



ClinSurv-HIV-KOHORTE

Klinische Aspekte der HIV-Versorgung

Die Studie klinische Surveillance der HIV-Erkrankung – ClinSurv HIV – ist eine multizentrische, prospektive Langzeitbeobachtungskohorte HIV-positiver Patienten, die seit 1999 am Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführt wird. An der Studie beteiligen sich deutschlandweit 15 universitäre Kliniken und niedergelassene HIV-Schwerpunktpraxen. In die ClinSurv-HIV-Kohorte eingeschlossen wurden bisher zirka 25.000 HIV-positive Patienten. Die Daten aus der ClinSurv-HIV-Kohorte stellen ein wichtiges Instrument zur Berechnung der Anzahl der HIV-infizierten Personen in Deutschland unter antiretroviraler Behandlung dar und bilden auch die Berechnungsgrundlage zu den Kosten der antiretroviralen Therapie.

Halbjährlich erfolgt anonymisiert die elektronische Übermittlung eines definierten Datensets mit Angaben zum klinischen Verlauf der HIV-Erkrankung der Patienten aus der lokalen Datenbank der Studieneinrichtungen an das RKI. Diese umfassen demografische Angaben, klinische HIV- und AIDS-bezogene Diagnosen, Laborparameter sowie taggenaue Angaben zur antiretroviralen Therapie. Die Angaben entsprechen weitgehend den Informationen, die auch für das freiwillige AIDS-Fallregister erhoben werden. Die in der ClinSurv-HIV-Kohorte gewonnenen Daten ermöglichen das Monitoring des klinischen Verlaufs der Erkrankung HIV-infizierter Patienten sowie deren antiretrovirale Behandlung im klinischen Alltag. Mittels dieser Informationen können wichtige Aussagen über den Therapiestatus, die Zusammensetzung von Therapieregimen, Unterbrechungen der Therapie sowie der Therapieadhärenz und deren Einfluss auf den Therapieerfolg oder die Entwicklung von Therapieversagen getroffen werden.

Da alle HIV-positiven Patienten eingeschlossen werden, die in den Studienzentren versorgt werden, unterliegen diese Daten kaum einer Selektionsverzerrung und erlauben eine Interpretation über die Umsetzung der Therapieleitlinien bei einer HIV-Erkrankung in Deutschland. Darüber hinaus ermög-

lichen die Angaben aus der Kohorte einen Blick auf die Behandlungspraxis in der klinischen Routine wie beispielsweise Aussagen zu Resistenztestungen oder auch Limitationen in der klinischen Routine. Die Daten aus der ClinSurv-HIV-Kohorte werden für zahlreiche wissenschaftliche Fragestellungen und Analysen genutzt.

DIE STUDIENPOPULATION

Im Zeitraum von 1999 bis Ende 2014 wurden 24.231 Patienten in der Kohorte beobachtet. Der weitaus größte Anteil der Patienten waren Männer (80%; 19.273) und ein geringer Anteil Frauen (20%; 4.958). Etwa die Hälfte aller Patienten in der Kohorte gaben als Transmissionsweg sexuelle Kontakte zwischen Männern an, MSM, (49,5%; 12.000), gefolgt von ca. 14% mit heterosexuellen Kontakten, HET, (3.314). Aus einem Hochprävalenzgebiet für HIV, HPL, stammen 13% (3.098) der Patienten und haben sich mehrheitlich dort infiziert. Intravenöser Drogenkonsum als Transmissionsweg, IVD, wurde von 9% (2.181) der Patienten angegeben. Bei 13% (3.228) der Studienteilnehmer liegt keine Angabe zum Übertragungsweg vor. Der Vergleich der Repräsentativität der Transmissionsgruppen in ClinSurv HIV zu den nach §7 Abs. 3 Infektionsschutz (IfSG) gemeldeten HIV-Neudiagnosen in Deutschland zeigt, dass die Anteile der

Transmissionskategorien ähnlich verteilt sind wie in den HIV-Melddaten (Epid. Bull. 45/2015). Des Weiteren ist der Anteil der Patienten mit einer HIV-Infektion in einem vorangeschrittenen Stadium (CDC-B, oder CDC-C) relativ hoch. Dies liegt zum Teil aber auch daran, dass viele Patienten sich in niedergelassenen Praxen behandeln lassen, bevor sie in einem der Studienzentren vorstellig werden. Ende 2014 wurden fast 85% aller Patienten antiretroviral therapiert, etwa 15% der Patienten in der Kohorte waren therapienaiv und ein geringer Anteil hatte keine Angabe zum Therapiestatus. Die behandelten Patienten befanden sich im Mittel sieben Jahre unter antiretroviraler Behandlung (Standardabweichung, SD, 5,72 Jahre) und das Alter bei Beginn der Therapie lag im Mittel bei 39 Jahren (Median: 38 Jahre, SD 10,8 Jahre).

Im Rahmen von ClinSurv HIV wurden in den letzten Jahren eine ganze Reihe unterschiedlicher wissenschaftlicher Fragestellungen bearbeitet und publiziert von denen wir ausgewählte Publikationen zur antiretroviralen Therapie vorstellen möchten.

FROM PILLS TO PATIENTS

In dieser Studie wurde mit Hilfe von Sekundärdaten aus der Versorgungsforschung und Daten aus der ClinSurv-HIV-Kohorte die Anzahl der Personen mit HIV unter ART in Deutschland



bestimmt (Schmidt, Kollan et al. 2015). Bei den Sekundärdaten handelte es sich um Apothekenverkaufsdaten der Firma Insight Health für die Jahre 2006-2013, die Aussagen zu Behandlungen aller gesetzlich Krankenversicherten also einem Großteil der deutschen Bevölkerung zulassen und damit höchste Repräsentativität haben. Aus der ClinSurv-HIV-Kohorte stammen exakte Daten zu Therapieregimen der Patienten in der Studie. Im Mittel befanden sich pro Quartal rund 10.400 Personen unter Beobachtung und rund 8.900 (86%) unter ART. Mit Hilfe der ClinSurv-HIV-Kohorte ließ sich die Zusammensetzung der ART-Regime inklusive der Therapieunterbrechungen ermitteln, die dann wiederum auf die Apothekenabrechnungsdaten übertragen werden konnte. Über die Bestimmung einer Leitmedikation und deren prozentualen Anteil an den ART-Regimen sowie dem Anteil der restlichen ART-Regime, und den Therapieunterbrechungen ließ sich aus einer Menge von verschriebenen Tabletten in unbekannter Kombination die Anzahl der dahinterstehenden Personen bestimmen. Über einen vom Bundesland abhängigen gewichteten Faktor für den Anteil der gesetzlich Versicherten in Deutschland wurde sowohl auf gesetzlich sowie auf privat und nicht versicherte Personen in Deutschland hochgerechnet.

Bei der Leitmedikation, die in einem Großteil (~ 93%) der ART-Regime enthalten war, handelte es sich um die Thiacytidin-haltigen Medikamente (TCM) Lamivudin und Emtricitabin (3TC, FTC). Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten eine steigende Anzahl von ART-Verschreibungen in den Apothekenabrechnungsdaten und einen Anstieg der Personen unter ART von 31.500 (95% KI 31.000-32.000) Personen im ersten Quartal 2006 auf 54.000 (95% KI 53.000-55.500) Personen Ende 2013. Der

mittlere Zuwachs an Personen unter ART betrug 2.900 Personen pro Jahr und wurde ermittelt aus der Differenz zwischen Personen, die ART beginnen und denjenigen, die aus der Beobachtung ausgeschieden. Demzufolge war die Zahl der Personen, die jährlich ART begannen noch höher. Folgernd aus unserer Berechnung ergab sich, dass die ClinSurv-HIV-Kohorte mehr als 20% aller ART-behandelten Personen in Deutschland repräsentiert. Es zeigte sich, dass die ART gemäß den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur HIV-Therapie (www.daig-net.de) vereinheitlicht abläuft. Der Anteil der Regime mit TCM stieg kontinuierlich von 85% im ersten Quartal (I) 2006 auf 93% im letzten Quartal (IV) 2013. Der Anteil der Therapieunterbrechungen hingegen sank deutlich von 11% in 2006/I auf nur noch 2% in 2013/IV (Abb. 1). Dies reflektiert sicherlich neuere Erkenntnisse und Studien, die mehr Risiken als Vorteile durch sogenannte drug holidays aufzeigen. Der Anteil der Personentage mit einem ART-Regime, das nicht zugelassene Substanzen enthielt sank von 6% in 2006/I auf 2% in 2013/IV.

Die entwickelte Methodik zur Bestimmung der Anzahl an Personen mit ART-Erfahrung in Deutschland dient als Grundlage beispielsweise bei der Berechnung der Personen mit HIV-Therapie in

der HIV-Schätzung des RKI (Epid. Bull. 45/2015). Zudem kann der beschriebene Ansatz auf andere Untersuchungen oder Medikamente erweitert und angewendet werden oder auch in anderen Ländern zur Schätzung der ART-behandelten Personen verwendet werden. Die Daten aus der ClinSurv-HIV-Kohorte dienen weiterhin zur Erstellung einer HIV-Behandlungskaskade für Deutschland. Bei einer Behandlungskaskade wird als Querschnitt für ein bestimmtes Jahr die geschätzte Zahl der mit HIV Lebenden in Bezug gesetzt zu dem Anteil der mit HIV Diagnostizierten, dem Anteil sich in Behandlung Befindenden und dem Anteil erfolgreich Behandelter (Viruslast <50 Kopien/ml). Seitens der Europäischen Gesundheitsbehörde ECDC wird derzeit ein Projekt durchgeführt, dessen Ziel es ist unter Berücksichtigung aller Mitgliedsstaaten eine HIV-Behandlungskaskade für Europa zu erstellen. Die Daten der ClinSurv-HIV-Kohorte flossen neben den gemeldeten HIV-Erstdiagnosen aus Deutschland mit in dieses Projekt ein.

ART-KOSTEN UND EINSPARPOTENZIALE DURCH GENERIKA

Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Kosten für die kombinierte ART in der ClinSurv-HIV-Kohorte über einen Follow-up-Beobachtungszeitraum von 13 Jahren (Stoll, Kollan et al. 2011). Des

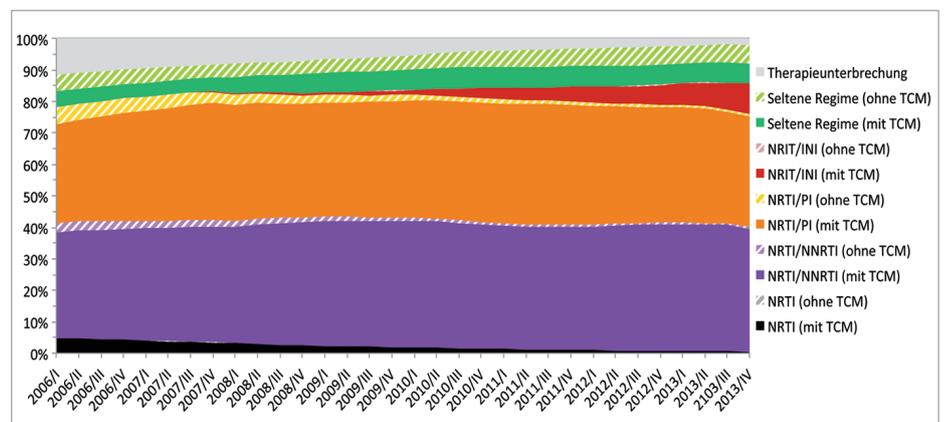


Abb. 1 Zusammensetzung der ART-Regime von Patienten in der ClinSurv-HIV-Kohorte 2006-2013

Weiteren sollten potenzielle Kosteneinsparungen durch die Modellierung verschiedener Behandlungsszenarien entwickelt werden. Während der 13-jährigen Follow-up-Periode zwischen 1996-2008 wurden insgesamt 21.387.427 Behandlungstage in der Kohorte abgedeckt. Zwischen 1996 und 1999 erhöhten sich die mittleren täglichen Medikamentenkosten für ein Regime deutlich (+72%: 21,89 € auf 37,70 €) durch die Einführung der Triple-Kombinations-ART. Seit 1999-2008 war der Anstieg der Medikamentenkosten pro Tag moderater (+33%: 50,05 €). Als Folge eines gesetzlichen Preisschnittes von 16% wurde ein starker Rückgang von 15,4% zwischen 2003 (45,82 €) und 2004 (38,75 €) beobachtet. Die kumulativen direkten Kosten für antiretrovirale Medikamente von 812.877.356 € entsprachen einem Durchschnitt von 42,08 € pro Tag (7,52 €-217,70 €). Damit haben sich die Regimekosten für eine ART in Deutschland über einen 10-Jahres-Zeitraum um 13,5% erhöht (realer Anstieg bereinigt um Inflationsindex: 36,39 €/d in 1999 auf 41,32 €/d in 2008). Dieser Anstieg ist vergleichsweise moderat, da viele kürzlich zugelassene antiretrovirale Medikamente deutlich teurer sind als jene, die vor 10 oder 15 Jahren zugelassen wurden.

Im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung sind die Therapien erwartungsgemäß teurer (CDC-B: 42,33 €; CDC-C: 44,45 €) im Vergleich zu Patienten im asymptomatischen oder unbekanntem Stadium (40,09 €; $p < 0,0001$). Möglichkeiten für Kosteneinsparungen wurden berechnet basierend auf einem vermehrten Einsatz von NNRTI anstelle von geboosteten Protease-Inhibitoren (PI/r) in der Erstlinien-Therapie. Diese Berechnung ergab kumulierte Einsparungen von 10,9%-19,8% der Tagestherapeutiekosten bei einem Austausch von 50% bzw. 90% der PI/r. Durch den Austausch

bestimmter Original-Präparate durch ein Generikum ergaben sich potenzielle Kosteneinsparungen zwischen 1,6% und 31,8%. Diese Kalkulation basierte auf der Annahme verschiedener hypothetischer Preissenkungen bei der Verwendung von Generika (20%-90% im Vergleich zu den derzeitigen Preisen der Originalpräparate) sowie unterschiedlichen Substitutionsanteilen der Originale durch Generika (20%-90%). Dies entspricht potenziellen jährlichen Einsparungen von 292,29 € - 6.466,96 € pro Patient. In dieser Analyse wurde geschätzt, dass rund 35.000 Menschen eine ART im Jahr 2008 in Deutschland erhielten. Laut den Ergebnissen dieser Studie würden die Kosteneinsparungen für das deutsche Gesundheitssystem auf der Grundlage der Einführung von ART-Generika 10-200 Millionen Euro pro Jahr betragen. Darüber hinaus könnten indirekte Kosteneinsparungen durch Reduzierung des

Durchschnittspreises der noch verkauften Originalpräparate entstehen. Folglich würde die Einführung von ART-Generika möglicherweise die derzeitige Marktlage wesentlich verändern.

MEHR IMPORTE ALS GENERIKA

Da die Ergebnisse dieser Studie bereits einige Jahre zurück liegen, war eine Aktualisierung der Ergebnisse unter den veränderten Voraussetzungen in einem derart dynamischen Feld wie der HIV-Therapie wünschenswert. Deshalb wurde eine aktuelle Neuberechnung zu den Kosten der ART in Deutschland inklusive der Betrachtung der Kosteneinsparung durch Importe und Generika durchgeführt (Schmidt, Kollan et al. 2015). Im Median lag der Therapiepreis Ende 2013 bei 55 €/d und hatte sich damit seit der letzten Untersuchung weiter erhöht. Die Fix-Dosis-Regime mit einer einmal täglichen Einnahme waren

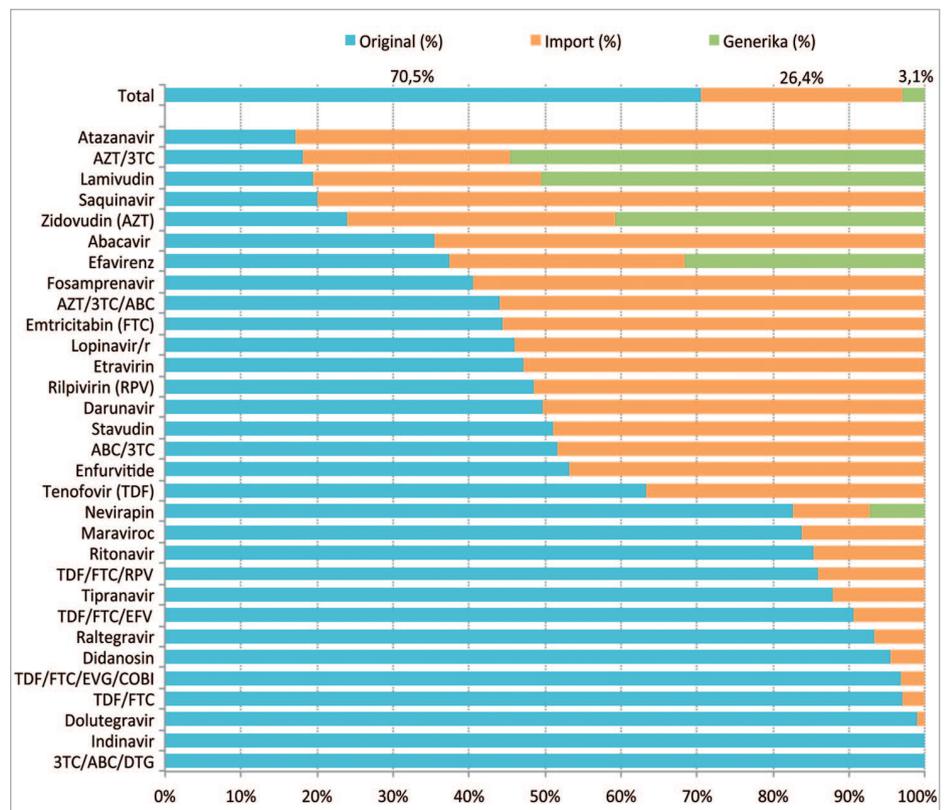


Abb. 2 Verschreibungen von Originalpräparaten, Importen und Generika in Deutschland



deutlich günstiger als Regime mit mehr Pillen (Tageskosten 42 € vs. 57 € Ende 2013). Der Anteil der Regime mit einer einmal täglichen Einnahme lag bei ~40%. Interessanterweise waren in der aktuellen Berechnung die Kosteneinsparungen durch Importe deutlich höher als die durch Generika (1,3% vs. 0,5% bezogen auf die Gesamtkosten der ART Ende 2014). Allerdings waren auch die Anteile an den Verschreibungen für Importe deutlich höher als für Generika (26,4% vs. 3,1% Ende 2014; Abb. 2). Die potenziellen Kosteneinsparungen wurden berechnet durch den Austausch der Originalpräparate mit dem Generikum bzw. sogar durch ein theoretisches Aufbrechen von Regimen und dem Austausch des Originalpräparates FTC mit generischem 3TC. Hierzu muss bedacht werden, dass mit Stand Ende 2014 lediglich die Substanzen Zidovudin AZT, Lamivudin 3TC, Nevirapin NVP und Efavirenz EFV sowie die Fix-Kombination aus AZT/3TC durch Generika ersetzbar waren. Die Verfügbarkeit weiterer Generika durch frei werdende Patente könnte die Marktsituation und Kosten möglicherweise deutlich verändern.

BEDEUTUNG VON CLINSURV HIV

Die hier aufgeführten Studien stellen nur einen ausgewählten Teil der Arbeiten dar, die im Rahmen von ClinSurv HIV entstanden sind. Dennoch vermitteln die Forschungsprojekte die Bedeutung, die eine umfangreiche HIV-Langzeitbeobachtungsstudie wie ClinSurv HIV sowohl für die Surveillance von HIV, für Public-Health-Empfehlungen als auch für klinisch orientierte Forschungsfragen hat. Die ClinSurv-HIV-Kohorte ist ein Instrument, das aufgrund der Besonderheiten seiner Struktur und der klar umrissenen Einschlusskriterien, Daten aus dem klinischen Alltag und der Behandlung HIV-infizierter Personen mit dem

geringsten Einfluss von Verzerrungen bietet. Das Meldesystem für die HIV-Infektion in Deutschland basiert auf der Kombination von Angaben des diagnostizierenden Labors sowie auf den Angaben des Arztes und ermöglicht ausschließlich eine Querschnittserfassung zur Zahl der HIV-Erstdiagnosen pro Jahr sowie die Erfassung einiger zusätzlicher Angaben zur HIV-Transmission und einigen klinischen Angaben. Für die Surveillance einer chronischen, bislang nicht heilbaren Erkrankung ist jedoch eine große HIV-Langzeitbeobachtungsstudie wichtig, da mit Hilfe dieser eine Vielzahl von zusätzlichen epidemiologischen Fragestellungen, wie der Einfluss von Therapiestrategien auf den Therapieerfolg als auch klinische, immunologische und virologische Fragestellungen untersucht werden können. Die Daten der ClinSurv-HIV-Kohorte haben aber nicht nur auf nationaler Ebene hohe Bedeutung, sondern fließen in verschiedene nationale und internationale Projekte und Kollaborationen ein wie z.B. in das europäische HIV-Netzwerk EuroCoord-CoHERE oder in Projekte des ECDC und an TESSy. ClinSurv HIV ist damit die Grundlage für viele der auf Deutschland bezogenen Ergebnisse in den jeweiligen Berichten.

Eine ganze Reihe verschiedener Forschungsprojekte werden mit Daten und Ergebnissen aus ClinSurv HIV unterstützt und ermöglicht. Weitere Forschungsfragen und Veröffentlichungen im Rahmen von ClinSurv HIV umfassen Themen wie übertragene und erworbene HIV-Resistenzen (Schmidt et al. 2014) oder Studien zu AIDS definierenden Erkrankungen in ClinSurv wie zur Tuberkulose (Karo, Haas et al. 2014; Fiebig, Kollan et al. 2012). Die Verlaufsdaten von ClinSurv HIV ermöglichen weitergehende Analysen, etwa zur kumulativen HIV-Virämie unter ART als Prädiktor

für AIDS-assoziierte Lymphome (Zoufaly, Stellbrink et al. 2009) oder zum beschleunigten Rückgang der CD4-Zellen bei unbehandelten HIV-1-Patienten als Hinweis auf eine Zunahme der Virulenz von HIV (Brey, Seybold et al. 2016).

Die ClinSurv-HIV-Kohorte gemeinsam mit der HIV-1-Serokonverterkohorte, als die beiden großen HIV-Kohorten des RKI, stellen damit zusammen die wichtigsten ergänzenden Surveillance-Instrumente zum Monitoring von HIV in Deutschland dar.

Danksagung

Wir möchten uns an dieser Stelle auch bei allen Beteiligten für ihr Engagement und die erfolgreiche Zusammenarbeit bedanken, vor allem bei den Studienzentren sowie allen weiteren Mitarbeitern.

Studienzentren: Berlin: Vivantes; Auguste-Viktoria-Klinikum: K. Arasteh; Berlin: Charité Universitätsmedizin Berlin: F. Bergmann, M. Warncke; Bonn: Universitätsklinikum Bonn: J. Rockstroh, J. Wasmuth, S. Hass; Düsseldorf: Universitätsklinikum Düsseldorf: B.-E. O. Jensen, C. Feind; Essen: Universitätsklinikum Essen: S. Esser, P. Schenk-Westkamp; Frankfurt: HIV Center Goethe-Universität Frankfurt am Main: C. Stephan, A. Haberl, P. Schott; Hamburg: IfI-Institut für interdisziplinäre Medizin: A. Plettenberg, F. Kuhlendahl; Hamburg: ICH Studienzentrum: H.-J. Stellbrink, A. Adam, K. Schewe, S. Fenske, T. Buhk, C. Hoffmann, D. Radzuweit, A. Mainka; Hamburg: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf: O. Degen, M. Franz, N. Treffler; Hannover: Medizinische Hochschule Hannover: M. Stoll, K. Hoeper, R. Beider, S. Gerschmann; Kiel: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel: H. A. Horst, S. Trautmann; Köln: Uniklinik Köln: G. Fätkenheuer, D. Gillor; München: Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München: J. R. Bogner, B. Sonntag; Regensburg: Universitätsklinikum Regensburg: B. Salzberger; Rostock: Universitätsmedizin Rostock: C. Fritzsche.

Literatur beim Verfasser

*Daniel Schmidt,
Barbara Gunsenheimer-Bartmeyer,
Andrea Sailer, Christian Kollan,
Andrea Kühne, Viviane Bremer
FG34 HIV/AIDS und andere sexuell oder
durch Blut übertragbare Infektionen,
Abteilung Infektionsepidemiologie,
Robert Koch-Institut, Berlin
E-Mail: SchmidtD@rki.de*