

3.1.1.	Rekombinante Virustests	42
3.1.2.	Bestimmung der viralen Empfindlichkeit: die IC50	43
3.1.3.	Schwellenwerte (Cut-off)	44
3.1.4.	Resistenz und Plasmaspiegel: der IQ der antiretroviralen Therapie?	47
3.1.5.	Phänotyp und Genotyp	47
3.1.6.	Literatur	48
3.2.	Genotypische Resistenztestung	48
3.2.1.	Sequenzierung nach der Didesoxynukleotid-Methode	49
3.2.1.1.	Probenaufbereitung	49
3.2.1.2.	Reverse Transkription und Polymerase-Ketten-Reaktion	50
3.2.1.3.	Sequenzreaktion	51
3.2.1.4.	Sequenzanalyse, Qualitätssicherung und -kontrolle	52
3.2.1.5.	Kommerzielle Genotypisierungssysteme	53
3.2.2.	Hybridisierungs-Verfahren	54
3.2.3.	Interpretation genotypischer Resistenztests	56
3.2.4.	Literatur	57
3.3.	Virale Fitness	58
3.3.1.	Varianten der reduzierten Fitness	59
3.3.2.	Definitionen der Fitness	60
3.3.3.	Klinische Bedeutung von Fitness	60
3.3.4.	Literatur	61
3.4.	Computergestützte molekulare Modellierung für die Suche nach neuen Wirkstoffen gegen HIV/AIDS	62
3.4.1.	Resistenzmutationen	63
3.4.2.	Moleküldesign	64
3.4.3.	<i>in silico</i> -Screening	64
3.4.4.	Zusammenfassung	65
3.4.5.	Literatur	65
3.5.	Methoden zur Interpretation genotypischer Resistenztests	66
3.5.1.	Wissensbasierte Methoden	66
3.5.2.	Rekursive Partitionierung	67
3.5.3.	Support Vector Machines	68
3.5.4.	Literatur	68

Klinik

70

4.1.	Resistenzassoziierte Mutationen bei therapie-naïven Patienten	70
4.1.1.	Übertragbarkeit von Resistenzen	70
4.1.2.	Relevanz von Resistenzen	71
4.1.3.	Epidemiologie von Primärresistenzen	71
4.1.4.	Situation in Deutschland	72
4.1.5.	Primärresistenz in Nordrhein-Westfalen	73
4.1.6.	Ausblick	74
4.1.7.	Zusammenfassung	75
4.1.8.	Literatur	75
4.2.	Der Stellenwert der Resistenztestung bei Versagen der antiretroviralen Therapie	76
4.2.1.	Therapieversagen	76
4.2.2.	Epidemiologie	77
4.2.3.	Befundinterpretation	77
4.2.4.	Resistenzstudien	78
4.2.5.	Ergebnisse	80
4.2.6.	Beobachtungsstudien	81
4.2.7.	Praktische Durchführung	82
4.2.8.	Resümee	82
4.2.9.	Literatur	83
4.3.	Veränderung des Resistenzprofils in Therapiepausen	84
4.3.1.	Patienten in der frühen Infektionsphase	84
4.3.2.	Chronisch infizierte Patienten	85
4.3.2.1.	Chronisch infizierte Patienten mit kontrollierter Viruslast	85

3.1.1.	Rekombinante Virustests	42
3.1.2.	Bestimmung der viralen Empfindlichkeit: die IC50	43
3.1.3.	Schwellenwerte (Cut-off)	44
3.1.4.	Resistenz und Plasmaspiegel: der IQ der antiretroviralen Therapie?	47
3.1.5.	Phänotyp und Genotyp	47
3.1.6.	Literatur	48
3.2.	Genotypische Resistenztestung	48
3.2.1.	Sequenzierung nach der Didesoxynukleotid-Methode	49
3.2.1.1.	Probenaufbereitung	49
3.2.1.2.	Reverse Transkription und Polymerase-Ketten-Reaktion	50
3.2.1.3.	Sequenzreaktion	51
3.2.1.4.	Sequenzanalyse, Qualitätssicherung und -kontrolle	52
3.2.1.5.	Kommerzielle Genotypisierungssysteme	53
3.2.2.	Hybridisierungs-Verfahren	54
3.2.3.	Interpretation genotypischer Resistenztests	56
3.2.4.	Literatur	57
3.3.	Virale Fitness	58
3.3.1.	Varianten der reduzierten Fitness	59
3.3.2.	Definitionen der Fitness	60
3.3.3.	Klinische Bedeutung von Fitness	60
3.3.4.	Literatur	61
3.4.	Computergestützte molekulare Modellierung für die Suche nach neuen Wirkstoffen gegen HIV/AIDS	62
3.4.1.	Resistenzmutationen	63
3.4.2.	Moleküldesign	64
3.4.3.	<i>in silico</i> -Screening	64
3.4.4.	Zusammenfassung	65
3.4.5.	Literatur	65
3.5.	Methoden zur Interpretation genotypischer Resistenztests	66
3.5.1.	Wissensbasierte Methoden	66
3.5.2.	Rekursive Partitionierung	67
3.5.3.	Support Vector Machines	68
3.5.4.	Literatur	68

Klinik

4.1.	Resistenzassoziierte Mutationen bei therapie-naïven Patienten	70
4.1.1.	Übertragbarkeit von Resistenzen	70
4.1.2.	Relevanz von Resistenzen	71
4.1.3.	Epidemiologie von Primärresistenzen	71
4.1.4.	Situation in Deutschland	72
4.1.5.	Primärresistenz in Nordrhein-Westfalen	73
4.1.6.	Ausblick	74
4.1.7.	Zusammenfassung	75
4.1.8.	Literatur	75
4.2.	Der Stellenwert der Resistenztestung bei Versagen der antiretroviralen Therapie	76
4.2.1.	Therapieversagen	76
4.2.2.	Epidemiologie	77
4.2.3.	Befundinterpretation	77
4.2.4.	Resistenzstudien	78
4.2.5.	Ergebnisse	80
4.2.6.	Beobachtungsstudien	81
4.2.7.	Praktische Durchführung	82
4.2.8.	Resümee	82
4.2.9.	Literatur	83
4.3.	Veränderung des Resistenzprofils in Therapiepausen	84
4.3.1.	Patienten in der frühen Infektionsphase	84
4.3.2.	Chronisch infizierte Patienten	85
4.3.2.1.	Chronisch infizierte Patienten mit kontrollierter Viruslast	85

4.3.2.2.	Chronisch infizierte Patienten mit Therapieversagen	85
4.3.2.3.	Prädiktive Parameter für den Verlauf einer Therapiepause	88
4.3.3.	Zusammenfassung	89
4.3.4.	Literatur	89
4.4.	Bedeutung der Resistenztestung in der Schwangerschaft	90
4.4.1.	Epidemiologie	90
4.4.2.	Transmissionsprophylaxe	91
4.4.3.	Resistenzbildung in der Schwangerschaft	91
4.4.4.	Resistenztestung vor Transmissionsprophylaxe	92
4.4.5.	Konsequenzen	92
4.4.6.	Literatur	92

Projekte 94

5.1.	Das Arevir-Projekt - neue Wege zur Optimierung von Anti-HIV-Therapien	94
5.1.1.	Zusammenfassung	94
5.1.2.	Einleitung	94
5.1.3.	Arevir-Projekt	94
5.1.4.	HIV-Datenbanken und Interpretationssysteme	96
5.1.5.	Arevir-Datenbank	96
5.1.6.	Datensicherheit	97
5.1.7.	Arbeitskreis Therapieoptimierung	98
5.1.8.	Literatur	98
5.2.	Radata - Management antiretroviraler Therapieumstellungen mittels Expertensystem	98
5.2.1.	Einführung	98
5.2.2.	Vorgehen im Rahmen von Radata	99
5.2.3.	Vorteile von Radata	99
5.2.4.	Wissenschaftliche Aspekte	99
5.2.5.	Literatur	100
5.3.	Ausbreitung resistenter HIV in Mitteleuropa - Serokonverterstudie des Robert Koch-Institutes und SPREAD	100
5.3.1.	Einführung	100
5.3.2.	Die HIV-Serokonverterstudie	101
5.3.3.	Übertragung resistenter und multiresistenter HIV-1 im Serokonverterkollektiv	102
5.3.4.	Konsequenzen	102
5.3.5.	Literatur	103

Die Kostenerstattung der Resistenzanalyse in Deutschland 106

6.1.	Antragsverfahren	106
6.2.	Konsensusempfehlungen	106
6.3.	Argumente für die Resistenztestung	107
6.4.	Umsetzung im Einzelfall	108
6.5.	Ausblick	108
6.6.	Literatur	108

Empfehlungen zum rationalen Einsatz von HIV-Resistenzbestimmungen 112

7.1.	Guidelines	112
7.2.	Konsensusempfehlungen	113
7.3.	Literatur	115

Anhang 118

8.1.	Liste resistenzassoziierter Mutationen	118
8.2.	Internet-Adressen	118
8.3.	Abkürzungsverzeichnis	121
8.4.	RT/PCR Primer für die genotypische Resistenzbestimmung	123

Index 124