Virologisches, immunologisches und klinisches Monitoring. Cox Proportional Hazard zur Schätzung der klinischen Progression. | Relative Hazard für 1 log HIV-RNA/ml höher: RH 1,9 Progression zu AIDS, RH 1,69 Tod, RH 1,79 Progression zu AIDS und Tod (p=0,0001). Benefit durch ART mit PI: RH 0,51 für Progression zu AIDS, RH 0,33 Tod, RH 0,43 Progression zu AIDS und Tod. | Ja. | | D2, D3, D4, DM1, DM2 |

Ausgeschlossene Publikationen

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|----------------------|-----------------|---|---------------|--|---|---|-----------------------|------------------------------|-------------|
| Bruisten et al. 1997 | Journal Article | Prospektive Studie | Niederlande | Prädiktive Faktoren für klin. Verlauf | Prospektive Observationsstudie; VL Messung mit Amplicor Assay | n = 37, mittl. Follow-up von 35 Monaten, 9 Pat. zeigten Progression zu AIDS. Nur Baseline VL konnten Progressoren und Non-Progressoren signifikant diskriminieren (4,94 log vs. 4,30 log). | Unklar, kleine Studie | | D1, D3 |
| Wu et al. 1999 | Journal Article | Klinische Beobachtungsstudie | USA | Charakterisierung der viralen Dynamik in HIV-infizierten Patienten unter Kombinationstherapie: Beziehungen zu Host Faktoren, zellulären Faktoren und virologischen Endpoints. | Virologisches, immunologisches Monitoring von HIV-infizierten Patienten unter ART mit Ritonavir / Zidovudin / Lamivudin. Mathematisches Modell für zweiphasigen Verlauf der HIV-RNA Änderung. Non linear squares zur Schätzung individueller viraler Dynamik, hierarchisches non-linear mixed-effect Modell. | Plasma Virus Verfallrate in der ersten Phase 0,47/Tag und in der zweiten Phase 0,04/Tag. Rate der ersten Phase direkt korreliert mit CD4, CD8 at baseline und invers korreliert mit HIV-RNA at baseline und CD4-, CD8-Zellzahlerneuerung. | Fraglich. | Nicht themenrelevant. | |
| Miller et al. 1999 | Journal Article | Multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie | Europa | Untersuchung des Risikos für klinische Progression bei HIV-infizierten Patienten mit CD4-Zellzahl $\geq 200/\text{mm}^3$ und Vergleich der Progressionsraten von Patienten mit weniger als $50/\text{mm}^3$ mit denen von Patienten, deren CD4-Zahl von weniger als 50 auf mindestens $200/\text{mm}^3$ gestiegen ist. | Immunologisches und klinisches Monitoring. Berechnung der Inzidenzrate von AIDS-related events und Relative Hazards für klinische Progression. Patienten unterteilt nach Gruppe A) CD4-Zahl $\geq 200/\text{mm}^3$, Gruppe B) CD4-Zahl $\leq 50/\text{mm}^3$. Stratifizierung der Gruppe A: 1) ≥ 150 , 2) 100-149, 3) 50-99, 4) 1-50 Zellen/ mm^3 . | Inzidenzrate: A) 3,9 (3,5-4,3) pro 100py, B) 72,9 (69,0-76,8) pro 100py. Relative Hazard für Progression in Gruppe A: 2) RH 2,29 (1,30-4,03) ($p=0,0042$), 3) RH 3,65 (1,94-6,85) ($p<0,001$), 4) RH 2,94 (1,44-6,00) ($p=0,0031$). Mit zunehmender Anzahl antiretroviraler Substanzen nimmt RH ab. | Ja. | CD4-Zahl als Surrogatmarker! | D2, D3, DM1 |
| Murray et al. 1999 | Journal Article | Gepoolte Datenanalyse | International | Evaluation des Einsatzes von Plasma HIV-RNA als Endpoint für Effektivitätsstudien von antiretroviralen Therapien. | Daten mehrerer antiretroviraler Effektivitätsstudien wurden zum Teil gepoolt. Cox Proportional Hazard Modelle zur Bestimmung der Assoziation zwischen HIV-Progression und Höhe, Dauer der HIV-RNA-Reduktion. | Größere Reduktion, geringerer Nadir der HIV-RNA im Plasma und längere Dauer des virologischen Erfolgs assoziiert mit geringerem Risiko für HIV-Progression. Zeit bis zum virologischen Therapieversagen ist assoziiert mit höherer HIV-RNA at baseline und längerer NRTI-Therapie. | begrenzt | | D2, D3, DM1 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|------------------------------|------------|--|--|---|-------------------------------------|--|-------------|
| Riddler & Mellors 1997 | Review | | | HIV-1 Dynamik und Viruslast-Messung: Implikationen für die Therapie. | Review derzeitiger Informationen über Virus-Dynamik, Viruslast und Methoden der Detektion, prognostischer Wert der Viruslastmessung für die Therapie. | Angaben zur HIV-1 Dynamik in vivo, genetische Variabilität, Methoden der Viruslast-Messung und prognostischer Wert der HIV-RNA. | Ja. | Kein systematischer Review. | D3 |
| Saag et al. 1996 | Review | | | HIV Viruslast als Marker in der klinischen Praxis. | Review des derzeitigen Wissensstand über Viruslastmessung und Assoziation mit klinischem Outcome. | Übersicht über Technologie, Korrelation mit klinischen Erkrankungsstadien und prädiktiver Wert, Verlauf der Viruslast während der Therapie. Diskussion des Einsatzes HIV-RNA-Tests in der Routinepraxis. | Ja. | Kein systematischer Review | D3 |
| Saag 1997 | Review | | | Einsatz virologischer Marker in der klinischen Praxis. | Review des derzeitigen Wissensstand über Viruslastmessung und Assoziation mit klinischem Outcome. | Übersicht über Replikation des HIV, immunologische und virologische Surrogatmarker, Meßtechniken, Korrelation mit klinischem Outcome. Empfehlungen für den Einsatz der Plasma HIV-RNA Messung als Marker in der Therapiekontrolle. | Ja. | Kein systematischer Review | D3 |
| Schooley 1995 | Review | | | Korrelation zwischen Viruslastmessung und Outcome in klinischen Studien antiretroviraler Substanzen. | Review des derzeitigen Wissensstand über Viruslastmessung und Assoziation mit klinischem Outcome. | Übersicht über Techniken virologischer Surrogatmarker-Messungen, Korrelation zwischen der Viruslast, Erkrankungsprognose und klinischem Outcome. Diskussion des Einsatzes der Viruslastmessung zum Monitoring des virologischen Outcomes von Therapien. | Ja. | Kein systematischer Review | D3, DM3, D5 |
| Barriga et al. 1998 | Abstract | Prospektive Kohortenstudie | unklar | Zusammenhang von baselin VL und CD4 mit klein. Stadium | Prospektive Kohortenstudie, VL-Messung durch NASBA Assay | n = 64. Bessere Korrelation von VL mit klein. Stadium als CD4 | Gering, keine quantitativen Angaben | Wenig aufschlußreiches Abstract | |
| Escaut et al. 1999 | Abstract | Prospektive klinische Studie | Frankreich | Analyse der Korrelation zwischen CD4-Zellzahl- und Viruslast-Änderungen in HIV-infizierten Patienten unter ART mit Indinavir + 2 NRTI. | Immunologisches, virologisches und klinisches Monitoring von therapieerfahrenen HIV-infizierten Patienten mit einer CD4-Zahl < 200/ml unter ART mit Indinavir. | Klinisches Benefit ist eher mit einem Anstieg der CD4-Zahl als mit der Proportion an Patienten mit einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. Nach 0, 3, 6, 12, 24, 36 Monaten CD4-Zahl im Mittel 51, 133, 196, 240, 300 Zellen/ml, VL 5,3, 4,2, 4,1, 3,6, 3,1 log.; Anzahl VL < 2,3 log 0, 10, 27, 31, 33; Anzahl Tote 0, 0, 1, 1, 5. | Fraglich. | Keine Korrelation gerechnet. Outcome Tod ? | D2, D4, D3 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-----------------------|-----------------|-----------------------------|------------|--|---|--|---|---|--------|
| Holland et al. 1999 | Abstract | Substudie eines RCT | Australien | Prädiktiver Wert von VL und CD4 für klin. Verlauf | Substudie der Alpha ddl-Studie | VL und CD4 waren signifikante, unabhängige Prädiktoren für Mortalität | unklar, Population nicht beschrieben, keine Zahlenangaben | Keine eigentlichen Daten dem Abstract entnehmbar | |
| Rachlis et al. 1996 | Abstract | Kohorten Studie | | Untersuchung des prädiktiven Werts von Therapie-Strategie, CD4-Zellzahl, Alter und HIV-assoziierten Symptomen für das Überleben. | Immunologisches und klinisches Monitoring, Multivariate Cox Proportional Hazard Regression zur Schätzung des prädiktiven Werts für Tod als Outcome. | Hohe CD4-Zellzahl, keine HIV-assoziierten Symptome, junges Alter und Kombinationstherapie vs. Monotherapie sind unabhängige Prädiktoren für das Überleben. | | Keine Datenangabe. Nur CD4 als Surrogatmarker. | D2, D4 |
| Sala Rodo et al. 1998 | Abstract | Prospektive Kohorten Studie | | Prädiktion von klinischer Progression und Tod: eine vergleichende Analyse von HIV-RNA und TNF-Alpha | Monitoring von Plasma HIV-RNA, CD4-Zahl und TNF-Alpha. | Höhere Werte von TNF-Alpha und Viruslast sind assoziiert mit klinischer Progression und Tod. | Fraglich. | Keine Datenangabe, keine Angabe zur statistischen Auswertung. | |

Tabelle E. Ein- und ausgeschlossene Literatur zu Kosten

Eingeschlossene Publikationen

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land/Währung | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-----------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|--|---|---|--|---|--------|
| Beck & Tolley 1998 | Journal Article | Kostenanalyse | England Pfund (1995/6) | Kostenschätzung der Behandlung HIV-infizierter Patienten in England und Einnahme von antiretroviralen Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapien. | Kosten wurden basierend auf durchschnittliche Klinik-Preise (I) und auf Standard-Preise (II) nach Kostenstudien des National HIV Referral Centres berechnet und mit der Anzahl der Inanspruchnahme stationärer medizinische Versorgung verknüpft. | Durchschnittliche jährliche Kosten: AZT-Monotherapie (I) 13,1m (II) 150m; Duale Therapie (I) 16,1m, (II) 180m; Dreifachtherapie (I) 204m, (II) 223m. Inkrementelle Kosten steigen von Mono- auf Dualtherapie um 20% und von Dual- auf Dreifachtherapie um 24%. | Gut | | E2 |
| Gebo et al. 1999 | Journal Article | Beobachtungsstudie, Kohorte | USA \$ US | Veränderung der Kosten von Medicaid durch Einführen von HAART. | Daten von Januar 1995 bis Dezember 1997. Monatliche Ausgaben von Medicaid wurden für alle stationären und ambulanten Versorgungseinrichtungen nach Jahr, CD4-Zahl und PI-Einsatz berechnet. | Kosten der stationären Versorgung blieben in der Gruppe CD4 < 50*10 ⁶ /l konstant, stiegen für CD4 > 50. Kosten stationärer Behandlung im Krankenhaus fielen und ambulante Versorgung stieg signifikant an in allen CD4-Strata für PI-Therapierte. Kosten für Medikamente stiegen für PI an, Kosten zur Behandlung opportunistischer Infekte fiel. | Mäßig. Kosten Stationärer Behandlung nicht übertragbar. | | |
| Moore & Bartlett 1996 | Journal Article | Modellierung | USA US\$ (1996) | Ökonomische Perspektive der Kombinationstherapien versus Monotherapien. | Schätzung der möglichen Kosten-Effektivität durch Anwendung der vorhandenen Daten über Kombinationstherapien auf Berechnungen für Monotherapien. 4% Discount auf monatliche Behandlungskosten. | Kosten-Effektivität von US\$ 10000 pro gewonnenes Lebensjahr. Inkrementelle Kosten der Therapie US\$ 54000 für 6 Jahre oder US\$ 18000 pro gewonnenes Lebensjahr. Jährliche Preis für Zidovudin \$3340, Didanosin \$2230, Zalcitabine \$2486, Stavudin \$2900, Lamivudin \$2690, Saquinavir \$6870, Ritonavir \$8010, Indinavir \$4320. | Mäßig. | Preise veraltet. Medizinische Versorgung different zur BRD. | E1, E3 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|---|-----------------|--------------------|-----------------------|--|--|---|---------------------------------|-----------|--------------------|
| Perdue et al. 1998 | Journal Article | Querschnittsstudie | USA \$ US | Evaluation der Entwicklung der Kosten für antiretrovirale Therapien. | Vier Querschnittsanalysen monatlicher Kosten in einer Kohorte von HIV-infizierten Patienten zwischen Juni 1995 und September 1996. | Die durchschnittlichen monatlichen Kosten für ART stiegen von 34% auf 53% an. I. Juni-Aug. 95 \$156; II. Nov.-Jan. 95/96 \$193; III. Apr.-Mai 96 \$378; IV. Aug.-Sept. 96 \$545. Kombinationstherapien stiegen um das 10fache (Von 8% auf 94%). PI-Einnahme stieg von 0% auf 53%. Durchschnittliche monatliche Behandlungskosten stiegen von I. \$447 auf IV. \$1048. | Fraglich für Behandlungskosten. | | E2 |
| Sendi et al. 1999 | Journal Article | Kohorte | Schweiz CHF (1997) | Kosten-Effektivität von HAART. | Kosten-Effektivitätsanalyse von Daten basierend auf Kohorten Studie. Schätzung der Kosten für medizinische Versorgung basierend auf Daten aus randomisierter Stichprobe. Zusätzlich pessimistisches und optimistisches Outcome-Szenario berechnet. 4% Discount (health care perspective), 3,5% (societal perspective). | Durchschnittliche Kosten pro gewonnenes Lebensjahr 33000 CHF (basis), 14000 CHF (optimistisch), 45000 CHF (pessimistisch). ART spart der Gesellschaft Kosten durch Erhöhung der Produktivität. HAART erhöht die Lebenserwartung und auch die Kosten. | Gut | | E3 |
| Kosten zu genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmungsverfahren | | | | | | | | | |
| Chaix et al. 1999 | Abstract | RCT | Frankreich \$ US | Ökonomische Evaluation genotypischer Resistenzbestimmung zur Adaptation der antiretroviralen Therapie (Viradapt Studie). | Ökonomische Evaluation basierend auf Daten der Viradapt Studie. Preis für TruGene HIV-1 Assay \$500 pro Test. | Kein signifikanter Unterschied in Totale Kosten, aber ein signifikante (p=0,06) Reduktion der ART-Kosten in der Gruppe mit genotypischen Test. Größte Reduktion bei PI. Zusätzliche Kosten durch Test wurde durch Einsparung in ART-Kosten ausgeglichen. Durchschnittliche jährliche Kosten genotypisches Testen \$1719 (1555-1884), ART-Kosten \$10557 (9148-11967) ohne Test vs. mit Test \$8845 (7555-10125) | Gut | | E13, E6, E14 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-----------------------|-----------------|------------|--------------|--|---|--|-----------------|-----------|----------------|
| Weinstein et al. 1999 | Abstract | RCT | USA \$ US | Untersuchung der Kosten und Kosten-Effektivität des Einsatzes genotypischer Resistenztest zur Adaptation der Zweittherapie (GART). | Monte-Carlo-Simulation eines State-Transition Modells. Hypothetische HIV-Kohorte, die 1-3 Therapievorsagen durchlaufen: 1) keine Zweittherapie, 2) Zweittherapie basierend auf klinische Befunde, 3) Zweit-Therapie nach GART. Daten von RCT (GART). VL-Test alle 3 Monate. Behandlung für opportunistische Infekte. Therapiekosten basierend auf durchschnittliche Preise. genotypischer Test \$330. | Gesamtkosten: 1) \$109500, 2) \$112600, 3) \$117100. QALM: 1) \$77048, 2) \$78260, 3) \$80536. \$/QALY: 3) \$26200. GART ist effektiv und kosten-effektiv. | Gut | | E15, A1, A4 |

Ausgeschlossene Publikationen

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land/Währung | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------|-----------------|-----------------|----------------------|---|---|--|---------------------------|---|------|
| Anis et al. 1997 | Abstract | Offene Kohorte | Kanada \$ (1996) | Soziodemographische und klinische Determinanten von Medikamenten-Kosten HIV-positiver Männer und Frauen in Kanada (BC). | Patienten-Daten wurden mit Daten zur Hospitalisierung und anderen Medikationen (erhalten von Pharmacare) verknüpft. Nach Art der Medikamente wurden die durchschnittlichen jährlichen Kosten berechnet. GEE multivariate Analyse von Einflussparametern. | Durchschnittliche jährliche Medikamenten-Kosten: 1993 \$1718, 1994 \$1955, 1995 \$2102. Durchschnittliche jährliche Kosten antiretroviraler Substanzen fiel von 1993-1995 von 61% auf 47%, Antifektiva und andere stiegen an. Kosten sind signifikant assoziiert mit CD4 ($p<0,001$), Diagnose AIDS ($p<0,001$). | Fraglich. | 1993-95 noch vor Einführen der 3-Fach-Kombi-Therapien | E2+6 |
| Anis et al. 1997 | Abstract | k.A. | Kanada \$ | Modellierung des ökonomischen Effekts VL-kontrollierter antiretroviraler Therapie auf die Medikamenten- und Hospitalisierungskosten. | Patienten wurden in 2 Gruppen geteilt: Abfall CD4-Zellzahlen um 10% innerhalb 6 Monaten, stabile bzw. ansteigende CD4-Zellzahlen. Gruppe mit stabilen CD4-Zahlen wurde zur Modellierung des Effekts von ART herangezogen. | Patienten mit stabilen CD4-Zellzahlen haben geringere Hospitalisierungskosten. Inkrementelle Kosten für antiretrovirale Substanzen \$ 1032, VL-Tests \$ 145-230, Hospitalisierung \$ 3703. Netto-Einsparung im Jahr \$ 2562-2432. | Fraglich. | | E2+6 |
| Anis et al. 1998 | Abstract | k.A. | Kanada \$ CDN (1997) | Medikamenten-Kosten und Überleben nach Initiation einer antiretroviralen Therapie bei HIV-Infizierten in Kanada. | Patienten mit $CD4 \leq 0,35 * 10^9/l$, die zwischen Okt.1992 und Juni 1996 eine ART verschrieben bekamen. 20 Monate Follow-Up-Daten nach Initiation der Therapie. Vergleich Monotherapie mit Zidovudine, Didanosin oder Zalcitabin und Zweifach-Therapie mit Lamivudin oder Stavudin. | Kostendifferenz Mono- vs. Zweifachtherapie \$3049 (\$3695 vs. \$6744). Kumulative Mortalitätsrate Zweifachtherapie halb so hoch vs. Monotherapie (10,1% vs. 22,4%). | Unter Vorbehalt geeignet. | Keine Dreifach-Kombi-Therapie | E2 |
| Anis et al. 1998 | Abstract | k.A. | Kanada \$ CDN (1996) | Modellierung möglicher ökonomischer Effekte VL-kontrollierter antiretroviraler Dreifach-Kombinationstherapien bei HIV-positiven Männern und Frauen. | PI-Einnahme und assoziierte Kosten wurden bei Männern und Frauen, die stabile CD4-Zellzahlen für mind. 6 Monate hatten, modelliert. Kontrollgruppe waren Patienten mit CD4-Rückgang. | Hospitalisierungszeit der Proteasegruppe war geringer als die der Kontrollgruppe ($p<0,001$). Jährliche inkrementelle Kosten der PI-Zugabe zu 2NRTI war \$2318, der Hospitalisierung unter PI-Einnahme -\$2227 und -\$4798. Netto-Kosten pro Person: \$283 bis -\$2288. | Unter Vorbehalt geeignet | | E2 |
| Anis et al. 1998 | Abstract | Kohorten Studie | Kanada \$ CDN (1996) | Schätzung der Kosten-Effektivitätsrate von Protease-Inhibitoren. | Inkrementelle Effektivität von PI modelliert nach Hammer et al. (1997). Drei Modelle: einmaliges Benefit, fortlaufendes Benefit, exponentiell abnehmende Benefit. 5% Discount-Rate. | Durchschnittliche jährliche inkrementelle Kosten PI-enthaltene ART \$2318, d.h. 39% der hypothetischen jährlichen Kosten von \$5891. | Gut | | E2 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|--------------------------|------------------|---|--|---|-----------------|--|--------|
| Freedberg et al. 1999 | Abstract | Datenanalyse von Kohorte | USA \$ US | Klinischer Effekt und Kosteneffektivität einer ART mit ZDV+3TC+IDV. | Simulationsmodell zur Schätzung der Lebenszeitkosten, Lebenserwartung, Kosten-Effektivität in US\$ pro QALY. Klinische Daten von ACTG, Kostendaten von ACSUS. | 3-Fach-Kombinations- vs. duale Therapie: Anstieg Lebenszeitkosten von \$53020 auf \$93380, Lebenserwartung 50,85 vs. 23,48 Monate. Inkrementelle Kosteneffektivität \$17700/QALY. | Fraglich. | Anderes Gesundheitssystem. | E2, E3 |
| Hornberger et al. 1998 | Abstract | k.A. | USA \$ US | Untersuchung der klinischen und ökonomischen Auswirkungen früher HAART. | Markov-Modell zur Modellierung des Outcomes. Daten von klinischen Studien und publizierten Berichten der Multicenter AIDS Kohorten Studie, US HIV/AIDS medizinische Kosten, Quality-of-Life Schätzungen. | Frühe HAART verlängert das Überleben um 6,2% gegenüber später HAART. Kosten-Effektivität früher HAART in asymptomatischen Patienten ist \$23700 pro QALY. | Fraglich | | E3 |
| Hogg et al. 1996 | Abstract | k.A. | Kanada \$ CND | Schätzung der Kosten für VL-kontrollierte Antiretrovirale Therapie. | Analyse der Patienten-Daten, die in der Zeit vom 1.11.92-31.10.95 vom Centre for Excellence in HIV/AIDS zur Verfügung standen. | Gesamt Jährliche Laborkosten \$606341, \$445 pro Patient und Jahr. Davon 71% (\$316/ppy) für CD4. VL-Test würde zu inkrementellen Kosten von \$145-239/ppy führen. | Fraglich. | Nur Kosten von VL-Test. Vor Einführen von Dreifach-Kombi-Therapien | |
| Jordan et al. 1999 | Abstract | Datenanalyse | USA \$ US | Medicaid: Jährliche Kosten der Versorgung von HIV-infizierten Patienten. | Modell zur Schätzung der jährlichen Kosten für Medicaid durch die medizinische Versorgung von HIV-infizierten Patienten. | Jährliche Gesamtkosten für die Versorgung von HIV-infizierten Patienten zwischen \$6792 und \$73500 abhängig von ART und CD4-Zahl. | Nein. | Anderes Gesundheitssystem. Versicherungs- | E2, E4 |
| Koerner et al. 1998 | Abstract | Prospektive Kohorte | BRD € | Lebensqualität und Kosten der Behandlung von HIV/AIDS-Patienten. | SELT und EuroQoL-Fragen zur Lebensqualität. Lebensqualitätswerten wurden mit verschiedenen ART verknüpft. | Durchschnittliche jährliche Kosten für Dreifach-Therapie 13 268 € (21060 € pro QALY) und für Vierfach-Therapie 19531 € (25171 € pro QALY). | Sehr gut | | E2, E3 |
| Lapins et al. 1999 | Abstract | Beobachtungsstudie | USA \$ US | Kosten für Behandlung HIV-infizierter Patienten nach Einführung von Kombinationstherapien. Unterteilung in HIV-RNA-Suppression 1) < 400/ml und 2) > 400/ml. | Daten von 1/1995 bis 12/1997 zusammengetragen von Clinical Partners HIV Population. Durchschnittliche Therapiekosten berechnet von Gesamtpreis minus 12%. | Durchschnittl. monatliche ART-Kosten stiegen von \$266 1/95 auf \$1081 12/97. Nicht-ART-Kosten fielen von \$1365 2/95 auf \$235 12/97. ART- und Nicht-ART-Kosten in Gruppe 1) geringer als in 2). | Fraglich. | Anderes Gesundheitssystem. | E2, E3 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|-------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------------|--|---|---|--|---|------|
| Mc Murchy 1998 | Abstract | k.A. | Kanada \$ CDN (1996/97) | Schätzung und Vergleich der Kosten für die Behandlung HIV-infizierter Patienten und ART für die Jahre 1995/96 und 1996/97. Schätzung der Kosten pro gewonnenes Lebensjahr. | Administrative Krankenhausdaten, Daten von Krankenversicherungen, Monitoring-Datenbanken. Schätzung der Kosten pro gewonnenes Lebensjahr basierend auf hypothetischen Outcomes. 5% Discount auf Preise. | Netto-Kosten für stationäre Behandlung gesunken, ambulante Versorgung gestiegen. Vor der Einführung von PI geschätzte Kosten pro gewonnenes Lebensjahr \$6207, nach PI-Einführung \$9178-10292. Inkrementelle Kosten pro gewonnenes Lebensjahr \$600, wenn die Therapie eine Lebensverlängerung von 5 J. bewirkt, \$200 für 10 J. längeres Leben. | gut | | E4 |
| Moore et al. 1999 | Abstract | k.A. | USA \$ US | Untersuchung der Veränderung der Kosten medizinischer Versorgung nach Einführung von HAART in die klinische Praxis. | Analyse klinischer und ökonomischer Patienten-Daten im Zeitraum von 1995-1998 vom John Hopkins HIV Service. | Von 1995 bis 1998 gingen die Kosten für stationäre Behandlung von \$950 auf \$840 pro Monat zurück. Monatliche Kosten ambulanter pharmazeutischer Versorgung stiegen von \$530 auf \$820 an. Kosten klinischer Ambulanz blieben stabil. Insgesamt Rückgang monatlicher Kosten von \$2048 auf \$1951. | Fraglich. Kosten stationärer Behandlung nicht übertragbar. | | |
| O'Brien et al. 1999 | Abstract | Datenanalyse. | USA \$ US 1998 | Untersuchung der ökonomischen und klinischen Auswirkungen von Therapien bei HIV-Positiven und AIDS-Erkrankten. | Kosten ambulanter und stationärer Versorgung von Datenbanken ACSUS. Mittelwert der Kosten für HAART geschätzt aus 8 verschiedenen ART-Kombinationen. | Durchschnittl. jährliche Gesamtkosten \$17600 für HIV-infizierte Patienten ohne AIDS und \$24900 für AIDS-Behandlung (Kostendifferenz \$7300). | Fraglich. | Anderes Gesundheitssystem. | E |
| Ostrop et al. 1998 | Abstract | Retrospektive Studie | k.A. | Vergleich der Medikamenten- und stationären Behandlungskosten korreliert mit CD4-Zellzahl zwischen 1995 und 1997. | Patienten-Daten 1995-1997 der Southern Alberta Clinic. Kosten und Hospitalisierungen nach CD4-Zellzahl getrennt. | Keine Kosten-Daten ! Änderung in der Verordnung antiretroviraler Therapien hat zu höheren Kosten unabhängig der CD4-Zahl geführt. | Fraglich. | Ausschluß. Keine Daten. Keine Angaben zu Patienten. | |
| Palmer & Mc Murchy 1998 | Abstract | Querschnittstudie | Kanada \$ CDN | Untersuchung der Anzahl HIV-infizierter Patienten unter ART und Identifikation prädiagnostischer Merkmale für die Nutzung einer ART. Schätzung der Kosten von ART. | Patienten wurden in Querschnittstudie zu ART und Dosierung befragt. Validierung durch Daten von Monitoring-Datenbank. Kosten-Analyse basierend auf Verkaufspreisen für AR-Medikamente. | 6000 HIV-infizierte Patienten (Hälfte der gemeldeten HIV-Infizierten) unter ART. Gesamtkosten für ART auf \$62,4 Mio. pro Jahr geschätzt. Durchschnittliche jährliche Kosten für ART pro Patient: \$10878. | Fraglich. | Inanspruchnahme ART evtl. unterschiedlich. | E2 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|---|------------------------|--|---|--|---|---|------|
| Pehrson et al. 1998 | Abstract | Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie | USA \$ US (1997) | Klinische und ökonomische Auswirkungen der Einführung effektiverer Behandlung HIV-infizierter Patienten. | Vergleich von Patienten-Daten zu klinischem Outcome, ART, Hospitalisierung und ambulanter Versorgung im Zeitraum 1995 bis 1997. | Zahl der AIDS-Fälle und AIDS-Toten gesunken. Einnahme von NRTI von 35% auf 60%, von PI von 0% auf 50% gestiegen. Medikamentenkosten von \$2,1 auf \$8,1 Mio./Jahr gestiegen. Stationäre Behandlungskosten von \$7,2 auf 2,8 Mio./Jahr gesunken. Ambulante Behandlungskosten gleich geblieben. Gesamtkosten mit \$1,7 Mio./Jahr um 13% gestiegen. | Fraglich. Stationäre Behandlungskosten nicht übertragbar. | | E2 |
| Perdue et al. 1996 | Abstract | Randomisierte Querschnittsstudie. | USA \$ US | Quantifizierung der ambulanten Behandlungskosten einer städtischen HIV-Population basierend auf Erkrankungsstadium. | Randomisierte Selektion von Patienten einer HIV-Klinik im Zeitraum 12/1995 und 1/1996. Kosten auf Verkaufspreise basierend berechnet. | Durchschnittliche monatliche Kosten für Medikamente für Patienten höherer Erkrankungsstadien signifikant ($p < 0,05$) höher (S1: \$50 (-18) (-118); S2: \$329 (229-430); S3: \$686 (521-851)). Durchschnittliche ART-Kosten waren für S2 und S3 nicht signifikant unterschiedlich (\$255 (162-349) ; \$192 (32-253)). Lebenserwartung steigt mit Dreifach-Therapie um 1,6-2,1 Jahre. Inkrementelle gesellschaftl. Kosten pro gewonnenes Lebensjahr: 3-Fach mit Indinavir vs. 2-Fach \$30107 und mit Abacavir \$2421-15175. | Fraglich. | Keine Angabe zur Gruppeneinteilung S1-S3. | E2 |
| Risebrogh et al. 1999 | Abstract | Modell | Kanada \$ CDN | Ökonomische Evaluation von Dreifach-ART mit Indinavir oder Abacavir und ZDV+3TC im Vergleich zur Dual-Therapie mit ZDV+3TC. | Ökonomisches Modell zur Quantifizierung der Kosten pro gewonnenes Lebensjahr. Markov-Modell mit 1 Jahres-Zyklus, HIV-Progression in 3 Stadien unterteilt. 5% Discount. | Durchschnittlichen jährlichen Kosten für medizinische Versorgung in Gruppe 1) (\$4505) niedriger als 2) (\$4862). | Fraglich. | | |
| Williams et al. 1999 | Abstract | Datenanalyse von RCT | Kanada \$ | Vergleich der Kosten für Therapien und Inanspruchnahme von Gesundheitsversorgung zwischen 1) EFV+ZDV+3TC und 2) IDV+ZDV+3TC. | Mikroökonomisches Kostenmodell zur Schätzung der jährlichen Kosten medizinischer Versorgung. Daten von klinischer Studie (Nebenwirkungen, Therapieversagen, dropouts etc.). | Keine Kosten-Daten. Unterschiede in Methodik werden aufgezeigt. | Ja. | Anderes Gesundheitssystem. | E2 |
| Tolley & Gyldmark 1993 | Review | | Europa \$ US (1990) | Medizinische Behandlungskosten von HIV/AIDS-Patienten: Entwicklung eines standardisierten Kosten-Grundgerüsts für Europa. | Review verschiedener europäischer HIV/AIDS-Kosten-Studien und Diskussion der Methoden-Unterschiede. | | | Kein systematischer Review. Alte Studien (1986/87) vor Kombi-Therapien. | |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------|---|--|---|---|---|------|
| Anis et al. 1998 | Journal Article | Offene Kohorten-Studie | Kanada \$ CDN (1996) | Soziodemographische und klinische Determinanten von Medikamenten-Kosten HIV-positiver Männer und Frauen in Kanada (BC). | Patienten-Daten wurden mit Daten zur Hospitalisierung und anderen Medikationen (erhalten von Pharmacare) verknüpft. Nach Art der Medikamente wurden die durchschnittlichen jährlichen Kosten berechnet. GEE multivariate Analyse von Einflussparametern. | Durchschnittliche jährliche Medikamenten-Kosten: 1993 \$3431, 1994 \$3892, 1995 \$4377. Durchschnittliche jährliche Kosten antiretroviraler Substanzen gestiegen von 1993-1995 um 6,6% (1993 \$2419, 1994 \$2534, 1995 \$2579). Kosten sind signifikant assoziiert mit CD4 ($p<0,001$), Diagnose AIDS ($p<0,001$) u.a. Geschätzter Anstieg der Antiretroviralen Kosten durch Einführen von PI + NNRTI 1996 \$2318 pro Person. | Unter Vorbehalt geeignet. | 1993-95 noch vor Einführen der 3-Fach-Kombi-Therapien | E2 |
| Chancellor et al. 1997 | Journal Article | Modell | England Pfund (1995) | Modellierung der Kosten-Effektivität von Lamivudin/Zidovudin Kombinationstherapie. | Markov-Modell mit 3 Stadien und 1 Jahreszyklus. Probabilities für Krankheitsprogression und Überlebenszeit aus Krankenhausdaten 1987-1995. Risiko für Progression aus Meta-Analyse von 4 Studien mit 3TC/ZDV. | Progressionsrisiko RR=0,509 (0,365-0,710). Inkrementelle Kosten-Effektivitäts Ratio Pfund 6276 (5337-9075) pro gewonnenes Lebensjahr. Durchschnittliche Kosten pro gewonnenes Lebensjahr Pfund 5093, Lebenszeitkosten pro Patient Pfund 50551. Für Monotherapie Lebenszeitkosten Pfund 44612, durchschnittl. Kosten pro gewonnenes Jahr Pfund 44612. | Ja. | Preise veraltet. | E3 |
| Gable et al. 1996 | Journal Article | Ökologische Studie | USA \$ US (1995) | Berechnung jährlicher Kosten und Lebenszeit Kosten für HIV/AIDS nach CD4-Zellzahl gruppiert. | CD4-Zellzahl-Gruppierung nach Literatur. Kostendaten aus der Literatur, von Versicherungsdatenbanken, Surveys. | Overall Lifetime-Costs \$94726 (jährliche Kosten \$7645). Mit Rückgang der CD4 nehmen die Lifetime-Kosten bedingt durch Anstieg der Kosten zur Behandlung opportunistischer Infektionen zu. Durchschnittliche jährliche Kosten antiretrovirale Therapie: CD4 >500 \$863, CD4 499-200 \$4097, CD4 199-50 \$3688, CD4 <50 \$3073. | Fraglich. Keine Angabe zur Population | 1995 noch vor Einführen der Dreifach-Kombi-Therapie. | E2 |
| Hellinger 1993 | Journal Article | k.A. | USA \$ US | Kostenschätzung für medizinische Versorgung HIV-infizierter Patienten ausgehend von der Infektion bis zum Tod. | Schätzung der durchschnittlichen Verweilzeit in verschiedenen Krankheitsstadien bis zum Tod verknüpft mit monatlichen Kosten nach Stadium. | Durchschnittliche Lifetime-Cost \$119000. Geschätzte Kosten bis zum AIDS-Stadium \$50000, von AIDS bis zum Tod \$69000. Nach CD4-Zahl angegebene Kosten für stationäre, ambulante Behandlung, Medikamente, Langzeit-Behandlung. | Fraglich. Kosten für stationäre Behandlung nicht übertragbar. | 1993 noch vor Einführen der Dreifach-Kombi-Therapie. | |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|---------------------|-----------------|--|--|--|--|---|---|---|--------|
| Messori et al. 1997 | Journal Article | Ökologische Studie | USA \$ US | Evaluation der Kosten und Effektivität von Zidovudin-Monotherapie und Dreifach-Kombinationstherapie mit Saquinavir und Zalcitabin. | Kombinierte Survivalanalyse mit quality-adjusted time und Gompertz-Annäherung. Absolute Kosten-Effektivität und Kosten-Nutzen Ratio, Vergleich inkrementeller Kosten-Effektivität. | Durchschnittliche Lifetime-Kosten pro Patient (CD4<500/mm ³) \$93125. Absolutes Kosten-Effektivitäts-Ratio \$36890 pro Lebensjahr. Kosten-Nutzen-Ratio \$47112 pro QALY. Kostendifferenz Mono- vs. Dreifachtherapie \$9500 pro Patient und Jahr. Rückgang der Morbidität bei Dreifach-therapie nicht in Kostenanalyse berücksichtigt. | Gut. | | E3 |
| Mouton et al. 1997 | Journal Article | Multi-zentrische, retrospektive Beobachtungsstudie | Frankreich US \$ (5,5 Francs = 1 US\$) | Klinische und ökonomische Auswirkungen des Einsatzes von Protease-Inhibitoren in der ART von HIV-infizierten Patienten. | Gemessene Outcomes: AIDS defining events (ADE), Tod, antiretrovirale Therapie und genutzte medizinische Versorgungseinrichtungen. | Mit PI steigen monatliche Behandlungskosten um 12\$ pro Patient. Mittlere Hospitalisierungskosten pro Tag US\$ 576 ± 140 (range 380-820). Benefit für frühen Einsatz von HAART: monatliche med. Kosten fielen um US\$ 248852 (US\$101 pro Patient), Reduktion der Hospitalisierung 41%, neuer AIDS-Fälle 41%, Mortalität 69%. | Ja. | Keine Angabe der Therapiekosten, nur Behandlungskosten. | E4 |
| Shapiro et al. 1999 | Journal Article | Kohorte | USA | Unterschiede in der Versorgung HIV-infizierter Patienten in en USA. | Kohortenstudie. Drei Interviews von Jan. 1996 bis Jan. 1998 bezüglich Inanspruchnahme stationärer und ambulanter Versorgung, sowie ART. | Keine Kosten Daten. | Nein. | | |
| Simpson et al. 1994 | Journal Article | Ökologische Studie | Europa ECU (1ECU = 1,0328 €) | Kosten-Effektivität von ART mit Zalcitabin + ZDV für AIDS-Patienten mit CD4-Zahl < 300/μl im Vergleich zu ZDV allein. | Markov-Modell zur Kosten-Effektivität. Daten von klinischen Studien. Modell adaptiert auf 5 europäische Länder (Schweiz, Frankreich, Italien, Deutschland, England). | BRD: Jährliche Kosten für Zalcitabin pro Patient 1544 ECU. Anstieg der durchschnittlichen Kosten pro Patient ECU 1584. Kosten pro gewonnenes Lebensjahr ECU 17916 (€ 18505). Anstieg Gesamtkosten 19 Mio. (Stationäre Kosten 3,5 Mio., ambulante Versorgung 15 Mio.) | Sehr gut. | | E2, E3 |
| Weiss et al. 1993 | Journal Article | Querschnittsstudie | USA \$ US | Untersuchung der medizinischen Versorgung und Kosten in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl. | Anzahl medizinischer Behandlung und Behandlungskosten von HIV-infizierten Patienten stratifiziert nach CD4-Zellzahl (August 1992). | Signifikante negative Korrelation der monatlichen medizinischen Behandlungskosten ($r = -0,53, p < 0,01$) und der Anzahl med. Behandlungen ($r = -0,54, p < 0,01$) mit der CD4-Zahl. Durchschnittliche monatliche Kosten bei CD4 < 100/mm ³ \$1043. | Fraglich für Behandlungskosten. Preise von 1993 veraltet. | Noch vor Einführung von Dreifach-Kombi-Therapien. | E2 |

| Quelle | Publikationstyp | Studientyp | Land | Fragestellung | Technik | Ergebnisse | Übertragbarkeit | Kommentar | Code |
|--------------------|-----------------|--------------------|--------------|---|---|--|---------------------------------|---|------|
| Wilson et al. 1998 | Journal Article | Beobachtungsstudie | USA \$ US | Vergleich der Kosten und Outcomes von Health Maintenance Organization und Fee-for-Service System. | 4 Monate Follow-up mit Erhebung der Kosten für stationäre, ambulante, Hausversorgung, Zidovudin-Therapie. | Gesamtkosten für HMO (\$4799) geringer als FFS (\$8540). Zidovudin-Kosten: HMO \$899, FFS \$782. | Nein. Anderes Gesundheitssystem | Preise von 1991 veraltet und vor Einführen von Kombi-Therapien. | E2 |

7 Kodierung häufiger Resistenz-assoziiierter Mutationen

Resistenzassoziierte Mutationen werden mit einer Zahl und zwei Buchstaben beschrieben. Die Zahl bezeichnet die Position des mutierten Kodons. Der Buchstabe vor der Zahl steht für die Aminosäure des Wildtyps, der Buchstabe nach der Zahl für die Aminosäure, die bei einer mutierten HIV-Variante gebildet wird. Beispiel: eine Mutation am Kodon 184 bewirkt, dass statt der Aminosäure Methionin (M) die Aminosäure Valin (V) gebildet wird. Der Mutationskode ist M184.

Anhang 1. Übersicht über die Kodierung der Aminosäuren

| Aminosäurekode | Aminosäure-Abkürzung | Aminosäure |
|----------------|----------------------|--------------|
| A | Ala | Alanin |
| C | Cys | Cystein |
| D | Asp | Aspartat |
| E | Glu | Glutamat |
| F | Phe | Phenylalanin |
| G | Gly | Glycin |
| H | His | Histidin |
| I | Ile | Isoleucin |
| K | Lys | Lysin |
| L | Leu | Leucin |
| M | Met | Methionin |
| N | Asn | Asparagin |
| P | Pro | Prolin |
| Q | Gln | Glutamin |
| R | Arg | Arginin |
| S | Ser | Serin |
| T | Thr | Threonin |
| V | Val | Valin |
| W | Trp | Tryptophan |
| Y | Tyr | Tyrosin |