

Erstmaliger Beginn der hochwirksamen antiretroviralen Therapie bei HIV-Infektion: Welche Strategie ist die beste?

Zu den derzeit angewendeten antiretroviralen Therapiestrategien liegen nur spärliche Langzeitdaten vor. Viele Entscheidungen in der Strategieplanung bei Beginn der „hochwirksamen antiretroviralen Therapie“ (HAART) werden „aus dem Bauch heraus“ und/oder unter der bewussten oder unbewussten Beeinflussung der Pharmaindustrie getroffen. Daher sind prospektive, randomisierte klinische Studien erforderlich, in denen die zurzeit am häufigsten eingesetzten Kombinationen der HAART über einen längeren Zeitraum direkt verglichen werden. Dies sind die Strategien:

- Zwei-Klassen-Strategie: Proteaseinhibitoren (PI) plus Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
- Zwei-Klassen-Strategie: Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) plus NRTI
- Drei-Klassen-Strategie: PI plus NNRTI plus NRTI.

Die HAART zur Behandlung HIV-infizierter Patienten steht mittlerweile über ein Jahrzehnt zur Verfügung und hat das Überleben und die „Lebensqualität“ dieser Patienten entscheidend verbessert. Verschiedene Kombinationen der HAART, wie PI plus NRTI oder NNRTI plus NRTI oder PI plus NNRTI plus NRTI haben sich als wirksam erwiesen. Die bisher vorliegenden Studien haben aber nur verschiedene Vertreter innerhalb einer Gruppe oder die Kombination von PI plus NRTI mit der Kombination NNRTI plus NRTI hinsichtlich der Kurzzeiteffekte auf die HIV-RNS verglichen (1, 2). Diese Studien waren nicht so konzipiert, dass sie die wichtigen klinischen Endpunkte wie Progression der Erkrankung oder Tod berücksichtigten. Die bisher besten klinischen Daten zur HAART stammen aus der europäischen Beobachtungskohorte EuroSIDA (3). Die FIRST-Studie (4) war eine von drei zwischen 1998 und 1999 begonnenen Studien zur Überprüfung der Effizienz und Sicherheit der unterschiedlichen HAART-Strategien. In allen drei Studien wurden die oben erwähnten Kombinationen verglichen. Während zwei dieser Studien, ACTG 384 (5) bzw. INITIO (6) nur einen kürzeren Zeitraum hinsichtlich des virologischen und immunologischen Ansprechens untersuchten, berücksichtigte die FIRST-Studie, die über einen längeren Zeitraum lief, neben dem virologischen und immunologischen Ansprechen auch die klinischen Parameter. Im Wesentlichen sollen durch die Ergebnisse der nun vorgelegten FIRST-Studie folgende wichtige Fragen beantwortet werden:

- Ist bei der Ersttherapie von HIV-Patienten eine Drei-Klassen-Strategie (PI plus NNRTI plus NRTI) besser als eine Zwei-Klassen-Strategie (PI plus NRTI bzw. NNRTI plus NRTI)?
- Welche der beiden Zwei-Klassen-Strategien (PI plus NRTI bzw. NNRTI plus NRTI) ist bei der Ersttherapie von HIV-Patienten zu bevorzugen?

Die FIRST-Studie randomisierte zwischen Februar 1999 und Januar 2002 prospektiv 1397 Patienten annähernd 1:1:1 in die drei Gruppen (470 PI plus NRTI; 463 NNRTI-NRTI; 464 PI plus NNRTI plus NRTI). In die Studie wurden nur bis dahin unbehandelte Patienten eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden hinsichtlich ihrer CD4-Zellzahl stratifiziert. Die Wahl der Einzelkomponenten wurde den behandelnden Ärzten überlassen. Die Studie wurde im Wesentlichen durch staatliche amerikanische Institute (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health) unterstützt. Ein Teil der Studienmedikation wurde von der Pharmaindustrie zur Verfügung gestellt, die allerdings keinen Einfluss auf das Studiendesign oder die Interpretation der Daten hatte.

Die Zufriedenheit und die „Compliance“ der Patienten mit der jeweiligen HAART waren in den drei Gruppen nicht unterschiedlich. Die Abbruchraten wegen UAW (Grad 1 oder 2) waren in der Drei-Klassen-Therapie-Gruppe deutlich höher als in den beiden Zwei-Klassen-Therapie-Gruppen (p 0,0001). Die häufigsten Gründe für den Abbruch insgesamt in allen drei Gruppen waren Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö und Hautausschlag, wobei Diarrhö deutlich häufiger in der Drei-Klassen-Therapie-Gruppe zum Abbruch führte.

Hinsichtlich klinischer Endpunkte wie Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen und Tod oder Abfall der CD4-T-Zellen 200/µl gab es keinen Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. Insgesamt starben 188 Studienteilnehmer, und 302 entwickelten AIDS-definierende Erkrankungen im Beobachtungszeitraum. Keiner dieser Endpunkte war signifikant unterschiedlich zwischen den drei Behandlungsgruppen. In allen Gruppen waren Tod oder das Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen in den ersten sechs Monaten nach Beginn der Therapie am häufigsten. Die häufigsten AIDS-definierenden Erkrankungen waren: Soor-Ösophagitis (n = 53), *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie (n = 36), Infektionen mit Mycobacterium-avium-Komplex (n = 25), Lymphome (n = 22), Kryptokokken-Infektionen (n = 21) und Zytomegalievirus-Infektionen (n = 20). Der durchschnittliche Anstieg der CD4-Zellzahl, gemessen nach 32 Monaten, war nicht unterschiedlich in den drei Therapiegruppen. Versagen der Therapie hinsichtlich des virologischen Ansprechens wegen Resistenzentwicklung war in der Zweier-Behandlungsgruppe mit NNRTI geringer als in der mit PI. Ähnliche Beobachtungen wurden von EuroSIDA berichtet (7). Dieser Unterschied hatte aber keinerlei Auswirkungen auf die klinischen Endpunkte. Die FIRST-Studie hatte die bisher längste Nachbeobachtungszeit (Median fünf Jahre) aller klinischen Studien zur HIV-Therapie, in denen verschiedene Behandlungsstrategien verglichen wurden.

Fazit: Bei erstmaligem Beginn einer antiretroviralen HIV-Therapie gibt es hinsichtlich der klinischen und immunologischen Daten nach den Ergebnissen der FIRST-Studie keinen Unterschied zwischen einer Zwei-Klassen-Kombination, basierend auf PI oder NNRTI (jeweils mit NRTI). Beide HAART-Strategien sind als gleichwertig einzustufen. Gegen die Drei-Klassen-Strategie (PI plus NNRTI plus NRTI) bei bisher unbehandelten HIV-Patienten mit Behandlungsindikation sprechen bei gleicher Wirksamkeit die vergleichsweise häufigeren unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die höheren Kosten.

Literatur

1. Walmsley, S., et al. (M98-863 Study Team): N. Engl. J. Med. 2002, **346**, 2039. [Link zur Quelle](#)

2. Staszewski, S., et al.: N. Engl. J. Med. 1999, **341**, 1865. [Link zur Quelle](#)
3. Olsen, C.H., et al. (EuroSIDA Study Group): AIDS 2005, **19**, 319. [Link zur Quelle](#)
4. MacArthur, R.D., et al. (CPCRA 058 FIRST = Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 058 Flexible Initial Retrovirus Suppressive Therapies): Lancet 2006, **368**, 2125. [Link zur Quelle](#)
5. Robbins, G.K., et al. (ACTG 384 = AIDS Clinical Trials Group 384): N. Engl. J. Med. 2003, **349**, 2293. [Link zur Quelle](#)
6. Yeni, P., et al. (INITIO trial International Coordinating Committee): Lancet 2006, **368**, 287. [Link zur Quelle](#)
7. Phillips, A.N., et al. (EuroSIDA Study Group): AIDS 2004, **18**, 1795. [Link zur Quelle](#)