

Bewertung
der Expertengruppe Off-Label Infektiologie
mit Schwerpunkt HIV / AIDS
zu
Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)
im Anwendungsgebiet
„Prophylaxe von Pneumocystis Pneumonien“

1. a. Wirkstoff (INN)

Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

b. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Fertigarzneimittel für Erwachsene
gemäß Recherche in AMIS, aktualisiert am 10.05.2013

Berlocid 480, 960	Berlin-Chemie AG
Cotrim 960-1 A Pharma	1 A Pharma GmbH
Cotrim AbZ 960mg Tabletten	Fair-Med healthcare GmbH
Cotrim-Diolan	MEDA Pharm GmbH & Co KG
Cotrim forte Eu Rho 960mg	Euro OTC Pharma GmbH
Cotrim forte Heumann ¹	Heumann Pharma GmbH & Co Generica KG
Cotrim-forte R.A.N. = Linaris ²	R.A.N. Novesia AG Arzneimittel
Cotrim-ratiopharm Ampullen SF 480mg/5ml	ratiopharm GmbH
Cotrim-ratiopharm 480mg Tabletten	
Cotrim forte-ratiopharm 960mg Tabletten	
Cotrim E-ratiopharm 480mg/5ml Saft	
Cotrimhexal Forte	HexalAG
Cotrimoxazol AL	Aliud Pharma GmbH
Cotrimoxazol AL forte	
Cotrim-CT 800mg/160mg Tabletten	CT Arzneimittel GmbH
Cotrim-Sandoz 480, 960mg Tabletten	Sandoz Pharmaceuticals GmbH

¹ Verkehrsfähig bis 30.06.2014

² Verkehrsfähig bis 31.12.2013

Cotrimstada 400mg/80mg Tabletten	Stadapharm GmbH
Cotrimstada forte 800mg/160mg Tabletten	
Eusaprim forte Tabletten	Aspen Pharma Trading Ltd., IRL
Eusaprim E Suspension für Erwachsene	
Kepinol für Erwachsene	Dr. Pfleger Chemische Fabrik GmbH
Kepinol forte	
Sigaprim Tabs, Forte Tabs	Sigapharm GmbH
TMS forte	T & D Pharma GmbH

2. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Indikationen

Zur Therapie von Infektionen, die durch Trimethoprim/Sulfamethoxazol-empfindliche Infektionserreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- Pneumocystis-carinii-Pneumonie
- Infektionen des HNO-Traktes (außer Streptokokken-Angina)
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege einschließlich Kurzzeittherapie und Langzeitrezidivprophylaxe
- Infektionen des weiblichen und männlichen Genitaltraktes einschließlich Prostatitis und Granuloma venereum (Syphilis wird nicht erfasst)
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts: Shigellose, Reisediarrhoe; Typhus- Daueraus-scheider

Bei folgenden Infektionen ist Trimethoprim/Sulfamethoxazol nur dann anzuwenden, wenn andere aktuell empfohlene Antibiotika nicht gegeben werden können:

- Typhus, Paratyphus A und B, Salmonellenenteritis mit septischen Krankheitsverläufen
- bei abwehrgeschwächten Patienten
- Brucellose
- Nocardiose
- Nicht echt mykotisches Myzetom
- Südamerikanische Blastomykose

(Fachinformation für Cotrim ratiopharm, Stand der Information Dezember 2012)

3. Epidemiologische Daten zur beurteilten Indikation

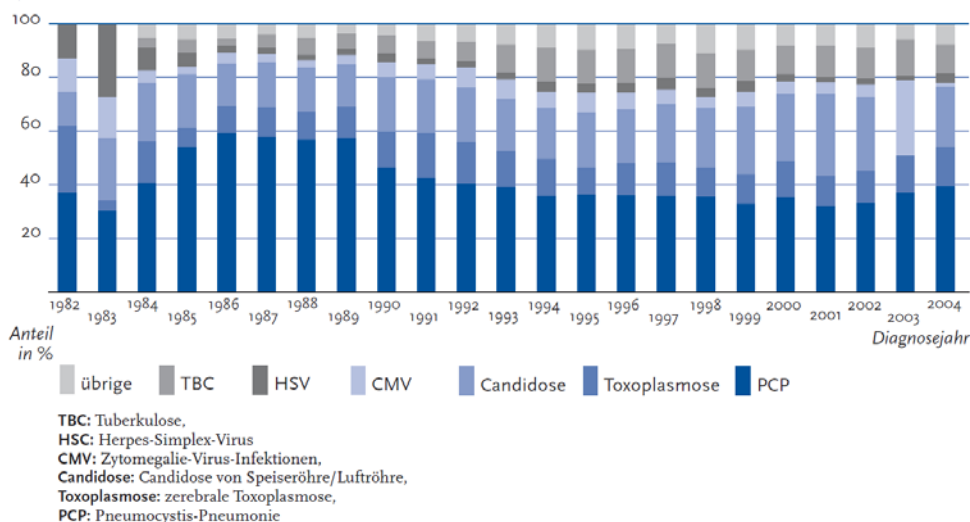
Die Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PjP) ist nach wie vor die häufigste opportunistische Infektion bei HIV-Patienten¹. Sie tritt jedoch auch bei anderen Situationen eines zellulären Immundefekts und im Kontext von Chemotherapien auf. Es handelt sich hierbei um eine interstitielle Pneumonie mit schwerem Verlauf und einer nennenswerten Letalität (abhängig vom Ausprägungsgrad und initialen Management bis über 10%). Diese Art der Pneumonie spielt auch eine Rolle in der Hämato- Onkologie, Immunologie (Therapie mit Immunsuppressiva) und Transplantationsmedizin. Eine PjP Prophylaxe wird bei entsprechender Reduktion der CD4 Zahlen auch hier empfohlen.

Nach der Leitlinie der DGHO sind Patienten gefährdet, die über längere Zeit Steroid in hoher Dosis zusätzlich zu einer Chemotherapie erhalten, wie auch Patienten nach

Allogener Stammzelltransplantation (SZT). Auch bei autologer SZT ist das Risiko erhöht, insbesondere bei Lymphomen, aber auch bei soliden Tumoren ²(DGHO Leitlinie).

Pneumocystis gehört zur Gruppe der Pilze (Ascomycota) und wurde früher zu den Protozoen gezählt. Die Häufigkeit bei HIV – Patienten und die daraus resultierende Notwendigkeit einer Primär- und Sekundärprophylaxe errechnet sich wie folgt: Aktuell sind etwa 2800 neue HIV-Diagnosen jährlich gemeldet worden. Von diesen befindet sich etwa ein Drittel (rund 1000) im späten Stadium der Erkrankung (late presenter) und steht damit unter dem Risiko einer PjP. All diese Patienten bedürfen einer Primärprophylaxe der PjP bis eine Stabilisierung der Helferzellzahl über 200/µl und/oder eine Unterdrückung der Viruslast und die Nachweisgrenze erreicht ist. Nach wie vor sind etwa 80% Spätmanifestationen von AIDS opportunistische Erkrankungen. Unter diesen ist die PjP mit etwa 40% die häufigste (vgl. Abbildung). Nach den Daten des Robert Koch Instituts berechnet sich daraus die Zahl von PjP Erkrankungen bei AIDS auf etwa 300 bis 350 Erkrankungen pro Jahr ³. „Da für die häufigste opportunistische Infektion, die Pneumocystis-Pneumonie, seit 1989 eine effektive Chemoprophylaxe etabliert ist, hätte man erwarten können, dass der Gesamtanteil der opportunistischen Infektionen an den Erstmanifestationen in der Folge abnehmen würde. Dieser ist aber im Verlauf der Jahre bei etwa 75 % weitgehend konstant geblieben“ (bei den Erstmanifestationen). „Als ein deutliches Zeichen für die Wirksamkeit der PCP-Prophylaxe ist jedoch die Abnahme des Anteils der PCP unter den Fällen mit opportunistischen Infektionen als Erstmanifestation seit 1989 zu beobachten“¹ (siehe Abbildung).

Prozentuale Verteilung der opportunistischen Infektionen (als Erstmanifestation) unter den bis zum 31.12.2004 gemeldeten AIDS-Fällen nach Jahr der Diagnose
Quelle: Robert Koch-Institut



(Abbildung aus: RKI ¹)

4. Zugelassene Wirkstoffe für die zu beurteilenden Indikationen

(gemäß Recherche in AMIS und in Fachinfoservice am 19.10.2012)

Zur Prophylaxe der Pneumocystis jirovecii-Pneumonie ist der Wirkstoff Pentamidindiisetionat zugelassen:

- Prophylaxe und Therapie der Pneumocystis- jirovecii -Pneumonie.
- Viszerale und kutane Leishmaniosen.
- Frühstadium der Trypanosomiasis mit Trypanosoma gambiense als Erreger.

(Fachinformation für Pentacarinat 300mg, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stand der Information August 2010)

Von Juni 1988 bis Februar 1989 wurde eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie bei HIV-Patienten zur Primärprophylaxe der PjP durchgeführt. 223 Patienten wurden randomisiert, entweder 300mg Pentamidin oder Placebo (Kochsalz) zu inhalieren. Bereits nach einer Interim – Analyse zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Verumgruppe: Hier waren nur 8 gegenüber 23 PjP Episoden zu verzeichnen ($p=0,0023$). Die Studie wurde deshalb vorzeitig beendet⁴. Die „number needed to prevent“ wurde mit 53 Inhalationen berechnet.

5. Weitere Behandlungsstrategien / Outcome

Weitere Prophylaxeoptionen gegen PjP sind:

- Dapson
- Dapson-Pyrimethamin
- Atovaquon

Eine Reihe von prospektiven randomisierten Studien hat die genannten Prophylaxeregime jeweils mit Pentamidin oder Cotrim verglichen. Summarisch kann gesagt werden, dass in keiner Studie ein signifikanter Gesamtvorteil gegenüber Cotrim oder Pentamidin- Inhalation gezeigt wurde. Im Einzelnen werden die Vergleiche dieser Substanzen mit Cotrim unten aufgeführt (deshalb hier nicht wiederholt).

6. Sonstige Angaben

Entfällt

7. Erkenntnismaterial/ Recherche

Am 03.11.2012 wurde eine Datenbankrecherche über PubMed durchgeführt. Die Suchkriterien waren:

„Pneumocystis, trimethoprim, sulfa*, hiv, prophylaxis“, die Einschränkungen der Suche wurden gesetzt auf: Sprache = Englisch oder Deutsch und Publikationstyp = RCT oder Metaanalyse. Dabei wurden 38 Treffer erzielt (Liste angefügt). Hieraus wurden 10 Arbeiten zur weiteren Bearbeitung ausgewählt und der Extraktion unterzogen.

In einer Metaanalyse zum Thema PjP - Prophylaxe von Bucher et al.⁵ wie auch in einem (alten) Infektiologischen Lehrbuch (Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases, 4. Auflage, 1995⁶) wurde jeweils die Literatur zum Thema gesichtet. Außerdem wurde die Metaanalyse von Bucher et. al auf zusätzliche Arbeiten durchgesehen: es ergaben sich 37 items, aus welchen drei Arbeiten zusätzlich ausgewählt wurden (Fischl 1988⁷, Hardy 1992⁸ und Nielsen 1995⁹). Bibliographie Mandell: hier wurden keine zusätzlichen für die Bewertung relevanten Arbeiten gefunden. Für die Diskussion der Vorgeschichte der PjP Prophylaxe bei HIV sind aber die beiden Arbeiten von Hughes von 1977 und 1987 (anderer Indikationsbereich) von Wichtigkeit^{10,11}. Am 15.01.2013 wurde eine ergänzende Recherche in den Datenbanken Medline (Pubmed) und EMBASE bei DIMDI durchgeführt (s. Anlage 1b). In dieser waren auch die Literaturstellen von Nielsen und die Metaanalyse von Bucher enthalten. Weiterhin ergaben sich keine neuen Erkenntnisse.

8. Auswahlkriterien für Studien

Einschluss: randomisierte prospektive Interventionsstudien, retrospektive Studien (nur falls mit therapeutischer Vergleichsgruppe), Metaanalysen
Ausschluss: Case-Reports, Reviewarbeiten

Es wurden 16 Extraktionen vorgenommen (s. Anlage 2). Die Studienergebnisse und deren Relevanz für die Beurteilung sind in Textform unter Punkt 11 zusammengefasst.

Nicht eingeschlossene Studien sind in der Anlage 1a (Tabelle 1) jeweils gekennzeichnet mit einer Angabe des Grundes, warum eine Verwendung nicht sinnvoll ist.

9. Ergebnisse der Recherche

Zahl der in der PubMed Recherche gefundenen Literaturstellen = 38, Zahl der hieraus ausgewählten = 10; Weitere Auswahl und Extraktionen wie unter Ziffer 7 beschrieben.

10. Studienextraktionsbögen

16 Extraktionsbögen (alphabetisch nach Autoren), s. Anlage 2.

11. Bewertungsvorschlag

11.1. Placebokontrollierte Studie / Vergleich mit Kontrolle ohne Prophylaxe

Schon vor der AIDS – Ära wurde eine Studie zur Effektivität einer Cotrim-Prophylaxe hinsichtlich der Verminderung von PjP Episoden durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie, die methodisch hochwertig ist. Sie

hat zum ersten Mal eindeutig den Nachweis erbracht, dass eine Cotrim-Prophylaxe effektiv ist¹⁰. Die damals bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie und anderen Malignomen verwendete Dosierung von Trimethoprim 150 mg/m² und Sulfamethoxazol 750 mg/m² oral einmal täglich liegt in derselben Größenordnung, die heute verwendet wird, bzw. sogar in der Tendenz höher.

Aus dem heutigen Blickwinkel ist es erstaunlich, dass trotz der so eindeutigen Studie von 1977 eine weitere Studie durchgeführt wurde, in der ein aktiver Prophylaxearm mit „keiner Prophylaxe“ verglichen wurde, diesmal im Kontext von AIDS (Fischl 1988⁷). In der Studie von Fischl und Kollegen wurde bei Patienten, die AIDS nur aufgrund des Diagnosekriteriums „Kaposi der Haut“ hatten, eine PjP Primärprophylaxe durchgeführt. Die Dosis lag bei 160/800mg zweimal täglich oral und damit mehr als doppelt so hoch als heute üblich. Das Ergebnis war erneut eindeutig: Hier wurde eine signifikante Überlegenheit der Cotrim – PjP Prophylaxe gegenüber keiner Intervention gezeigt: in der Cotrim- Gruppe entwickelten 0 von 30 (0%) eine PjP im Gegensatz zu 16/30 (53,3%) in der Kontrollgruppe ohne Prophylaxe.

11.2. Dosisvergleich ohne Vergleichsregime mit einer anderen Substanz

In einer weiteren Studie von Hughes und Kollegen im Kontext der lymphatischen Leukämie wurde erstmals eine der auch heute üblichen Dosierungen von 3-mal wöchentlich 160/800mg (entsprechend einer Cotrim forte Tablette) verwendet¹¹. Diese Dosis wurde verglichen mit einer täglichen Anwendung. Es wurde die Äquivalenz der Cotrim – PjP Prophylaxe 7-mal pro Woche versus 3-mal pro Woche gezeigt: in keiner der beiden Behandlungsgruppen trat eine PjP Episode auf. Allerdings wurde in der Gruppe mit höherer Dosis ein signifikant häufigeres Auftreten systemischer Mykosen (n=10) in der 7x/Woche Gruppe versus der 3x/Woche Gruppe (n=1; p=0,024) beobachtet.

Eine ähnliche Studie mit hoher Patientenzahl wurde in den 90er Jahren bei HIV-Patienten von El-Sadr und Kollegen zur Sekundärprophylaxe der PjP durchgeführt¹². Hier zeigten sich in der täglichen Dosisgruppe (täglich eine Cotrim forte 160/800mg) 90/1312 (6,8% absolut; 3,5 pro 100 py) PjP Episoden im Vergleich zu 115/1313 (8,7% absolut; 4,1 pro 100 py) PjP Episoden in der Gruppe mit drei Cotrim forte Tabletten pro Woche (n.s.). Signifikant war jedoch der häufigere Prophylaxeabbruch im täglichen Therapiearm (19 vs 9,6%), hauptsächlich wg. Neutropenie, Hypersensitivität, hepatischen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen.

11.3. Vergleich der Cotrim-Prophylaxe mit Pentamidin-Inhalation

In neun der ausgewählten Studien wurde ein Vergleich zwischen Cotrim und Pentamidin-Inhalation zur Prophylaxe der PjP vorgenommen, wobei einige einen dritten Arm (meist Dapson mit oder ohne Pyrimethamin) untersuchten (Bozzette¹³, Antinori¹⁴). Dabei ging es in sechs Studien um die Primär- und in 2 Studien um die Sekundärprophylaxe und in einer Studie wurden beide Prophylaxearten untersucht.

11.3.1. Primärprophylaxe

In einer Studie von Bozzette und Kollegen ergab sich eine Ähnlichkeit der PjP – Prophylaxe – Effektivität mit Pentamidin: PjP-Episoden in der Cotrim – Gruppe kamen bei 31% vor (42/276) und in der Pentamidin Gruppe bei 39% (54/276). Nach 36 Monaten lag das kumulative Risiko bei 18% und 21 % ($p=0,22$)¹³.

Bei Antinori et al. ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Effektivitätsunterschiede zwischen Cotrim und Pentamidin: die PjP Episoden pro 100 Personenjahre lagen unter Cotrim bei 2,0 und unter Pentamidin bei 10,2 (n.s.)¹⁴.

In einer dreiarmligen Studie aus Barcelona (Mallolas et al.¹⁵) zeigte sich kein Unterschied in der Prophylaxe- Effektivität zwischen Cotrim (3x 160/800 mg pro Woche) im Gegensatz zu Pentamidin. Die PjP Episoden pro 100 Personenjahre lagen in der Cotrimgruppe bei 3,0 und unter Pentamidin bei 5,6 (n.s., ebenso der Vergleich mit Dapson-Pyrimethamin; 8,3/100 py)¹⁵.

In einer französischen Multicenterstudie (May et al. ¹⁶) wurde die tägliche Einnahme von 80/400 mg Cotrim mit 300mg Pentamidinhalation pro Monat für die Primärprophylaxe untersucht¹⁶. Die beobachteten PjP Episoden pro Beobachtungsjahr lagen unter Cotrim bei 1,3 (absolut 2 Episoden/ 108 Patienten ITT) und unter Pentamidin bei 3,1 (absolut: 5 Episoden / 106 Patienten ITT; n.s.). Die systemischen Nebenwirkungen waren unter Cotrim signifikant häufiger.

Anhand einer multizentrischen Studie zur Primärprophylaxe in Italien wurde ebenfalls ein Vergleich mit Pentamidin – Inhalation angestellt (Rizzardi¹⁷). Hier waren die PjP Episoden nach zwei Jahren in beiden Armen gleich häufig: Cotrim 6/95 (5,6%) und Pentamidin 6/101 (5,9%). Auch hier wurde in der Cotrim-Gruppe ein häufigeres Cross-Over wegen Unverträglichkeiten berichtet: 41 versus 4 Therapiewechsel ($p<0,001$)¹⁷.

Eine niederländisch – dänische multicenter – Studie zur PjP Primärprophylaxe verglich zwei verschiedene Cotrim Dosierungen mit der Pentamidinhalation (Schneider et al 1992¹⁸). Die Effektivität beider Cotrim-Gruppen lag höher als in der PentamidinGruppe. Während unter Cotrim keine PjP-Episoden auftraten (0/142) wurden in der Pentamidin – Gruppe 8/71 (8,4%) beobachtet. Allerdings kam es zu einem signifikant häufigeren und schnelleren Auftreten von systemischen Nebenwirkungen unter Cotrim (Leukopenie, Exanthem).

In einer italienischen Studie an HIV-Patienten, die sich über intravenösen Drogengebrauch angesteckt hatten, wurde nicht zwischen primärer und sekundärer Prophylaxe unterschieden (Tocchetti et al¹⁹). Je 15 Teilnehmer wurden zu einem von vier Schemata randomisiert: Sulfamethopyrazin 500mg/ Pyrimethamin 25mg oral 2x/Woche (Gruppe 1), Pentamidin – Aerosol 300mg + Pyrimethamin 25mg oral/d (Gruppe 2), Dapson 100mg/ Pyrimethamin 25mg oral 2x / Woche (Gruppe 3), und Cotrim 160/800mg oral 3x/ Woche (Gruppe 4). Der an dieser Stelle interessierende Vergleich der Pentamidin- und der Cotrimgruppe ergab nach einem mittleren follow up von 11 Monaten jeweils kein Auftreten einer PjP.

11.3.2. Sekundärprophylaxe

Zwei Studien weisen auf einen Effektivitäts- Vorteil einer Cotrim-Prophylaxe gegenüber Pentamidin – Inhalation hin:

In einer Studie zur Sekundärprophylaxe aus Dänemark (Nielsen et al⁹) wurde unter 80/400mg Cotrim täglich eine niedrigere Rate von PjP Rezidiven beobachtet als unter Pentamidin 300mg pro Monat als Inhalation: in der Cotrim – Gruppe: 1/47

(2,1%) und in der Pentamidin – Gruppe: 8/47 (17%). Die Einjahres - Kumulativ – Rate an PjP Episoden lag bei 9 % für Pentamidin und bei 2,4% für Cotrim ($p < 0,05$). Im Trial von Hardy und Feinberg ging es um den Vergleich Cotrim forte (160/800mg) oral täglich mit Pentamidin – Aerosol 300mg über Jet-Nebulizer einmal monatlich. Außerdem wurde eine weitere Gruppe mit Trimethoprim-Sulfadoxin (Fansidar®) begonnen, jedoch nach einem Jahr vorzeitig beendet⁸.

Hier kam es unter Cotrim zu deutlich weniger PjP Rezidiven: 14/154 (9%) unter Cotrim standen 36/156 (23%) unter Pentamidin gegenüber. Die errechnete Rezidivrate nach 18 Monaten lag bei 11,4% versus 27,6% ($p < 0,001$). Das Risiko eines Rezidivs war unter Pentamidin 3,25 fach erhöht. Allerdings ergab sich ein signifikant häufigeres Cross-Over von Cotrim zu Pentamidin wegen Leukopenie.

11.4. Vergleich der Cotrim-Prophylaxe mit Dapson

In zwei Studien von Podzamczer und Kollegen wurde Cotrim mit zwei unterschiedlichen Wochendosierungen von Dapson + Pyrimethamin verglichen (Podzamczer 1993 und 1995). Zunächst wurde in einer monozentrischen Studie (n=166) mit einer mittleren Beobachtungszeit von 380 Tagen ein Unterschied gefunden zwischen Cotrim 160/800mg dreimal wöchentlich (Mo, Mi, Fr) verglichen mit Dapson 100mg und Pyrimethamin 25mg oral einmal wöchentlich. Es kam unter Cotrim zu signifikant weniger PjP Episoden ($p = 0,01$). Unter Cotrim wurden 3/81 (3,7%) und unter Dapson – Pyrimethamin 13/85 (15,2%) PjPs beobachtet. Die systemischen Nebenwirkungen waren unter Cotrim häufiger²⁰.

In einer 1995 publizierten Studie wurde Cotrim 160/800mg dreimal wöchentlich (Mo, Mi, Fr) dann verglichen mit der doppelten Dapson - Dosis: Dapson 100mg und Pyrimethamin 50mg oral zweimal wöchentlich (Di/Fr). Während unter Cotrim keine PjP Episoden auftraten, kam es unter Dapson + Pyrimethamin zu 6 Episoden bei 96 (6,3%) Teilnehmern. Bezüglich Nebenwirkungshäufigkeit und AIDS- Mortalität ergab sich kein Unterschied (Podzamczer 1995²¹).

In der genannten spanischen Studie von Mallolas und Kollegen zeigte sich kein Unterschied in der Prophylaxe- Effektivität zwischen Cotrim (3x 160/800 mg pro Woche) im Vergleich zu Dapson-Pyrimethamin (100mg/25mg einmal pro Woche)¹⁵. Die PjP Episoden pro 100 Personenjahre lagen in der Cotrimgruppe bei 3,0 und unter Dapson bei 8,3 (n.s.).

Eine weitere Studie zur Primärprophylaxe mit Cotrim vs. Dapson aus Denver zeigte, dass PjP Episoden in beiden Armen gleich häufig auftraten (je n=1), allerdings in der Cotrim Gruppe bereits 11 Tage nach Prophylaxebeginn und bei fehlender (zugegeben vom Patienten) Compliance (diese Episode ist also eigentlich nicht als Prophylaxeversagen zu betrachten)²².

In einer italienischen Studie an HIV-Patienten, die sich über intravenösen Drogengebrauch angesteckt hatten, wurde nicht zwischen primärer und sekundärer Prophylaxe unterschieden. Je 15 Teilnehmer wurden zu einem von vier Schemata randomisiert: Sulfamethopyrazin 500mg/ Pyrimethamin 25mg oral 2x/Woche (Gruppe 1), Pentamidin – Aerosol 300mg + Pyrimethamin 25mg oral/d (Gruppe 2), Dapson 100mg/ Pyrimethamin 25mg oral 2x / Woche (Gruppe 3), und Cotrim 160/800mg oral 3x/ Woche (Gruppe 4). Der an dieser Stelle interessierende Vergleich der Cotrimgruppe mit Dapson zeigte 1 Episoden unter Dapson im Vergleich mit keiner unter Cotrim (n.s.) nach einem mittleren follow up von 11 Monaten (Tocchetti)¹⁹.

11.5. Vergleich von Cotrim mit anderen Schemata in der Metaanalyse

In einer Metaanalyse zum Thema PjP Prophylaxe haben Bucher und Kollegen aus den relevanten RCTs Daten zusammengeführt und folgende Vergleiche zur PjP Prophylaxe an folgenden Personenzahlen beschrieben⁵: Dapson/Pyrimethamin n=1584, Pentamidinhalation n=1800, Pentamidinhalation + Dapson n=38, 8 Studien zum Vergleich Cotrim vs Pentamidinhalation. Im Einzelnen wurden berücksichtigt: 1 Studie zum Vergleich Cotrim vs Pentamidinhalation + Pyrimethamin, 5 Studien zu Dapson ± Pyrimethamin vs Pentamidinhalation, 4 Studien mit drei Armen zu den o.g. Substanzen / Kombinationen und 4 Studien zum Vergleich Cotrim vs Dapson + Pyrimethamin.

Die Autoren kamen zu folgenden Ergebnissen ausgedrückt als relatives Risiko einer Erkrankung trotz Prophylaxe (RR):

1. Cotrim vs Pentamidinhalation: RR 0,59 für PjP-Ereignisse, 0,78 für Toxoplasmose und 0,88 für Mortalität
2. Cotrim vs Dapson/Pyrimethamin: RR 0,49 für PjP-Ereignisse, 1,17 für Toxoplasmose und 0,98 für Mortalität
3. Dapson/Pyrimethamin vs Pentamidinhalation: RR 0,90 für PjP-Ereignisse, 0,72 für Toxoplasmose und 1,07 für Mortalität

Ihre Schlussfolgerung ist: es besteht eine statistisch signifikante Überlegenheit von Cotrim vs Pentamidinhalation und vs Dapson/Pyrimethamin für die PjP Prophylaxe mit RR 0,59 und 0,49.

12. Fazit (Bewertung)

Nach Sichtung der relevanten Studien zur PjP Prophylaxe mit Cotrim kommt die Expertengruppe eindeutig zu dem Schluss, dass der „Off-Label-Einsatz“ von Cotrim gerechtfertigt ist.

Die Gründe sind kurz zusammengefasst:

- Beleg der Wirksamkeit in einer placebokontrollierten Studie (nicht bei AIDS) und einer Studie im Vergleich mit einem prophylaxefreien Kontrollarm (bei AIDS)
- Keine einzige Studie hat eine Unterlegenheit in der Wirksamkeit gegenüber Pentamidin- Inhalation oder Dapson gezeigt
- In der Sekundärprophylaxe liegen zwei Studien vor, die eine Überlegenheit gegenüber der für die Indikation zugelassenen Prophylaxe mit Pentamidin – Inhalation zeigen
- Eine Metaanalyse zeigt einen signifikanten Vorteil von Cotrim gegenüber Vergleichsschemata

Weitere Präzisierungen betreffen die Prophylaxeart und die Dosierungen: Der Einsatz ist sowohl für die Primär- wie auch die Sekundärprophylaxe erforderlich.

Die Wirkung ist sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Kindern und Säuglingen belegt.

Nach den Studienergebnissen ist für Erwachsene die beste Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation zu finden bei den Dosisregimen 80mg/400mg oral einmal täglich und 160mg/800mg dreimal wöchentlich (z.B. Montag / Mittwoch / Freitag).

Im Fall von Unverträglichkeitsreaktionen (Exanthem, Leukopenie) kann auf andere Prophylaxeregime ausgewichen werden.

13. Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss)

- 13.1 Off-label-Indikation/Anwendungsgebiet:
Primär- und Sekundärprophylaxe der PjP bei Patienten mit <200 CD4-Lymphozyten/ μ l
- 13.2 Angabe des Behandlungsziels:
Verhinderung einer Pneumocystis-Pneumonie
- 13.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?
Pentamidin zur Inhalation
- 13.4 Nennung der speziellen Patientengruppe (z.B. vorbehandelt – nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.)
Alle HIV-Patienten mit CD4 < 200/ μ l (oder <14%) ohne bisherige PjP und alle Patienten mit Zustand nach PjP als Sekundärprophylaxe
- 13.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen;
Patienten mit Cotrim- Unverträglichkeit im Sinn einer allergischen Reaktion
- 13.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)
Dosisregime: 80mg/400mg oral einmal täglich oder 160mg/800mg dreimal wöchentlich (z.B. Montag / Mittwoch / Freitag).
- 13.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen
Behandlung bis die CD4 Zellen wenigstens 3 Monate lang oberhalb von 200/ μ l stabil sind²³⁻²⁵
- 13.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
a) wenn eine Unverträglichkeit auftritt (Exanthem, Leukopenie)
b) wenn die die CD4 Zellen wenigstens 3 Monate lang oberhalb von 200/ μ l stabil sind
- 13.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind
Entfällt; alle potenziellen NW sind erwähnt.
- 13.10. Weitere Besonderheiten; entfällt

14. Bemerkungen

- a) Aufgrund der Datenlage ist unklar, warum nicht eine Zulassung für Cotrim zu PjP Prophylaxe existiert. Die Grundlagen hierfür liegen vor. Eine Zulassung würde einen off-label Gebrauch erübrigen.
- b) Die hier genannten Dosisempfehlungen sind identisch mit den seit Jahren in offiziellen Leitlinien empfohlenen Regimes²³.

- c) Der off-label-Gebrauch ist erforderlich. Aus Sicht der Expertengruppe wäre das Unterlassen einer PjP Prophylaxe (z.B. bei Unverträglichkeit oder fehlender Verfügbarkeit der zugelassenen Alternative Pentamidininhalation) als schwerer Behandlungsfehler einzustufen, wenn es dennoch zu einer PjP kommt oder daraus ein Todesfall entsteht.

15. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut/Statistisches_Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: HIV und AIDS. Berlin: Robert Koch Institut; 2006.
2. Kern WV, Beyer J, Bohme A, et al. Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. Dtsch Med Wochenschr 2000;125:1582-8.
3. HIV-Infektionen/AIDS Jahresbericht 2011. 2012. Accessed at http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/28_12.html?nn=2374210
4. Hirschel B, Lazzarin A, Chopard P, et al. A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. N Engl J Med 1991;324:1079-83.
5. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997;15:104-14.
6. Mandell GD, RG;Bennett,JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4 ed. Ney York: Churchill Livingstone Inc.; 1995.
7. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. JAMA 1988;259:1185-9.
8. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. N Engl J Med 1992;327:1842-8.
9. Nielsen TL, Jensen BN, Nelsing S, Mathiesen LR, Skinhoj P, Nielsen JO. Randomized study of sulfamethoxazole-trimethoprim versus aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. Scand J Infect Dis 1995;27:217-20.
10. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. N Engl J Med 1977;297:1419-26.
11. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. N Engl J Med 1987;316:1627-32.
12. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). Clin Infect Dis 1999;29:775-83.
13. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1995;332:693-9.
14. Antinori A, Murri R, Ammassari A, et al. Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapson-pyrimethamine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. AIDS 1995;9:1343-50.
15. Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: a randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapson plus pyrimethamine. AIDS 1993;7:59-64.
16. May T, Beuscart C, Reynes J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a prospective, randomized, controlled clinical trial. LFPMI Study Group. Ligue Francaise de Prevention des Maladies Infectieuses. J Acquir Immune Defic Syndr 1994;7:457-62.
17. Rizzardì GP, Lazzarin A, Musicco M, et al. Risks and benefits of aerosolized pentamidine and cotrimoxazole in primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients: a two-year Italian multicentric randomized controlled trial. The Italian PCP Study Group. J Infect 1996;32:123-31.
18. Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii*

- pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. Dutch AIDS Treatment Group. *J Infect Dis* 1995;171:1632-6.
19. Tocchetti A, Tambini R, Allegro A, Longoni E, Rinaldi E. Four different regimens for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994;8:272-4.
 20. Podzamczar D, Santin M, Jimenez J, Casanova A, Bolao F, Gudiol GR. Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:501-6.
 21. Podzamczar D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995;122:755-61.
 22. Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, Cohn DL. Comparative trial of dapsone versus trimethoprim/sulfamethoxazole for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:341-7.
 23. Deutsch-Österreichische Leitlinien zu Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Patienten. 2011. (Accessed 13.11.2012, at <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20Opport%20Inf%202011.pdf>.)
 24. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2001;33:1747-55.
 25. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med* 2001;344:159-67.

Anlage 1a

Tabellarische Auflistung des Rechercheergebnisses mit Angabe, zu Gründen, warum Arbeiten nicht ausgewählt wurden

Lfd. Nr	Zitat	Rubrik	verwendet	Grund
1.	Akerlund B, Tynell E, Bratt G, Bielenstein M, Lidman C. N-acetylcysteine treatment and the risk of toxic reactions to trimethoprim-sulphamethoxazole in primary Pneumocystis carinii prophylaxis in HIV-infected patients. J Infect 1997;35:143-7.	Originalarbeit	nein	trägt nicht zum Thema bei
2.	Antinori A, Murri R, Ammassari A, et al. Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapsone-pyrimethamine for primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. AIDS 1995;9:1343-50.	Original RCT	ja	
3.	Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, Cohn DL. Comparative trial of dapsone versus trimethoprim/sulfamethoxazole for primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia. J Acquir Immune Defic Syndr 1992;5:341-7.	Original RCT	ja	
4.	Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1995;332:693-9.	Original RCT	ja	
5.	Bozzette SA, Forthal D, Sattler FR, et al. The tolerance for zidovudine plus thrice weekly or daily trimethoprim-sulfamethoxazole with and without leucovorin for primary prophylaxis in advanced HIV disease. California Collaborative Treatment Group. Am J Med 1995;98:177-82.	Original	nein	Hauptfragestellung ist der Effekt von Folsäure auf Verträglichkeit von Cotrim

6.	Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2004;364:1865-71.	Originalarbeit	nein	nicht zutreffender epidemiologischer Kontext
7.	DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, Frame P, Bozzette SA, Tashima KT. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. <i>AIDS Res Hum Retroviruses</i> 2002;18:89-94.	Originalarbeit	nein	Ziel: Prophylaxe bakterieller Erkrankungen
8.	El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. <i>N Engl J Med</i> 1998;339:1889-95.	Originalarbeit	nein	Cotrim nicht geprüft
9.	Finkelstein DM, Schoenfeld DA. Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials. <i>Stat Med</i> 1999;18:1341-54.	Originalarbeit	nein	Methodenarbeit
10.	Goldstein G, Conant MA, Beall G, et al. Safety and efficacy of thymopentin in zidovudine (AZT)-treated asymptomatic HIV-infected subjects with 200-500 CD4 cells/mm ³ : a double-blind placebo-controlled trial. <i>J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol</i> 1995;8:279-88.	Originalarbeit	nein	Ziel: Effekt von Thymopentin und Zidovudin
11.	Hughes WT, Dankner WM, Yogev R, et al. Comparison of atovaquone and azithromycin with trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of serious bacterial infections in children with HIV infection. <i>Clin Infect Dis</i> 2005;40:136-45.	Originalarbeit	nein	Ziel: Prophylaxe bakterieller Erkrankungen

12.	Jacobson MA, Besch CL, Child C, et al. Primary prophylaxis with pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis in patients with advanced human immunodeficiency virus disease: results of a randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. J Infect Dis 1994;169:384-94.	Originalarbeit	nein	Hauptfragestellung ist Toxoplasmose-Prophylaxe, nicht Cotrim
13.	Klepser ME, Zhu Z, Nicolau DP, et al. Oral absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with AIDS. Pharmacotherapy 1996;16:656-62.	Originalarbeit	nein	pharmakologische Arbeit
14.	Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for Pneumocystis Carinii pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. J Infect Dis 2001;184:992-7.	Originalarbeit	nein	Arbeit beschäftigt sich mit Desensiti-visierung bei Cotrimunverträglichkeit
15.	Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. N Engl J Med 2001;344:159-67.	Originalarbeit	nein	Thema ist nicht die Effektivität der Prophylaxe sondern das Absetzen der Prophylaxe
16.	Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, et al. Primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia: a randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapsons plus pyrimethamine. AIDS 1993;7:59-64.	Original RCT	ja	
17.	May T, Beuscart C, Reynes J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia: a prospective, randomized, controlled clinical trial. LFPMI Study Group. Ligue Francaise de Prevention des Maladies Infectieuses. J Acquir Immune Defic Syndr 1994;7:457-62.	Original RCT	ja	

- | | | | | |
|-----|--|----------------|------|--|
| 18. | Maynard M, Lievre L, Sow PS, et al. Primary prevention with cotrimoxazole for HIV-1-infected adults: results of the pilot study in Dakar, Senegal. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2001;26:130-6. | Originalarbeit | nein | epidemiologische Situation grundlegend verschieden |
| 19. | McIntosh K, Cooper E, Xu J, et al. Toxicity and efficacy of daily vs. weekly dapsone for prevention of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in children infected with human immunodeficiency virus. ACTG 179 Study Team. <i>AIDS Clinical Trials Group. Pediatr Infect Dis J</i> 1999;18:432-9. | Originalarbeit | nein | handelt nur von 2 verschiedenen Dapson - Dosierungen |
| 20. | Mofenson LM, Korelitz J, Pelton S, Moye J, Jr., Nugent R, Bethel J. Sinusitis in children infected with human immunodeficiency virus: clinical characteristics, risk factors, and prophylaxis. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. <i>Clin Infect Dis</i> 1995;21:1175-81. | Originalarbeit | nein | Thema ist Sinusitis |
| 21. | Mofenson LM, Moye J, Jr., Bethel J, Hirschhorn R, Jordan C, Nugent R. Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of 0.20 x 10 ⁹ /L or more. Effect on viral, opportunistic, and bacterial infections. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. <i>JAMA</i> 1992;268:483-8. | Originalarbeit | nein | Thema ist die Immunglobulingabe |
| 22. | Mofenson LM, Moye J, Jr., Korelitz J, Bethel J, Hirschhorn R, Nugent R. Crossover of placebo patients to intravenous immunoglobulin confirms efficacy for prophylaxis of bacterial infections and reduction of hospitalizations in human immunodeficiency virus-infected children. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1994;13:477-84. | Originalarbeit | nein | Thema ist die Immunglobulingabe |

23.	Murri R, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Incidence and determinants of bacterial infections in HIV-positive patients receiving anti-Pneumocystis carinii/Toxoplasma gondii primary prophylaxis within a randomized clinical trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;27:49-55.	Originalarbeit	nein	Zielkriterium bakterielle Infektionen du nicht PJP
24.	Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. J Infect Dis 2000;181:1635-42.	Originalarbeit	nein	Hauptanliegen ist es, die Beendigung der Prophylaxe zu untersuchen
25.	Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A, Black JR. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;24:337-43.	Originalarbeit	nein	Effektivität der Prophylaxe nicht geprüft, nur Verträglichkeit
26.	Payen MC, De Wit S, Sommereijns B, Clumeck N. A controlled trial of dapsone versus pyrimethamine-sulfadoxine for primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in patients with AIDS. Biomed Pharmacother 1997;51:439-45.	Originalarbeit	nein	keine Arbeit zu Cotrim
27.	Podzamczer D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of Pneumocystis pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. Ann Intern Med 1995;122:755-61.	Original RCT	ja	
28.	Podzamczer D, Santin M, Jimenez J, Casanova A, Bolao F, Gudiol GR. Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. AIDS 1993;7:501-6.	Original RCT	ja	

29.	Principi N, Marchisio P, Onorato J, et al. Long-term administration of aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in infants and children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. The Italian Pediatric Collaborative Study Group on Pentamidine. <i>J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol</i> 1996;12:158-63.	Originalarbeit	nein	Cotrim kommt nicht als Regime vor
30.	Rabaud C, Charreau I, Izard S, et al. Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV-infected patients: predictive factors and subsequent HIV disease progression. <i>Scand J Infect Dis</i> 2001;33:759-64.	Originalarbeit	nein	Keine Arbeit zur Effektivität im Vergleich
31.	Rizzardi GP, Lazzarin A, Musicco M, et al. Risks and benefits of aerosolized pentamidine and cotrimoxazole in primary prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in HIV-1-infected patients: a two-year Italian multicentric randomized controlled trial. The Italian PCP Study Group. <i>J Infect</i> 1996;32:123-31.	Original RCT	ja	
32.	Samb B, Badiane M, Kony S, et al. Is it necessary to conduct trials with trimethoprim-sulphamethoxazole amongst HIV-infected individuals in Africa? <i>AIDS</i> 1998;12:447.	Kommentar	nein	kein RCT
33.	Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. <i>N Engl J Med</i> 1992;327:1836-41.	Original RCT	ja	
34.	Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. Dutch AIDS Treatment Group. <i>J Infect Dis</i> 1995;171:1632-6.	Originalarbeit	nein	lediglich Dosisvergleich

- | | | | | |
|-----|---|----------------|------|--|
| 35. | Tocchetti A, Tambini R, Allegro A, Longoni E, Rinaldi E. Four different regimens for prevention of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. <i>AIDS</i> 1994;8:272-4. | Original RCT | ja | |
| 36. | Toma E, Fournier S. Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV infection. <i>Lancet</i> 1991;338:954. | Letter | nein | keine Effektivitätsdaten |
| 37. | Walker AS, Ford D, Mulenga V, et al. Adherence to both cotrimoxazole and placebo is associated with improved survival among HIV-infected Zambian children. <i>AIDS Behav</i> 2009;13:33-41. | Originalarbeit | nein | nicht zutreffender epidemiologischer Kontext |
| 38. | Walmsley SL, Khorasheh S, Singer J, Djurdjev O. A randomized trial of N-acetylcysteine for prevention of trimethoprim-sulfamethoxazole hypersensitivity reactions in <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia prophylaxis (CTN 057). Canadian HIV Trials Network 057 Study Group. <i>J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol</i> 1998;19:498-505. | Originalarbeit | nein | keine Effektivitätsdaten |

Anlage 1b

2013-01-15 Recherche bei DIMDI in den Datenbanken Medline (Pubmed) und EMBASE

Eingegebene Suchbegriffe:

toxoplasmosis AND trimethoprim AND sulfa* AND (hiv OR aids) AND (prophylaxis OR prevention)

Sprache: Englisch, Deutsch

Duplikate wurden eliminiert

117 Treffer (davon Treffer 1 – 70 in Medline (Pubmed) und 71 -117 ausschließlich in EMBASE); #71 bis 117 jeweils einzeln kommentiert; keine Arbeit zusätzlich ausgewählt

Use SET ID= to activate id

Please enter command

?

SBAS ME60;EM47

2 databases with 48719917 documents selected

ME60 MEDLINE NLM

New MeSH 2013 and Class-Maintained Database

EM47 EMBASE 2013 Elsevier B.V.

?

f ft=toxoplasmosis AND trimethoprim AND sulfa* AND (hiv OR aids) AND (prophylaxis OR prevention)

2 : Number of hits is 184

?

f 2 AND LA=(GERM;ENGL)

3 : Number of hits is 149

?

CH DUP

149 records processed

32 duplicates removed

4: 117 check duplicates: unique in s=3

?

S F=AU;TI;SO;AB;CONT



[full text](#)

4/1 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Seddon J; Bhagani S

TI: Antimicrobial therapy for the treatment of opportunistic infections in **HIV/AIDS** patients: a critical appraisal.

SO: HIV/AIDS (Auckland, N.Z.); VOL: 3; p. 19-33 /2011/

AB: The widespread use of antiretroviral therapy (ART) has entirely changed the management of human immunodeficiency virus (**HIV**) infection and dramatically reduced the rates of opportunistic infections (OI). However, OI continue to cause significant morbidity and mortality in both developed countries, where presentation with advanced **HIV** infection is common, and also in developing countries where ART is less widely available. Evidence to direct OI guidelines is partly limited by the fact that many large-scale studies date from the pre-ART era and more recent studies are sometimes poorly powered due to the falling rates of OI. Treatment of OI is now known to be as much about antimicrobials as about immune reconstitution with ART, and recent studies help guide the timing of initiation of ART in different infections. OI have also become complicated by the immune reconstitution inflammatory syndrome phenomenon which may occur once successful immune recovery begins. **Trimethoprim-sulfamethoxazole** has long been one of the most important antibiotics in the treatment and **prevention** of OI and remains paramount. It has a broad spectrum of activity against *Pneumocystis jiroveci*, **toxoplasmosis**, and bacterial infections and has an important role to play in preventing life-threatening OI. New advances in treating OI are coming from a variety of quarters: in cytomegalovirus eye disease, the use of oral rather than intravenous drugs is changing the face of therapy; in cryptococcal meningitis, improved drug formulations and combination therapy is improving clearance rates and reducing drug toxicities; and in gut disease, the possibility of rapid immune restitution with ART is replacing the need for antimicrobials against cryptosporidia and microsporidia.



[full text](#)

4/2 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: De Bonis P; Cingolani A; Pompucci A; Tartaglione T; Larocca LM; Teofili L

TI: Cauda Equina Enhancing Lesion in an **HIV**-Infected Patient. Case Report and Literature Review.

SO: Mediterranean journal of hematology and infectious diseases; VOL: 3 (1); p. e2011042 /2011/

AB: We report the case of an **HIV**-infected young men with neuro-**toxoplasmosis** localized in the spinal cord. The patient received chemotherapy and immunotherapy for Burkitt lymphoma one year before. At the time of the diagnosis of **toxoplasmosis**, he was on **prophylaxis** with **trimethoprim** and **sulfamethoxazole** and in complete remission of Burkitt lymphoma. The CD4+ T cell count was 270/mul and the **HIV** viremia was undetectable. These findings suggest that in this patient, the immunodeficiency promoting the neurologic **toxoplasmosis** arose more from previous immuno-chemotherapy than from the **HIV**-infection itself. On the whole, this case highlights that the risk stratification for opportunistic infections of **HIV**-infected patients should carefully consider their previous medical history and therapies received.



[full text](#)

4/3 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Aberg J; Powderly W

TI: **HIV**: primary and secondary **prophylaxis** for opportunistic infections.

SO: Clinical evidence; VOL: 2010 /2010/

AB: BACKGROUND (INTRODUCTION): Opportunistic infections can occur in up to 40% of people with **HIV** infection and a CD4 count less than 250/mm(3), although the risks are much lower with use of highly active antiretroviral treatment. METHODS AND OUTCOMES: We conducted a systematic review and aimed to answer the following clinical questions: What are the effects of **prophylaxis** for Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) and **toxoplasmosis**? What are the effects of antituberculosis **prophylaxis** in people with **HIV** infection? What are the effects of **prophylaxis** for disseminated Mycobacterium avium complex (MAC) disease for people with, and without, previous MAC disease? What are the effects of **prophylaxis** for cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), and varicella zoster virus (VZV)? What are the effects of **prophylaxis** for invasive fungal disease in people with, and without, previous fungal disease? What are the effects of discontinuing **prophylaxis** against opportunistic pathogens in people on highly active antiretroviral treatment (HAART)? We searched: Medline, Embase, The Cochrane Library, and other important databases up to March 2008 (Clinical Evidence reviews are updated periodically, please check our website for the most up-to-date version of this review). We included harms alerts from relevant

organisations such as the US Food and Drug Administration (FDA) and the UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

RESULTS: We found 43 systematic reviews, RCTs, or observational studies that met our inclusion criteria.

CONCLUSIONS: In this systematic review we present information relating to the effectiveness and safety of the following interventions: aciclovir; antituberculosis **prophylaxis**; atovaquone; azithromycin (alone or plus rifabutin); clarithromycin (alone, or plus rifabutin and ethambutol); discontinuing **prophylaxis** for CMV, MAC, and PCP; ethambutol added to clarithromycin; famciclovir; fluconazole; isoniazid; itraconazole; oral ganciclovir; rifabutin (alone or plus macrolides); **trimethoprim-sulfamethoxazole**; and valaciclovir.



[full text](#)

4/4 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Béraud G; Pierre-François S; Foltzer A; Abel S; Liautaud B; Smadja D; Cabié A

TI: Cotrimoxazole for treatment of cerebral **toxoplasmosis**: an observational cohort study during 1994-2006.

SO: The American journal of tropical medicine and hygiene; VOL: 80 (4); p. 583-7 /200904/

AB: Cotrimoxazole (**trimethoprim/sulfamethoxazole** [TMP-SMX]) is an alternative treatment for toxoplasmic encephalitis because it is inexpensive, well-tolerated, and as effective as pyrimethamine-**sulfadiazine**, which is the first-line drug regimen). We report results of a large cohort study of patients with acquired immunodeficiency syndrome who were treated for toxoplasmic encephalitis with cotrimoxazole. The mean follow-up period was more than three years. Our results confirm that cotrimoxazole is effective (85.5%), with a relatively low incidence of side effects (22%; 7.4% requiring treatment interruption). Relapse occurred in 30.1% of the patients at a mean +/- SD of 7.8 +/- 16.2 months after the first episode. The only risk factor for relapse was poor treatment and/or **prophylaxis** adherence. Mortality was significantly higher ($P < 0.05$) before 1996 than after 1996 (the era of highly active antiretroviral therapy). There was a non-significant trend towards a higher rate of relapse among patients treated before 1996 ($P = 0.06$). Consequently, cotrimoxazole could be a first-line drug regimen for curative treatment and **prophylaxis** of toxoplasmic encephalitis.



[full text](#)

4/5 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Petersen E; Edvinsson B; Lundgren B; Benfield T; Evengård B

TI: Diagnosis of pulmonary infection with *Toxoplasma gondii* in immunocompromised **HIV**-positive patients by real-time PCR.

SO: European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology; VOL: 25 (6); p. 401-4 /200606/

AB: The aim of the study presented here was to evaluate the use of PCR for improving the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompromised hosts. Three hundred thirty-two bronchoalveolar lavage (BAL) fluid samples were analyzed by real-time PCR targeting a 529 bp element of *T. gondii*. In positive samples, the genotype of the parasite was determined by sequence analysis of the GRA6 gene. Positive results were achieved for 2% (7/332) of the samples tested. Genotyping was possible in two samples and revealed GRA6 type II *T. gondii*. PCR for detecting *T. gondii* in BAL samples should be performed in all immunosuppressed **HIV**-positive patients with symptoms of a systemic infection of unknown etiology. **Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis** does not exclude concomitant infection with *T. gondii*.



[full text](#)

4/6 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Ioannidis J; Wilkinson D

TI: **HIV: prevention** of opportunistic infections.

SO: Clinical evidence (13); p. 834-53 /200506/



[full text](#)

4/7 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: van Oosterhout JJ; Laufer MK; Graham SM; Thumba F; Perez MA; Chimbiya N; Wilson L; Chagomerana M; Molyneux ME; Zijlstra EE; Taylor TE; Plowe CV

TI: A community-based study of the incidence of **trimethoprim-sulfamethoxazole**-preventable infections in Malawian adults living with **HIV**.

SO: Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999); VOL: 39 (5); p. 626-31 /20050815/

AB: The benefits of **trimethoprim-sulfamethoxazole (TS) prophylaxis** reported for persons

living with **HIV** in Cote d'Ivoire are difficult to extrapolate to sub-Saharan African countries where bacterial resistance to TS is higher and cross-resistance between TS and **sulfadoxine-pyrimethamine (SP)** may impair SP efficacy for malaria treatment. We conducted a community-based cohort study to measure the incidence of potentially TS-preventable illnesses in Blantyre, Malawi. We found a high incidence of malaria, invasive bacterial infections, and probable bacterial pneumonias but low rates of Pneumocystis jiroveci pneumonia, isosporiasis, and Toxoplasma encephalitis. Most bacterial isolates were resistant to TS but sensitive to azithromycin, a possible alternative to TS. Clinical trials are needed to determine the role of TS or alternative regimens for **prophylaxis** against secondary infections among people living with **HIV** in sub-Saharan Africa. These should also assess benefit in patients receiving antiretroviral therapy.



[full text](#)

4/8 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Duval X; Pajot O; Le Moing V; Longuet P; Ecobichon JL; Mentre F; Leport C; Vilde JL

TI: Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy.

SO: AIDS (London, England); VOL: 18 (9); p. 1342-4 /20040618/

AB: To reduce the number of daily pills for improving adherence to antiretrovirals, 17 protease inhibitor-treated patients receiving toxoplasmic encephalitis (TE) standard maintenance therapy were instead given cotrimoxazole 960 mg twice daily. After a median follow-up of 31 months, one relapsed after three months, TE relapse incidence = 2.1 cases per 100 patient-years (95% confidence interval, 0.05-11.3). This strategy could be useful for patients awaiting immune reconstitution which allows the interruption of TE maintenance therapy.



[full text](#)

4/9 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Crewe-Brown HH; Reyneke MP; Khoosal M; Becker PJ; Karstaedt AS

TI: Increase in **trimethoprim**-sulphamethoxazole (co-trimoxazole) resistance at Chris Hani Baragwanath Hospital, Soweto, in the **AIDS** era.

SO: South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde; VOL: 94 (6); p. 440-2 /200406/



[full text](#)

4/10 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Ioannidis J; Wilkinson D

TI: **HIV: prevention** of opportunistic infections.

SO: Clinical evidence (10); p. 809-30 /200312/



[full text](#)

4/11 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Ioannidis J; Wilkinson D

TI: **HIV:** opportunistic infections.

SO: Clinical evidence (9); p. 795-816 /200306/



[full text](#)

4/12 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Straatmann A; Bahia F; Pedral-Sampaio D; Brites C

TI: A randomized, pilot trial comparing full versus escalating dose regimens for the desensitization of **AIDS** patients allergic to sulfonamides.

SO: The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases; VOL: 6 (6); p. 276-80 /200212/

AB: Sulfonamides are drugs extensively used in the management of **AIDS** patients. However, the use of sulfonamides is often associated with the development of allergic reactions, provoking the substitution of the drug (by another that may be less effective); alternatively attempts are made to desensitize the patient.

OBJECTIVE: Compare two drug regimens (full vs. escalating doses) for the oral desensitization of **AIDS** patients allergic to sulfonamides.

METHODS (MATERIAL AND METHODS): **AIDS** patients with previous allergic reactions to sulfonamides and requiring **prophylaxis** against *Pneumocystis carinii*, central nervous system **toxoplasmosis** and diarrhea caused by *Isospora belli* were randomly assigned to

a group receiving a routine dose of cothrimoxazole, or another that received escalating doses of an oral suspension of the same drug, initiating with 75 mg/day of **sulfamethoxazole** that was doubled every 48 hours till the full dose was reached, if no allergic reaction occurred. Patients were monitored for at least 6 months after enrollment in the trial. The major end-point was the ability to maintain prophylactic treatment after that period of time. Plasma viral load (PVL) and CD(4)/CD(8) counts were measured at baseline. Liver enzymes and hematological parameters were measured at baseline and after 1, 3 and 6 months.

RESULTS: Eighteen patients were enrolled in the study (15 men and 3 women), with ages ranging from 30 to 57 years (mean 39.9). The mean CD(4) counts were slightly higher for patients receiving a full dose; there was also a trend towards higher baseline CD(8) counts among patients developing new reactions. The mean PVL was similar among the patients in both desensitization groups. The incidence of new allergic reactions was identical (40%) in the two groups. All adverse reactions were mild and no significant increase in liver enzymes were observed.

CONCLUSIONS: Dose regimen is not a predictor of the development of new allergic reactions amongst patients challenged with sulfonamides after an initial allergic reaction.



[full text](#)

4/13 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: DiRienzo AG; van Der Horst C; Finkelstein DM; Frame P; Bozzette SA; Tashima KT

TI: Efficacy of **trimethoprim-sulfamethoxazole** for the **prevention** of bacterial infections in a randomized **prophylaxis** trial of patients with advanced **HIV** infection.

SO: AIDS research and human retroviruses; VOL: 18 (2); p. 89-94 /20020120/

AB: We compared the occurrences of several types of infections in **HIV**-infected patients participating in a randomized clinical trial of three treatment strategies given for the primary **prevention** of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) and **toxoplasmosis**. In a phase III open label trial, 842 patients with **HIV** infection and fewer than 200 CD4+ cells/mm³ received zidovudine (standard dose) plus one of three randomly assigned prophylactic agents: **trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMZ), or dapsone (DAP), or aerosolized pentamidine (AP). Patients developing intolerance to treatment were crossed over to another predefined prophylactic therapy. Patients were monitored for infections every other week for 8 weeks and then monthly until the study was completed. Primary statistical models were proportional hazards models adapted to recurrent end points. In an intent-to-treat analysis, compared with AP and DAP, TMP-SMZ significantly reduced the risk of any bacterial infection (combining all distinct types) (p = 0.02 and p = 0.01, respectively). When considering distinct types separately, compared with AP, TMP-SMZ significantly reduced the risk of infectious diarrhea (p =

0.04); compared with DAP, AP and TMP-SMZ significantly reduced the risk of sinusitis/otitis media ($p = 0.03$ and $p = 0.04$, respectively); compared with AP and DAP, TMP-SMZ significantly reduced the risk of a second occurrence of pneumonia ($p = 0.04$ and 0.02 , respectively). For any bacterial infection, infection rates per 100 patient-years of follow-up were 31, 39, and 38 for TMP-SMZ, DAP, and AP, respectively. In patients with advanced **HIV** infection not taking highly active antiretroviral therapy, the treatment strategy that initiates **prophylaxis** with TMP-SMZ is superior to those initiating with AP or DAP for preventing any bacterial infection, with most of the advantage manifested through infectious diarrhea, sinusitis/otitis media, and pneumonia.



[full text](#)

4/14 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

- AU: Rabaud C; Charreau I; Izard S; Raffi F; Meiffredy V; Leport C; Guillemin F; Yeni P; Aboulker JP
- TI: Adverse reactions to cotrimoxazole in **HIV**-infected patients: predictive factors and subsequent **HIV** disease progression.
- SO: Scandinavian journal of infectious diseases; VOL: 33 (10); p. 759-64 /2001/
- AB: The relationship between the onset of adverse events to cotrimoxazole in **HIV**-infected patients and the subsequent development of **toxoplasmosis**, other **AIDS**-defining events and survival was studied in 592 French patients who first received cotrimoxazole during the Delta trial. Low CD4+ cell count at cotrimoxazole introduction was the only factor associated with the onset of adverse reactions. The occurrence of **toxoplasmosis** and first **AIDS**-defining events were significantly and independently linked to a low CD4+ cell count at cotrimoxazole introduction ($p < 0.0001$) and to previous cotrimoxazole withdrawal for adverse events ($p = 0.004$ and $p < 0.0001$, respectively), but not to previous cotrimoxazole withdrawal for reasons other than adverse events, as compared to patients who did not discontinue taking cotrimoxazole during this survey. The survival rate was significantly shorter among both patients who stopped taking cotrimoxazole for adverse events and for other reasons ($p = 0.03$ and $p = 0.0001$, respectively), as compared to patients who continued to take cotrimoxazole.



[full text](#)

4/15 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

- AU: Nascimento LV; Stollar F; Tavares LB; Cavasini CE; Maia IL; Cordeiro JA; Ferreira MU

TI: Risk factors for toxoplasmic encephalitis in **HIV**-infected patients: a case-control study in Brazil.

SO: Annals of tropical medicine and parasitology; VOL: 95 (6); p. 587-93 /200109/

AB: A case-control study to identify the risk factors for toxoplasmic encephalitis (TE) among **HIV**-infected patients with latent *Toxoplasma gondii* infection was performed in a teaching hospital in south-eastern Brazil. Although the subjects were all positive for serum IgG antibodies to *Toxoplasma*, some (the cases) developed TE during routine follow-up at the hospital whereas others (the controls) did not. Adjusted odds ratios (aOR) were estimated by multiple logistic regression after controlling for potential confounders. Only 46 (22%) of the 210 cases but 93 (45%) of the 205 controls were on prophylactic regimens with co-trimoxazole [aOR = 0.30; 95% confidence interval (CI) = 0.15-0.60]. Subjects with fewer than 100 (aOR = 37.09; CI =7.49-183.67) or between 100 and 200 CD4 cells/microl (aOR = 10.20; CI =2.00-51.90) were at substantially increased risk of developing TE than those with >400 CD4 cells/microl. Although the results of preliminary, unadjusted data analysis indicated that male sex and homosexual or bisexual activity might be additional risk factors, these associations were not found to be statistically significant by multiple regression analysis. In conclusion, no risk factors for TE other than low CD4 cell counts and failure to receive **prophylaxis** were found among **HIV**-infected Brazilian patients with past exposure to *Toxoplasma*. Seropositive patients with CD4 cell counts above 100/microl (the point at which specific **prophylaxis** is usually recommended) but below 200/microl might also benefit from effective anti-TE **prophylaxis**.



[full text](#)

4/16 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Dworkin MS; Williamson J; Jones JL; Kaplan JE

TI: **Prophylaxis** with **trimethoprim-sulfamethoxazole** for human immunodeficiency virus-infected patients: impact on risk for infectious diseases.

SO: Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; VOL: 33 (3); p. 393-8 /20010801/

AB: **Trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMZ) is widely prescribed as **prophylaxis** for *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in human immunodeficiency virus (**HIV**)-infected persons. Its efficacy against other infections has not been thoroughly evaluated. To compare the risk for infectious diseases for persons who were prescribed TMP-SMZ with that for patients who were not prescribed TMP-SMZ, we examined data collected from the medical records of **HIV**-infected patients (January 1990 through September 1999) who were enrolled in the Adult and Adolescent Spectrum of **HIV** Disease Project. During intervals when patients had CD4(+) T lymphocyte counts of <200 cells/microl (19,081

persons; 22,801 person-years), prescription of TMP-SMZ was associated with significant protection from **toxoplasmosis**, salmonellosis, infection with Haemophilus species, invasive or any staphylococcal infection, and PCP, but not from Shigella, pneumococcal or nonpneumococcal Streptococcus, Klebsiella, or Pseudomonas species. We demonstrate that prescription of TMP-SMZ for PCP **prophylaxis** in persons with **HIV** infection is associated with significantly decreased risk for several infectious diseases. These findings may be of interest to **HIV prevention** programs in resource-poor countries.



[full text](#)

4/17 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Murri R; Ammassari A; Pezzotti P; Cingolani A; De Luca A; Pallavicini F; Grillo R; Antinori A

TI: Incidence and determinants of bacterial infections in **HIV**-positive patients receiving anti-Pneumocystis carinii/Toxoplasma gondii primary **prophylaxis** within a randomized clinical trial.

SO: Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999); VOL: 27 (1); p. 49-55 /20010501/

AB: We assessed the incidence and determinants of bacteremia, pneumonia, and sinusitis/otitis in **HIV**-positive people receiving cotrimoxazole (CTX) or dapsone-pyrimethamine (DP) for primary **prophylaxis** of Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) and toxoplasmic encephalitis (TE) within a randomized clinical trial. In total, 244 patients were randomized: 122 were assigned to CTX and 122 to DP. In the cohort, 22 bacteremia, 63 pneumonia, and 39 sinusitis/otitis cases were observed. Incidence rates of bacteremia, pneumonia, and sinusitis/otitis as well as the 2-year probability of remaining free from any bacterial infection were not significantly different between the two groups. At multivariate analysis, the risks of developing bacteremia and pneumonia were found to be independently increased by the use of a central venous catheter (hazard ratio [HR], 4.48; $p < .05$ and HR, 4.13; $p < .01$, respectively) and by hospitalization (HR, 28.82; $p < .05$ and HR, 10.15; $p < .05$, respectively). In conclusion, CTX at the dosage employed for primary PCP/TE **prophylaxis** does not seem to protect against bacterial infections more than second-line DP.



[full text](#)

4/18 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Maynard M; Lièvre L; Sow PS; Kony S; Gueye NF; Bassène E; Metro A; Ndoye I; Ba DS;

Coulaud JP; Costagliola D

TI: Primary **prevention** with cotrimoxazole for **HIV-1**-infected adults: results of the pilot study in Dakar, Senegal.

SO: Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999); VOL: 26 (2); p. 130-6 /20010201/

AB: **OBJECTIVE (OBJECTIVES):** To assess the efficacy and tolerance of chemoprophylaxis with cotrimoxazole compared with placebo among **HIV-1**-infected adults.
METHODS (DESIGN): Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the urban community of Dakar, Senegal.
METHODS: Eligibility criteria were age greater than 15 years, **HIV-1** or **HIV-1** and **HIV-2** dual seropositivity, CD4 cell count lower than 400 copies/mm³, no progressive infection, no previous history of intolerance to sulphonamide, lack of severe anemia or neutropenia, and renal or hepatic failure. Written informed consent was obtained. Recruited patients received 80 mg of **trimethoprim** and 400 mg of sulphamethoxazole daily or a matching placebo. The main outcomes were survival and the occurrence of clinical events defined as Pneumocystis carinii pneumonia, cerebral **toxoplasmosis**, bacterial pneumonia, infectious enteritis, bacterial meningitis, urinary tract infection, bacterial otitis and sinusitis, and pyomyositis.
RESULTS: Between September 1996 and March 1998, 297 patients were screened, and 100 were randomized in the study. Demographic, clinical, and biological characteristics of the two groups were similar as was the mean length of follow-up (7.7 months for the cotrimoxazole group vs. 8.0 months for the placebo group). There was no significant difference between the two groups in survival (hazard ratio = 0.84; 95% confidence interval [CI]: 0.36-1.94) in the probability of severe event occurrence, defined as death or hospital admission (hazard ratio = 1.10; 95% CI: 0.57-2.13), or in the probability of clinical event occurrence (hazard ratio = 1.19; 95% CI: 0.55-2.59). Adjustment for initial CD4 cell count did not change these results. A low dose of cotrimoxazole was tolerated well clinically as well as biologically; only one treatment interruption occurred as the result of a moderate cutaneous eruption (grade 2).
CONCLUSIONS: Our study does not show a beneficial effect of chemoprophylaxis with low-dose cotrimoxazole on survival or occurrence of opportunistic or nonopportunistic infections for **HIV-1**-infected patients in Dakar, Senegal.



[full text](#)

4/19 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Derouin F; Jacqz-Aigrain E; Thulliez P; Couvreur J; Leport C

TI: Cotrimoxazole for prenatal treatment of congenital **toxoplasmosis**?

SO: Parasitology today (Personal ed.); VOL: 16 (6); p. 254-6 /200006/

AB: Congenital **toxoplasmosis** is still one of the most frequent causes of fetal death. Despite a significant improvement in diagnosis, particularly in utero diagnosis, maternal treatment is only partially effective in preventing transmission to the fetus and treating fetal infection. Maternal treatment is based on drugs developed 50 years ago, which may have limited efficacy (spiramycin) or serious side-effects (pyrimethamine). Data on the use of cotrimoxazole in mouse models of **toxoplasmosis** and for preventing toxoplasmic encephalitis in patients suffering from **AIDS** have led Francis Derouin and colleagues to consider the potential of cotrimoxazole for prenatal **prevention** and treatment of toxoplasmic fetal death.

 [full text](#)

4/20 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Mussini C; Pezzotti P; Govoni A; Borghi V; Antinori A; d'Arminio Monforte A; De Luca A; Mongiardo N; Cerri MC; Chiodo F; Concia E; Bonazzi L; Moroni M; Ortona L; Esposito R; Cossarizza A; De Rienzo B

TI: Discontinuation of primary **prophylaxis** for Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic **prophylaxis** study.

SO: The Journal of infectious diseases; VOL: 181 (5); p. 1635-42 /200005/

AB: A multicenter open, randomized, controlled trial was conducted to determine whether primary **prophylaxis** for Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis can be discontinued in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (**HIV-1**) whose CD4+ T cell counts have increased to >200 cells/mm³ (and who have remained at this level for at least 3 months) as a result of highly active antiretroviral therapy (HAART). Patients were randomized to either the discontinuation arm (i.e., those who discontinued **prophylaxis**; n=355) or to the continuation arm (n=353); the 2 arms of the study were similar in terms of demographic, clinical, and immunovirologic characteristics. During the median follow-ups of 6.4 months (discontinuation arm) and 6.1 months (continuation arm) and with a total of 419 patient-years, no patient developed P. carinii pneumonia or toxoplasmic encephalitis. The results of this study strongly indicate that primary **prophylaxis** for P. carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis can be safely discontinued in patients whose CD4+ T cell counts increase to >200 cells/mm³ during HAART.

 [full text](#)

- TI: Study finds NAC fails to prevent Bactrim/Septra hypersensitivity.
- SO: TreatmentUpdate; VOL: 11 (1); p. 4-5 /199902/
- AB: Bactrim/Septra is a drug used for treating and preventing PCP (Pneumocystis carinii pneumonia) and **toxoplasmosis**. However, people with **HIV** are more likely to develop hypersensitivity reactions to Bactrim/Septra. NAC (N-acetyl-cysteine) is being studied to determine if its detoxifying properties could reduce the risk of hypersensitivity to Bactrim/Septra. However, a Canadian study found no statistically significant difference in the rates of hypersensitivity among the nearly 200 subjects.



[full text](#)

- AU: Anglaret X; Chêne G; Attia A; Toure S; Lafont S; Combe P; Manlan K; N'Dri-Yoman T; Salamon R
- TI: Early chemoprophylaxis with **trimethoprim**-sulphamethoxazole for **HIV-1**-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group.
- SO: Lancet; VOL: 353 (9163); p. 1463-8 /19990501/
- AB: BACKGROUND: In sub-Saharan Africa, various bacterial diseases occur before pneumocystosis or **toxoplasmosis** in the course of **HIV-1** infection, and are major causes of morbidity and mortality. We did a randomised, double blind, placebo-controlled clinical trial at community-health centres in Abidjan, Côte d'Ivoire, to assess the efficacy of **trimethoprim**-sulphamethoxazole (co-trimoxazole) chemoprophylaxis at early stages of **HIV-1** infection.
- METHODS: 843 **HIV**-infected patients were screened and 545 enrolled in the study. Eligible adults (with **HIV-1** or **HIV-1** and **HIV-2** dual seropositivity at stages 2 or 3 of the WHO staging system) received co-trimoxazole chemoprophylaxis (**trimethoprim** 160 mg, sulphamethoxazole 800 mg) daily or a matching placebo. The primary outcome was the occurrence of severe clinical events, defined as death or hospital admission irrespective of the cause. Analyses were by intention to treat.
- RESULTS (FINDINGS): Four of the randomised patients were excluded (positive for **HIV-2** only). 120 severe events occurred among 271 patients in the co-trimoxazole group and 198 among 270 in the placebo group. Significantly fewer patients in the co-trimoxazole group than in the placebo group had at least one severe event (84 vs 124); the probability of remaining free of severe events was 63.7% versus 45.8% (hazard ratio 0.57 [95% CI 0.43-0.75], p=0.0001) and the benefit was apparent in all subgroups of initial CD4-cell count. Survival did not differ between the groups (41 vs 46 deaths, p=0.51). Co-trimoxazole was generally well tolerated though moderate neutropenia occurred in 62

patients (vs 26 in the placebo group).

CONCLUSIONS (INTERPRETATION): Patients who might benefit from co-trimoxazole could be recruited on clinical criteria in community clinics without knowing the patients CD4-cell count. This affordable measure will enable quick public-health intervention, while monitoring bacterial susceptibility and haematological tolerance.



[full text](#)

4/23 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Chaddha DS; Kalra SP; Singh AP; Gupta RM; Sanchetee PC

TI: Toxoplasmic encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome.

SO: The Journal of the Association of Physicians of India; VOL: 47 (7); p. 680-4 /199907/

AB: OBJECTIVE (OBJECTIVES): To study the clinical course and outcome of toxoplasmic encephalitis (TE) in patients with acquired immunodeficiency syndrome (**AIDS**).
METHODS: Patients infected with human immunodeficiency virus (**HIV**) and neurological abnormality compatible with diagnosis of TE were enrolled in the study. These patients were treated with combination of **trimethoprim/sulfamethoxazole** and pyrimethamine. Response to therapy was assessed by clinical examination and repeat CT/MRI scan done after three weeks of starting treatment. Those showing response were put on prophylactic therapy.
RESULTS: A total of 451 patients of **HIV** infections were admitted to this centre during the study period, of these 11 patients were diagnosed to have TE. The common presenting symptoms were fever (80%), seizures (45%), headache (45%) and altered sensorium (25%). Focal neurological deficit was present in 80% of cases. Nine cases had ring-enhancing lesions on CT scan while in the remaining two patient's ring lesions were seen on MRI. These were either multiple (55%) or solitary (45%). Antitoxoplasma antibody was detected in 10 patients. It was absent in one patient. Ten patients had clinical and radiological improvement with **trimethoprim/sulfamethoxazole** and pyrimethamine within 10 +/- 3 days of starting therapy. One patient died within 10 days of starting therapy.
CONCLUSIONS: **Toxoplasmosis** is a common opportunistic infection of the central nervous system in patients with **AIDS**. Majority of patients with cerebral **toxoplasmosis** present with focal neurological abnormality in presence of characteristic neuroradiological abnormality and positive antitoxoplasma antibody titer. Response to empirical therapy helps to confirm the diagnosis, lifelong **prophylaxis** there after prevents relapse of potentially fatal and easily treatable condition.



[full text](#)

AU: Ribera E; Fernandez-Sola A; Juste C; Rovira A; Romero FJ; Armadans-Gil L; Ruiz I; Ocaña I; Pahissa A

TI: Comparison of high and low doses of **trimethoprim-sulfamethoxazole** for primary **prevention** of toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients.

SO: Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; VOL: 29 (6); p. 1461-6 /199912/

AB: To evaluate the influence of the dose of co-trimoxazole **prophylaxis** on the risk of **toxoplasmosis** in human immunodeficiency virus (**HIV**)-infected patients, we performed a nested case-control study of 32 patients with **toxoplasmosis** (case patients) and 64 patients without **toxoplasmosis** (control patients) who were matched by CD4 cell count and Toxoplasma gondii serostatus; these patients were from a cohort of 521 **HIV**-infected patients who underwent a diagnostic neuroimaging study between March 1993 and January 1997. Twenty-seven (84.4%) of 32 case patients and 33 (51.6%) of 64 control patients received low doses of co-trimoxazole, a finding associated with an adjusted odds ratio (OR) of 9.36 (95% confidence interval [CI], 2.05-42.75) and indicating 89% protective efficacy for high doses. Fifteen (46.9%) of 32 case patients and 16 (25%) of 64 control patients were exposed to rifampin (adjusted OR, 3.38; 95% CI, 1.08-10.61). These results indicate that high doses of co-trimoxazole appear to be more effective than low doses for lowering the risk of **toxoplasmosis** in **HIV**-infected patients and that rifampin therapy may reduce the efficacy of co-trimoxazole.



[full text](#)

TI: PCP **prevention**--more cases of resistance to **sulfa** drugs.

SO: TreatmentUpdate; VOL: 10 (7); p. 3-5 /199809/

AB: Three studies that are highlighted suggest that PCP-causing microbes are developing resistance to Bactrim/Septra (B/S), the drug of choice for preventing the life-threatening complications caused by PCP, **toxoplasmosis**, and bacterial pneumonia. While resistance does not appear to be happening on a large scale, it is a concern because no other drug has the same beneficial effects of B/S. Research is needed for simple, low-toxicity treatments and prophylactic drugs for PCP, before resistance becomes a common problem.



[full text](#)

4/26 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Koch A; Kothe H; Braun J; Kämmerer R; Friedrich HJ; Dalhoff K

TI: Inzidenz bakterieller Pneumonien bei **HIV**-positiven Patienten unter Chemoprophylaxe mit Co-trimoxazol oder Pentamidin.

[Incidence of bacterial pneumonia in **HIV**-positive patients treated with preventive co-trimoxazole or pentamidine].

SO: Pneumologie (Stuttgart, Germany); VOL: 52 (11); p. 614-21 /199811/

AB: **BACKGROUND:** Besides *Pneumocystis carinii* bacterial pathogens represent the most common aetiology of pulmonary infections in **HIV**-positive patients. However, the impact of PCP **prophylaxis** on the incidence of bacterial pneumonia in **HIV**-positive patients using pentamidine or co-trimoxazole is still unknown.

METHODS (PATIENTS AND METHODS): We analysed retrospectively the data of 80 consecutive **HIV**-positive patients with a CD4-cell count < 300/microliter. The total observation period was 1993 patient months. Type and duration of chemoprophylaxis, frequency of bacterial pneumonia, PCP, extrapulmonary bacterial infections and cerebral **toxoplasmosis** were documented in a standardised manner. For statistical analysis we used the Kaplan-Meier test for the time to a recurrence of the various infections under both **prophylaxis** regimens and the Odds ratio for determination of the relative risk.

RESULTS: We followed up 47 patients inhaling 300 mg pentamidine monthly for a total of 1133 months and 33 patients taking 480 mg co-trimoxazole per day p.o. for a total of 860 months. There were no statistically significant differences between the two groups in respect of demographic parameters, stage and therapy of **HIV** infection and distribution of risk groups. We found seven bacterial pneumonias in the co-trimoxazole group and 13 in the pentamidine group (not significant); the most common causative organisms were *S. pneumoniae* (n = 4), *S. aureus* (n = 3) and *H. influenzae* (n = 3). Furthermore, in the pentamidine group 12 PCP and nine cases of toxoplasma encephalitis were observed, whereas none of these infections occurred in the co-trimoxazole group (p < 0.05). Two of the patients taking co-trimoxazole and 15 of those inhaling pentamidine had extrapulmonary bacterial infections (p < 0.05), the most frequently identified pathogen being *S. aureus* (n = 7). The two **prophylaxis** groups did not differ significantly with regard to laboratory data, course and therapy of the bacterial pneumonias.

CONCLUSIONS: There was no significant influence of chemoprophylaxis on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced **HIV**-disease in our study. Since *S. pneumoniae* represents the most common causative agent, we suggest immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine at an early stage of **HIV**-infection.



[full text](#)

4/27 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Marra CM; Krone MR; Koutsky LA; Holmes KK

TI: Diagnostic accuracy of **HIV**-associated central nervous system **toxoplasmosis**.

SO: International journal of STD & AIDS; VOL: 9 (12); p. 761-4 /199812/

AB: Our objective was to examine the accuracy of diagnosis of **HIV**-associated central nervous system (CNS) **toxoplasmosis**. Individuals diagnosed with **HIV**-associated CNS **toxoplasmosis** and controls were ascertained from a population-based database. Diagnosis was confirmed by response to therapy or by histology. Symptoms, results of anti-Toxoplasma serology and use of Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) **prophylaxis** were recorded. Central nervous system **toxoplasmosis** was confirmed in 54 (76%) of 75 patients. Reactive anti-Toxoplasma serology was associated with CNS **toxoplasmosis** (OR=20.4, 95% CI 3.1-175.8). Adjusting for CD4 and use of dapsone or aerosolized pentamidine, **trimethoprim**-sulphamethoxazole (TMP-SMX) for PCP **prophylaxis** was associated with lower likelihood of CNS **toxoplasmosis** (OR 0.3, 95% CI 0.1-0.7). Diagnosis of CNS **toxoplasmosis** is often incorrect. Another diagnosis is most likely in patients who are anti-Toxoplasma seronegative or who are receiving prophylactic TMP-SMX.



[full text](#)

4/28 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Sackoff J; McFarland J; Su S; Bryan E

TI: **Prophylaxis** for opportunistic infections among **HIV**-infected patients receiving medical care.

SO: Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association; VOL: 19 (4); p. 387-92 /19981201/

AB: In 1995 and 1997, the United States Public Health Service (USPHS) and the Infectious Disease Society of America (IDSA) published recommendations for primary **prophylaxis** of Pneumocystis carinii pneumonia (PCP), Mycobacterium avium complex (MAC), and **toxoplasmosis** in **HIV**-infected adults. We evaluated their implementation at four hospital-based **HIV** clinics in New York City in patients who initially met the CD4+ criterion for **prophylaxis** between January, 1995 and April, 1997. Medical records were reviewed at 6-month intervals to determine drugs prescribed. We identified 149 patients

for the PCP sample, 130 for MAC, and 138 for **toxoplasmosis**. In the three samples, 91% were black and Hispanic, 75% to 81% were male, and 43% to 47% had a history of injection drug use (IDU); median age was between 39 and 40 years. PCP **prophylaxis** was prescribed during 93% of intervals and did not vary significantly by clinic or patient characteristics. Over the study period, MAC **prophylaxis** increased from 22% to 62%, and prescriptions for macrolides increased from 38% to 87% of all prescriptions. In the logistic regression analysis, prescription for MAC **prophylaxis** at any time during the study period was less likely in blacks compared with whites (odds ratio [OR] = .08; 95% confidence interval [CI] = .01, .52) and patients attending the clinic with the lowest rate of MAC **prophylaxis** (clinic D) compared with the clinic with the highest rate (clinic B; OR = .04; 95% CI = .01, .26). **Toxoplasmosis prophylaxis** was prescribed in 73% of intervals and did not differ significantly by antibody status ($p = .42$). Prescribing patterns were uniform across gender, **HIV** risk behavior, and age for PCP and MAC **prophylaxis** but differed by clinic and race for MAC **prophylaxis**. Trends in **prophylaxis** for opportunistic illnesses must continue to be monitored in light of the success of antiretroviral therapy in reducing the morbidity and mortality associated with **HIV/AIDS**.



[full text](#)

4/29 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Samb B; Badiane M; Kony S; Larouzé B; Faye MA; Sow PS; Badiane S; Metro A; Costagliola D; Ndoye I; Delaporte E; Coll-Seck AM; Coulaud JP

TI: Is it necessary to conduct trials with **trimethoprim**-sulphamethoxazole amongst **HIV**-infected individuals in Africa?

SO: AIDS (London, England); VOL: 12 (4); p. 447 /19980305/



[full text](#)

4/30 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Freedberg KA; Scharfstein JA; Seage GR 3rd; Losina E; Weinstein MC; Craven DE; Paltiel AD

TI: The cost-effectiveness of preventing **AIDS**-related opportunistic infections.

SO: JAMA : the journal of the American Medical Association; VOL: 279 (2); p. 130-6 /19980114/

AB: BACKGROUND (CONTEXT): Multiple options are now available for **prophylaxis** of opportunistic infections related to the acquired immunodeficiency syndrome (**AIDS**).

However, because of differences in incidence rates as well as drug efficacy, toxicity, and costs, the role of different types of **prophylaxis** remains uncertain.

OBJECTIVE: To determine the clinical impact, cost, and cost-effectiveness of strategies for preventing opportunistic infections in patients with advanced human immunodeficiency virus (**HIV**) disease.

METHODS (DESIGN): We developed a Markov simulation model to compare different strategies for **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP), **toxoplasmosis**, *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection, fungal infections, and cytomegalovirus (CMV) disease in **HIV**-infected patients. Data for the model were derived from the Multicenter **AIDS** Cohort Study, randomized controlled trials, and the national **AIDS** Cost and Services Utilization Survey.

METHODS (MAIN OUTCOME MEASURES): Projected life expectancy, quality-adjusted life expectancy, total lifetime direct medical costs, and cost-effectiveness in dollars per quality-adjusted life-year (QALY) saved.

RESULTS: For patients with CD4 cell counts of 0.200 to 0.300 x 10⁹/L (200-300/microL) who receive no **prophylaxis**, we projected a quality-adjusted life expectancy of 39.08 months and average total lifetime costs of \$40288. **Prophylaxis** for PCP and **toxoplasmosis** with **trimethoprim-sulfamethoxazole** for patients with CD4 cell counts of 0.200 x 10⁹/L (200/microL) or less increased quality-adjusted life expectancy to 42.56 months, implying an incremental cost of \$16000 per QALY saved. **Prophylaxis** for MAC for patients with CD4 cell counts of 0.050 x 10⁹/L (50/microL) or less produced smaller gains in quality-adjusted life expectancy; incremental cost-effectiveness ratios were \$35000 per QALY saved for azithromycin and \$74000 per QALY saved for rifabutin. Oral ganciclovir for the **prevention** of CMV infection was the least cost-effective **prophylaxis** (\$314000 per QALY saved). Results were most sensitive to the risk of developing an opportunistic infection, the impact of opportunistic infection history on long-term survival, and the cost of **prophylaxis**.

CONCLUSIONS: The cost-effectiveness of **prophylaxis** against **HIV**-related opportunistic infections varies widely, but **prophylaxis** against PCP or **toxoplasmosis** and against MAC delivers the greatest comparative value. In an era of limited resources, these results can be used to set priorities and explore new alternatives for improving **HIV** patient care.

 [full text](#)

4/31 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Payen MC; De Wit S; Sommereijns B; Clumeck N

TI: A controlled trial of dapsone versus pyrimethamine-**sulfadoxine** for primary **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia and **toxoplasmosis** in patients with **AIDS**.

SO: Biomedicine & pharmacotherapy = Biomédecine & pharmacothérapie; VOL: 51 (10); p. 439-45 /1997/

AB: Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) is the most common opportunistic human immunodeficiency virus (**HIV**)-related infection, occurring in 85% of **HIV** infected patients without **prophylaxis**. Preventive treatment is required when CD4 cell count falls below 200 cells per cubic millimeter. Cotrimoxazole has been shown to be highly effective but alternative drug regimens are often necessary because of the frequent drug hypersensitivity exhibited by **HIV** infected patients. The aim of this prospective, open, randomized, one-site study, involving **HIV**-infected patients with a CD4 cell count below 200/mm³, or a percentage under 20%, randomly assigned to receive either dapsone 50 mg daily or Fansidar one tablet weekly, was to compare the efficacy and safety of these drugs in the primary **prophylaxis** of PCP. Both dapsone and Fansidar appear to be safe and effective alternative agents for the **prevention** of PCP. Their role in Toxoplasma gondii **prophylaxis** requires further evaluation.



[full text](#)

4/32 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Torres G; Cadman J

TI: Optimizing PCP therapy.

SO: GMHC treatment issues : the Gay Men's Health Crisis newsletter of experimental AIDS therapies; VOL: 11 (10); p. 3-5 /199710/

AB: Research results to determine the best prophylactic regimen for Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) are reported. Overall results from these studies indicate patients who are eligible for PCP **prophylaxis** should be advised to take double-strength **trimethoprim/sulfamethoxazole** (TMP/SMX) on a daily basis, a dosage found more effective than thrice-weekly. To handle problems with side effects, one study demonstrated the success of using a 6-day dose escalation method that allowed 80 percent of the participants to complete treatment for 6 months. Patients remaining intolerant to TMP/SMX have the options of using atovaquone (not yet FDA-approved for PCP **prophylaxis**) or aerosolized pentamidine (not approved for treatment of PCP), which have been shown to be safe and effective in PCP **prophylaxis**. Due to recent FDA reforms, the use of off-label drugs may increase, but patients and physicians are cautioned that problems with insurance reimbursement may develop.



[full text](#)

4/33 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Weigel HM; de Vries E; Regez RM; Henrichs JH; Ten Velden JJ; Frissen PH; van der Meer

JT

- TI: Cotrimoxazole is effective as primary **prophylaxis** for toxoplasmic encephalitis in **HIV**-infected patients: a case control study.
- SO: Scandinavian journal of infectious diseases; VOL: 29 (5); p. 499-502 /1997/
- AB: In a case-control study, **prophylaxis** with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis (TE) in **HIV**-infected patients was evaluated. Cotrimoxazole had been given as PCP **prophylaxis**. 20 patients with TE were identified and 72 matching control cases were found. All patients had IgG-antibodies to *Toxoplasma gondii* and CD4+ T-cell counts < or = 100/microliter. The use and duration of cotrimoxazole **prophylaxis** were recorded. It was found that among the patients with TE, none had used cotrimoxazole for > 70% of the observation time, and that the 1-y incidence was 0% in the control group vs. 41% in those patients without sufficient cotrimoxazole use. The conclusion is that cotrimoxazole is effective as primary **prophylaxis** for TE, even in a dose of 480 mg daily.



[full text](#)

4/34 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

- AU: Bucher HC; Griffith L; Guyatt GH; Opravil M
- TI: Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in **HIV**-infected patients.
- SO: Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association; VOL: 15 (2); p. 104-14 /19970601/
- AB: In a meta-analysis, we examined the efficacy of aerosolized pentamidine, **trimethoprim-sulfamethoxazole**, and dapsone or dapsone/pyrimethamine for the **prevention** of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in patients with **HIV** infection. Of 22 trials, 13 compared **trimethoprim-sulfamethoxazole** with aerosolized pentamidine, nine compared dapsone alone or in combination with pyrimethamine with aerosolized pentamidine, and eight compared **trimethoprim-sulfamethoxazole** with dapsone/pyrimethamine. In total, 1484 patients were treated with **trimethoprim-sulfamethoxazole**, 1548 patients with dapsone/pyrimethamine or dapsone, and 1800 patients with aerosolized pentamidine. For dapsone/pyrimethamine versus aerosolized pentamidine, the risk ratio for *P. carinii* pneumonia was 0.90 (95% confidence interval [CI], 0.71-1.15), and for toxoplasma encephalitis it was 0.72 (95% CI, 0.54-0.97). For **trimethoprim-sulfamethoxazole** versus aerosolized pentamidine, the risk ratio of *P. carinii* pneumonia was 0.59 (95% CI, 0.45-0.76), and for toxoplasma encephalitis it was 0.78 (95% CI, 0.55-1.11). For **trimethoprim-sulfamethoxazole** versus dapsone/pyrimethamine, the risk ratio of *P. carinii* pneumonia was 0.49 (95% CI, 0.26-

0.92), and for toxoplasma encephalitis it was 1.17 (95% CI, 0.68-2.04). Although current evidence does not allow a definitive recommendation, administration of **trimethoprim-sulfamethoxazole** for **prophylaxis** of *P. carinii* pneumonia and **toxoplasmosis** in patients with **HIV** infection is consistent with the available data.



[full text](#)

4/35 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

- AU: Veenstra J; Veugelers PJ; Keet IP; van der Ven AJ; Miedema F; Lange JM; Coutinho RA
- TI: Rapid disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals with adverse reactions to **trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis**.
- SO: Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; VOL: 24 (5); p. 936-41 /199705/
- AB: We studied the relation between the occurrence of adverse reactions to **trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMZ) **prophylaxis** and the subsequent course of human immunodeficiency virus (**HIV**) infection in a cohort of homosexual men. Adverse reactions to TMP-SMZ were associated with a more rapid progression to **AIDS** ($P < .001$) and death ($P < .001$) and with a more rapid decline in CD4+ cell counts ($P = .001$). The median time to progression to **AIDS** was 14.9 months in subjects with adverse reactions to TMP-SMZ and 32.5 months in those without adverse reactions. After exclusion of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) and **toxoplasmosis** from the case definition of **AIDS**, the differences in the rate of progression to **AIDS** between subjects with and without adverse reactions to TMP-SMZ were still highly significant ($P = .004$). A low CD4+ cell count at baseline and the use of antiretroviral agents before the start of **prophylaxis** were predictors of adverse reactions to TMP-SMZ but did not account for the difference in progression to **AIDS** between subjects with and without adverse reactions to TMP-SMZ. In a univariate analysis, the relative hazard of adverse reactions to TMP-SMZ for progression to **AIDS** was 2.54 (95% confidence interval [CI], 1.50-4.28); in a multivariate analysis, it was 2.21 (95% CI, 1.29-3.81). The relative hazards of adverse reactions to TMP-SMZ for progression to **AIDS** with the exclusion of PCP and **toxoplasmosis**, CD4+ cell counts of $<50/\text{mm}^3$, and death were 2.16 (95% CI, 1.25-3.72), 2.37 (95% CI, 1.36-4.12), and 3.21 (95% CI, 1.80-5.72), respectively. It is unclear whether adverse reactions to TMP-SMZ induce or merely predict progression of **HIV** disease.



[full text](#)

4/36 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Warnock AC; Rimland D

TI: Comparison of **trimethoprim-sulfamethoxazole**, dapsone, and pentamidine in the **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia.

SO: Pharmacotherapy; VOL: 16 (6); p. 1030-8 /1996 Nov-Dec/

AB: OBJECTIVE (STUDY OBJECTIVE): To compare the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in patients infected with the human immunodeficiency virus (**HIV**) receiving one of three prophylactic agents.
METHODS (DESIGN): Retrospective chart review.
METHODS (SETTING): A university-affiliated Department of Veterans' Affairs medical center **HIV** clinic.
METHODS (PATIENTS): All 200 **HIV**-infected patients enrolled in the clinic who were prescribed a PCP prophylactic drug during 18 months.
METHODS (INTERVENTIONS): Patients were administered oral **trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMX) DS, oral dapsone, or aerosolized pentamidine in a hierarchical fashion. A subset of 110 patients received only one of the **prophylaxis** regimens for at least 6 months; they were examined separately for the purpose of statistical analysis.
RESULTS (MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS): One case of PCP was diagnosed in 1110 patient-months of oral TMP-SMX DS therapy, 6 in 418 patient-months of oral dapsone therapy, and 3 in 164 patient-months of aerosolized pentamidine therapy. In the subset population, the documented incidence of PCP was 0% among 71 TMP-SMX DS-treated patients, 16% among 25 dapsone-treated patients ($p < 0.004$), and 14% among 14 aerosolized pentamidine-treated patients ($p < 0.03$). For patients receiving primary **prophylaxis**, the incidence of PCP was 0% for 58 receiving TMP-SMX, 15% for 20 receiving dapsone ($p = 0.015$), and 17% for 6 receiving pentamidine ($p = 0.094$).
CONCLUSIONS: We believe TMP-SMX DS was more effective than oral dapsone or aerosolized pentamidine in preventing PCP in these **HIV**-infected patients.

 [full text](#)

4/37 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Jones JL; Hanson DL; Chu SY; Ciesielski CA; Kaplan JE; Ward JW; Navin TR

TI: Toxoplasmic encephalitis in **HIV**-infected persons: risk factors and trends. The Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group.

SO: AIDS (London, England); VOL: 10 (12); p. 1393-9 /199610/

AB: OBJECTIVE: To evaluate the incidence of and risk factors for toxoplasmic encephalitis among **HIV**-infected persons.
METHODS (DESIGN): Medical facility-based prospective medical record reviews of

consecutive patients.

METHODS: We analysed data collected from January 1990 through August 1995 in more than 90 inpatient and outpatient medical facilities in nine US cities. Incidence was calculated as cases per 100 person-years and risk ratios (RR) for annual incidence were calculated using proportional hazards regression while controlling for city, sex, race, age, county of birth, **HIV** exposure mode, and prior prescription of **trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMX).

RESULTS: The incidence of TE was 4.0 cases per 100 person-years among persons with a CD4+ T-lymphocyte count of $< 100 \times 10^6/l$. In multivariate analysis, among the nine cities the annual incidence of **toxoplasmosis** was significantly lower only in Denver [RR, 0.3; 95% confidence interval (CI), 0.1-0.7; referent city, Seattle]. Persons prescribed TMP-SMX were half as likely to develop toxoplasmic encephalitis as those who were not (RR, 0.5; 95% CI, 0.4-0.7). Of the 4173 persons with **AIDS** (1987 Centers for Disease Control and **Prevention** definition) who died during the study period, 267 (6.4%) had toxoplasmic encephalitis in the course of **HIV** disease.

CONCLUSIONS: Toxoplasmic encephalitis in **HIV**-infected persons varies by geographic area in the United States. TMP-SMX reduces the risk for toxoplasmic encephalitis.



4/38 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Brun-Pascaud M; Chau F; Garry L; Farinotti R; Derouin F; Girard PM

TI: Altered **trimethoprim-sulfamethoxazole** ratios for **prophylaxis** and treatment of *Toxoplasma gondii* and *Pneumocystis carinii* dual infections in rat model.

SO: Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association; VOL: 13 (3); p. 201-7 /19961101/

AB: **Trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMX) is the first-line drug for **prophylaxis** and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) and for **prophylaxis** of **toxoplasmosis** in **HIV**-infected patients. Evidence indicating intolerance related to the dose of SMX led us to examine the efficacy of altered TMP-SMX ratios in a corticosteroid-treated rat model. Infections were assessed by counting *P. carinii* cysts in lung and by titration of *Toxoplasma gondii* burdens in tissue culture. For **prophylaxis**, the reference regimen of 20 mg/kg TMP plus 100 mg/kg SMX was effective. Reduced doses of SMX (5 and 20 mg/kg) effective against PCP were effective against **toxoplasmosis**, provided the TMP dose was increased to 100 mg/kg. For curative treatment, the reversed ratio of 100 mg/kg TMP plus 20 mg/kg SMX was not effective. These results may provide a basis for altering the TMP-SMX ratios in setting of **prophylaxis** for both infections, especially in **HIV** infected patients who often poorly tolerate sulfonamides.



[full text](#)

4/39 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

- AU: Rizzardi GP; Lazzarin A; Musicco M; Frigerio D; Maillard M; Lucchini M; Moroni M
- TI: Risks and benefits of aerosolized pentamidine and cotrimoxazole in primary **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia in **HIV-1**-infected patients: a two-year Italian multicentric randomized controlled trial. The Italian PCP Study Group.
- SO: The Journal of infection; VOL: 32 (2); p. 123-31 /199603/
- AB: We randomized 220 **HIV-1**-infected subjects to receive aerosolized pentamidine (300 mg/4 weeks) or orally **trimethoprim-sulfamethoxazole** (320-1600 mg/day) for primary **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP), and evaluated PCP and toxoplasmic encephalitis (TE) occurrence and survival. Patients developing toxicity switched to the other regimen. Analysis was on intention-to-treat. At 1 year of study, we observed in the pentamidine group a non-significant excess of PCP (4 vs. 1) and TE (7 vs. 3), and a significant increased death rate (15 vs. 2). After 2 years, no significant differences were observed: adjusted RR estimates for pentamidine vs. cotrimoxazole were 1.20 (95% CI, 0.33-4.37) for PCP (6 cases vs. 5), 1.23 (95% CI, 0.46-3.29) for TE (10 vs. 8) and 1.52 (95% CI, 0.83-2.79) for death (30 vs. 18). Crossovers were more frequent in the cotrimoxazole group (41 vs. 4, $P < 0.001$). Aerosolized pentamidine and cotrimoxazole were equally effective in preventing PCP, and no major differences were observed in TE occurrence and survival after 2 years follow-up.



[full text](#)

4/40 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

- AU: Kaplan JE; Hu DJ; Holmes KK; Jaffe HW; Masur H; De Cock KM
- TI: Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world.
- SO: The American journal of tropical medicine and hygiene; VOL: 55 (1); p. 1-11 /199607/
- AB: More than 18 million persons in the world are estimated to have been infected with human immunodeficiency virus (**HIV**), the cause of the acquired immunodeficiency syndrome (**AIDS**). As immunodeficiency progresses, these persons become susceptible to a wide variety of opportunistic infections (OIs) The spectrum of OIs varies among regions of the world. Tuberculosis is the most common serious OI in sub-Saharan Africa and is also more common in Latin America and in Asia than in the United States. Bacterial and parasitic infections are prevalent in Africa; protozoal infections such as

toxoplasmosis, cryptosporidiosis, and isosporiasis are also common in Latin America. Fungal infections, including cryptococcosis and *Penicillium marneffeii* infection, appear to be prevalent in Southeast Asia. Despite limited health resources in these regions, some measures that are recommended to prevent OIs in the United States may be useful for prolonging and improving the quality of life of **HIV**-infected persons. These include **trimethoprim-sulfamethoxazole** to prevent *Pneumocystis carinii* pneumonia, **toxoplasmosis**, and bacterial infections; isoniazid to prevent tuberculosis; and 23-valent pneumococcal vaccine to prevent disease due to *Streptococcus pneumoniae*. Research is needed to determine the spectrum of OIs and the efficacy of various **prevention** measures in resource-poor nations, and health officials need to determine a minimum standard of care for **HIV**-infected persons. An increasing problem in the developing world, **HIV/AIDS** should receive attention comparable to other tropical diseases.; Worldwide, there are more than 18 million persons infected with **HIV**, the cause of **AIDS**. As **HIV** disease progresses, **HIV**-infected persons become vulnerable to various opportunistic infections that tend to vary from region to region. Tuberculosis is the most frequent serious opportunistic infection in sub-Saharan Africa. It is more prevalent in Latin America and in Asia than in the US. Bacterial and parasitic infections are common in sub-Saharan Africa. **Toxoplasmosis**, cryptosporidiosis, isosporiasis, and other fungal diseases are prevalent in Latin America. Fungal diseases, particularly cryptococcoses, and *Penicillium marneffeii* infection, seem to also be prevalent in Asia. These regions have limited health resources. Regimens designed to prevent opportunistic infections that prolong and improve the quality of life of **HIV**-infected persons include **trimethoprim-sulfamethoxazole** to prevent *Pneumocystis carinii* pneumonia, **toxoplasmosis**, and bacterial infections; isoniazid to prevent tuberculosis; and 23-valent pneumococcal vaccine to *Streptococcus pneumonia pneumonia*. Scientists need to conduct research to identify the spectrum of opportunistic infections and the efficacy of different **prevention** measures in resource-poor countries. Health officials need to develop a minimum standard of care for **HIV**-infected patients. Since **HIV/AIDS** continues to grow in developing countries, scientists and health providers should pay as much attention to **HIV/AIDS** as to other tropical diseases.



[full text](#)

4/41 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Haberkorn A

TI: Chemotherapy of human and animal coccidiosis: state and perspectives.

SO: Parasitology research; VOL: 82 (3); p. 193-9 /1996/

AB: The state and perspectives for chemotherapy of cyst-forming and non-cyst-forming coccidia in humans and animals are summarized. In **toxoplasmosis** the therapeutic care of transplacental infections, which have gone out of control because of

immunodeficiency, is in the forefront of attempts at improvement. Predominant drugs in use are pyrimethamine combined with a sulfonamide or with clindamycin, or **trimethoprim plus sulfamethoxazole**. For reasons of tolerability in human immunodeficiency virus (**HIV**)-infected patients, after 3 months of therapy a maintenance treatment on 2 days a week has recently given very positive results. In cats, monensin and toltrazuril are effective against the intestinal developmental stages of *Toxoplasma gondii*, the later drug affecting to a reasonable extent the extraintestinal stages as well. Attempts to treat neosporosis and sarcocystosis remain in the initial stages. The same is true for cryptosporidiosis in humans and animals. A number of highly effective drugs are available for **prophylaxis** of poultry coccidiosis. Increasing problems with resistance have led to new treatment schemes such as shuttle and rotation programs. In addition to a new polyether, semduramycin, a benzeneacetonitrile derivative (diclazuril) has been developed in recent years. After three decades a new drug (toltrazuril), a symmetrical triazinone derivative, has brought improvements for therapy and/or metaphylaxis in coccidiosis of poultry and mammals. The increasing possibilities for vaccination may result in new aspects for the use of chemotherapeutics, i.e., new combinations and/or shuttle or rotation programs.



4/42 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Moore RD; Chaisson RE

TI: Natural history of opportunistic disease in an **HIV**-infected urban clinical cohort.

SO: Annals of internal medicine; VOL: 124 (7); p. 633-42 /19960401/

AB: **OBJECTIVE:** To determine the effect of contemporary clinical care on the natural history of opportunistic disease in an urban population infected with human immunodeficiency virus (**HIV**).
METHODS (SETTING): Urban university **HIV** clinic.
METHODS (DESIGN): Retrospective and prospective observational study.
METHODS (PATIENTS): 1246 **HIV**-infected patients with CD4+ counts of 300 cells/mm³ or less.
METHODS (MEASUREMENTS): Incidence rates and Kaplan-Meier estimates of the probability of developing opportunistic disease with time, distribution of the CD4+ counts at which opportunistic disease develops, survival after the development of opportunistic disease, and the association between preventive drug therapies and the occurrence of opportunistic infection.
RESULTS: The most common opportunistic disease was *Candida* esophagitis, which had an incidence of 13.3 events per 100 person-years and a 3-year Kaplan-Meier probability of 0.30. *Pneumocystis carinii* pneumonia, *Mycobacterium avium* complex bacteremia, cytomegalovirus, and the acquired immunodeficiency syndrome dementia complex

occurred at rates of 5 to 9 events per 100 person-years and 3-year Kaplan-Meier probabilities of 0.15 to 0.22. **Toxoplasmosis**, cryptococcal meningitis, herpes zoster, the wasting syndrome, and Kaposi sarcoma occurred at rates of about 2 to 4 events per 100 person-years and with 3-year Kaplan-Meier probabilities of 0.05 to 0.10. Non-Hodgkin lymphoma, M. tuberculosis infection, progressive multifocal leukoencephalopathy, and cryptosporidiosis were the least common disorders, with an incidence of about 1 to 2 events per 100 person-years and a 3-year Kaplan-Meier probability less than 0.05. Only the incidences of cryptococcal meningitis, secondary P. carinii pneumonia, and herpes zoster decreased ($P < 0.05$) between 1989-1992 and 1993-1995. Fluconazole use was associated with a decreased relative rate of 0.49 ($P = 0.06$) for cryptococcal meningitis and a decreased relative rate of 0.61 ($P = 0.005$) for esophageal candidiasis. Rifabutin use was associated with a decreased relative rate of 0.37 ($P = 0.002$) for M. avium complex bacteremia, and **trimethoprim-sulfamethoxazole** use was associated with decreased relative rates of 0.33 ($P = 0.02$) for secondary P. carinii pneumonia and 0.55 ($P = 0.08$) for primary P. carinii pneumonia. Candidiasis, herpes zoster, and M. tuberculosis infection first occurred at a median CD4+ count greater than 100 cells/mm³, but all other opportunistic diseases first occurred at a median CD4+ count less than 50 cells/mm³. Median survival after diagnosis varied from 35 days for non-Hodgkin's lymphoma to 680 days for herpes zoster.

CONCLUSIONS: In the patients studied, the incidences of secondary P. carinii pneumonia, cryptococcal meningitis, and herpes zoster have declined in the past 5 years. The incidences of primary P. carinii pneumonia and Kaposi sarcoma appear to be declining compared with historical estimates. However, although these and other opportunistic diseases continue to be relatively frequent complications of **HIV** infection, they are first occurring at more advanced immunosuppression than in the past. Continued efforts are needed to develop effective strategies for preventing opportunistic disease in very advanced **HIV** infection.



[full text](#)

4/43 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Ioannidis JP; Cappelleri JC; Skolnik PR; Lau J; Sacks HS

TI: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of Pneumocystis carinii prophylactic regimens.

SO: Archives of internal medicine; VOL: 156 (2); p. 177-88 /19960122/

AB: **BACKGROUND:** Finding the optimal strategy for Pneumocystis carinii **prophylaxis** in patients with human immunodeficiency virus infection can be problematic. Several prophylactic regimens are available, but their relative efficacy and tolerance are not well understood.

METHODS: A meta-analysis overviewed 35 randomized trials comparing different

regimens for *P. carinii* **prophylaxis** directly or with placebo. Analyses were based on intention-to-treat. On-treatment data were also analyzed when available.

RESULTS: Regardless of dose, **sulfamethoxazole-trimethoprim** was almost universally effective for patients who tolerated it. The risk of discontinuing **sulfamethoxazole-trimethoprim** because of side effects decreased by 43% (95% confidence interval, 30% to 54%) if one double-strength tablet was given three times a week instead of daily. For dapsone, among 100 patients given 100 mg daily instead of twice a week for 1 year (primary **prophylaxis**), seven fewer patients would develop *P. carinii* pneumonia, but 17 more would have significant toxic reactions. Aerosolized pentamidine was well tolerated regardless of the dose used. **Prophylaxis** failures might be halved if the dose of aerosolized pentamidine were doubled. Compared with aerosolized pentamidine, oral regimens prevented 73% (95% confidence interval, 57% to 82%) of **toxoplasmosis** events by on-treatment analysis, but only 33% (95% confidence interval, 12% to 50%) by intention-to-treat. No significant difference in mortality was demonstrated between different regimens.

CONCLUSIONS: **Sulfamethoxazole-trimethoprim** is the superior regimen, and low doses could improve tolerance without losing effectiveness for primary **prophylaxis**. Low doses of dapsone reduce toxic effects, but at the expense of some loss of efficacy. There are few data on the use of low-dose regimens for secondary **prophylaxis**. High doses of aerosolized pentamidine may improve the efficacy of this regimen. Aerosolized pentamidine is inadequate for **prevention** of **toxoplasmosis**, and strategies that improve the tolerance of oral regimens may increase effectiveness in preventing **toxoplasmosis**.



[full text](#)

4/44 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Monforte AD; Mainini F; Bini T; Moscatelli GC; Antinori S; Formenti T; Testa L; Mena M; Moroni M

TI: Impact of primary **prophylaxis** for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in a cohort of 1000 patients with **AIDS**.

SO: Journal of chemotherapy (Florence, Italy); VOL: 7 Suppl 4; p. 184-6 /199511/



[full text](#)

4/45 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Antinori A; Murri R; Ammassari A; De Luca A; Linzalone A; Cingolani A; Damiano F; Maiuro G; Vecchiet J; Scoppettuolo G

TI: Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapsone-pyrimethamine for primary **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis.

SO: AIDS (London, England); VOL: 9 (12); p. 1343-50 /199512/

AB: OBJECTIVE: To investigate the efficacy and safety of three regimens for primary **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) and toxoplasmic encephalitis (TE) and to evaluate their effect on survival in patients with **HIV** infection.
METHODS (DESIGN): Randomized, open label, prospective trial.
METHODS (SETTING): A single Infectious Diseases Department in Italy.
METHODS (PATIENTS): **HIV**-infected patients (n = 197) with a CD4 count < 200 x 10⁶/l and without previous PCP or TE.
METHODS (INTERVENTIONS): Patients were randomly assigned to receive (1) aerosolized pentamidine (AP; 300 mg monthly), (2) cotrimoxazole (CTX; 160 mg **trimethoprim** and 800 mg **sulfamethoxazole** every other day), or (3) dapsone-pyrimethamine (DP; 100 mg weekly dapsone and 25 mg biweekly pyrimethamine).
METHODS (MAIN OUTCOME MEASURES): PCP, TE, death, and drug-limiting toxicity. Considering difference in PCP occurrence the trial was interrupted on June 1992. Observation was prolonged until June 1994 for TE and survival.
RESULTS: Intention-to-treat analysis yielded PCP rates of 10.2 per 100 person-years in the AP, 2.0 in the CTX, and 32.1 in the DP group [adjusted relative risk of DP versus CTX: 17.5; 95% confidence interval (CI), 2.2-139.6; P = 0.007]. TE rates in patients with positive *Toxoplasma* serology were 25.6 per 100 person-years in the AP, 8.9 in the CTX and 9.4 in the DP group. In 'on treatment' analysis, no episode of TE developed in the DP group, and rates were 34.7 per 100 person-years in the AP and 2.5 in the CTX group (AP versus CTX: P = 0.01; AP versus DP: P = 0.004). The adjusted risk of mortality for the DP group was 2.8 times that of the CTX group in the first part of the study (95% CI, 1.1-7.3; P = 0.037), and 1.8 times (95% CI, 1.1-2.9; P = 0.02) in the prolonged follow-up. No significant difference in the occurrence of serious adverse reactions was observed between the three treatment groups.
CONCLUSIONS: Intermittent CTX was more effective than low-dose DP and showed a slight but not significant advantage on AP for primary PCP **prophylaxis**. DP was associated with a shorter survival. Both CTX and DP resulted in a significant reduction in the risk of TE.



[full text](#)

4/46 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Nielsen TL; Jensen BN; Nelsing S; Mathiesen LR; Skinhøj P; Nielsen JO

TI: Randomized study of **sulfamethoxazole-trimethoprim** versus aerosolized pentamidine for secondary **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with **AIDS**.

SO: Scandinavian journal of infectious diseases; VOL: 27 (3); p. 217-20 /1995/

AB: In a prospective, randomized open-label trial, the efficacy of **sulfamethoxazole-trimethoprim** (SMX-TMP) 400/80 mg b.i.d. was compared with the efficacy of aerosolized pentamidine (AP) 60 mg every 2nd week as secondary **prophylaxis** (SP) against recurrence of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in **AIDS** patients. 94 patients participated in the study, 47 in each group. The patients were observed for a mean period of 17.2 months. PCP recurred in the AP group in 8 cases, while 1 relapse occurred in the SMX-TMP group. The one-year cumulative relapse rate was 9.0% (95% CI 0-19%) in the AP group compared with 2.4% (95% CI 0-8%) in the SMX-TMP group ($p < 0.05$). The odds ratio was 4.2 (95% CI 0.5-39.8) in favour of SMX-TMP. Furthermore, we found a tendency towards a protective effect against **toxoplasmosis** in the SMX-TMP group, though there was no difference in survival between the two groups. There was no statistical difference in frequency of crossover from one therapy form to the other. Based on these data we recommend SMX-TMP for secondary PCP **prophylaxis**.



[full text](#)

4/47 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Behbahani R; Moshfeghi M; Baxter JD

TI: Therapeutic approaches for **AIDS**-related **toxoplasmosis**.

SO: The Annals of pharmacotherapy; VOL: 29 (7-8); p. 760-8 /1995 Jul-Aug/

AB: **OBJECTIVE:** To summarize current knowledge of **prophylaxis** and treatment of **AIDS**-related **toxoplasmosis**.
METHODS (DATA SOURCES): A MEDLINE search (1985-1994) was used to identify pertinent literature, including reviews.
METHODS (STUDY SELECTION AND DATA EXTRACTION): All articles were considered for possible inclusion in the review. Pertinent information, as judged by the authors, was selected for discussion.
RESULTS (DATA SYNTHESIS): **Trimethoprim/sulfamethoxazole** (TMP/SMX) appears to be useful for **prophylaxis** against **toxoplasmosis** in patients with **AIDS**. The most effective TMP/SMX dose for **prevention** of **toxoplasmosis** needs to be determined. Dapsone in combination with pyrimethamine therapy may be an effective alternative for **toxoplasmosis prophylaxis**. The most effective regimen for the treatment of **AIDS**-related **toxoplasmosis** is the combination therapy of pyrimethamine/**sulfadiazine**. In patients who cannot tolerate **sulfadiazine** therapy because of adverse effects or allergy, pyrimethamine with clindamycin therapy may be considered as a second-line alternative. Lifelong suppressive therapy is required after either treatment regimen to prevent relapse. Other newer agents such as azithromycin, clarithromycin, atovaquone, or timetrexate-leucovorin need further studies to confirm their true effectiveness in the

treatment of **toxoplasmosis**.

CONCLUSIONS: TMP/SMX remains a useful agent in **prophylaxis** against **toxoplasmosis**.
Pyrimethamine/**sulfadiazine** is the most effective combination in the treatment of acute **toxoplasmosis**.



[full text](#)

4/48 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Greenberg AE; Lucas S; Tossou O; Coulibaly IM; Coulibaly D; Kassim S; Ackah A; De Cock KM

TI: Autopsy-proven causes of death in **HIV**-infected patients treated for tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire.

SO: AIDS (London, England); VOL: 9 (11); p. 1251-4 /199511/

AB: OBJECTIVE: To determine autopsy-proven causes of death in **HIV**-infected patients treated for tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire.
METHODS: A computerized listing of 9523 patients diagnosed with tuberculosis and tested for **HIV** infection at Abidjan's two large tuberculosis treatment centers from July 1989 to December 1991 was matched against a listing of 496 patients who were autopsied in Abidjan's largest public hospital in 1991-1992.
RESULTS: Fifteen matching patients were identified including 11 adults with smear-positive pulmonary tuberculosis, three adults with extrapulmonary tuberculosis, and one child with smear-negative pulmonary tuberculosis. The autopsy-proven causes of death among the adults were tuberculosis (n = 4), bacterial infections (n = 3), cerebral **toxoplasmosis** (n = 2), pulmonary nocardiosis (n = 2), Pneumocystis carinii pneumonia (n = 1), atypical mycobacteriosis (n = 1), and wasting syndrome (n = 1). Tuberculosis was the primary cause of death in two of five smear-positive patients who had not completed therapy, in none of the six patients with smear-positive disease who had completed therapy, and in two of the three patients with extrapulmonary tuberculosis.
CONCLUSIONS: Chemoprophylaxis with **trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMX) might have provided benefit to eight (57%) of the 14 adults in this series who died either of bacterial infections, **toxoplasmosis**, nocardiosis, or pneumocystosis. Prospective studies are required to elucidate further the causes of increased mortality, and to evaluate the benefits of TMP-SMX **prophylaxis** in **HIV**-infected African patients with tuberculosis.



[full text](#)

4/49 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Renold C; wintsch J; Filthuth I; Wunderli W; Lew D; Hirschel B

TI: Pneumonia and respiratory distress syndrome during primary infection with *Toxoplasma gondii*.

SO: Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; VOL: 21 (3); p. 690-1 /199509/



[full text](#)

4/50 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Zylberberg H; Robert F; Le Gal FA; Dupouy-Camet J; Zylberberg L; Viard JP

TI: Prolonged isolated fever due to attenuated extracerebral **toxoplasmosis** in patients infected with human immunodeficiency virus who are receiving **trimethoprim-sulfamethoxazole** as **prophylaxis**.

SO: Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; VOL: 21 (3); p. 680-1 /199509/

AB: We report two cases of prolonged fever in deeply immunocompromised patients with **AIDS** who had been receiving **trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMZ) as primary **prophylaxis** for several months. Investigations of the cause of fever yielded normal or negative findings except that the polymerase chain reaction (PCR) for *Toxoplasma gondii* in the blood was positive in both cases, and PCR of the bronchoalveolar lavage fluid was positive in one case. After a few days of treatment with pyrimethamine plus clindamycin, the two patients became afebrile and the *T. gondii* PCR became negative. The patients probably had disseminated **toxoplasmosis** attenuated by TMP-SMZ. PCR examination of blood for evidence of *T. gondii* genome may be useful in screening for causes of unexplained fever in patients with **AIDS**, even those who receive **prophylaxis** with TMP-SMZ.



[full text](#)

4/51 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Richards FO Jr; Kovacs JA; Luft BJ

TI: Preventing toxoplasmic encephalitis in persons infected with human immunodeficiency virus.

SO: Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; VOL: 21 Suppl 1; p. S49-56 /199508/

AB: Toxoplasmic encephalitis (TE) is the second most common **AIDS**-related opportunistic infection of the CNS. It occurs in 10%-50% of patients with **AIDS** who are seropositive for antibodies to *Toxoplasma gondii* and have CD4+ T lymphocyte counts of < 100/mm³. Primary toxoplasmic infection usually is acquired by ingestion of *T. gondii* oocysts from soil contaminated by cat feces or by ingestion of tissue cysts present in undercooked red meats. In patients with **AIDS**, TE probably results from the reactivation of *Toxoplasma* tissue cysts that remained latent after the primary infection. Detection of IgG antibodies to *Toxoplasma* indicates prior infection and the possible presence of tissue cysts and, thus, risk for developing TE. A regimen of **trimethoprim-sulfamethoxazole** or dapsone plus pyrimethamine with leucovorin is recommended for persons infected with the human immunodeficiency virus (**HIV**) and who are seropositive for IgG to *Toxoplasma* after their CD4+ T lymphocyte counts fall to < 100/mm³. **HIV**-infected persons who are seronegative for IgG to *Toxoplasma* should be counseled to protect themselves from primary toxoplasmic infection by eating only well-cooked meats and washing their hands after outdoor activities involving soil contact; if they have a cat, they should feed it only commercial or well-cooked foods, keep it indoors, and make sure that the litter box is changed daily. **HIV**-infected persons who are *Toxoplasma* seropositive may also be advised about these preventive behavioral practices.



[full text](#)

4/52 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Cheng B

TI: Preventing opportunistic infections.

SO: PI perspective (no 16); p. 14-5 /199505/

AB: As more drugs are approved for the **prevention** of opportunistic infections, concerns regarding the benefits and potential risks of these therapies are arising. A synopsis of the data for **prophylaxis** against opportunistic infections is provided for the following: *Pneumocystis carinii* pneumonia, fungal infections, *Mycobacterium avium* complex, cytomegalovirus infections, and **toxoplasmosis**. General precautions in using preventive medications for people with fewer than 100 CD4 plus cells are highlighted.



[full text](#)

4/53 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Bissuel F; Cotte L; Crapanne JB; Rougier P; Schlienger I; Trepo C

TI: **Trimethoprim**-sulphamethoxazole rechallenge in 20 previously allergic **HIV**-infected patients after homeopathic.

SO: AIDS (London, England); VOL: 9 (4); p. 407-8 /199504/



[full text](#)

4/54 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Schneider MM; Nielsen TL; Nelsing S; Hoepelman AI; Eeftinck Schattenkerk JK; van der Graaf Y; Kolsters AF; Borleffs JC

TI: Efficacy and toxicity of two doses of **trimethoprim-sulfamethoxazole** as primary **prophylaxis** against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. Dutch **AIDS** Treatment Group.

SO: The Journal of infectious diseases; VOL: 171 (6); p. 1632-6 /199506/

AB: The efficacy and toxicity of **trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMZ) as primary **prophylaxis** against *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) for patients with human immunodeficiency virus (**HIV**) infection was assessed by comparing the effects of two dosages (480 or 960 mg once a day) of the drug. The multicenter trial involved 260 **HIV**-infected patients with CD4 cell counts < 0.2 x 10⁹/L and no history of PCP. Patients were randomly assigned to the treatment groups. After a median follow-up of 376 days (range, 1-1219), none of the patients developed PCP. Most adverse reactions that required discontinuation were seen within the first month of TMP-SMZ use and were seen more frequently and earlier in the 960-mg group (hazard ratio, 1.4; 95% confidence interval, 0.95-2.02; P = .007). For patients with **HIV** infection, 480 mg of TMP-SMZ is as efficacious as but less toxic than 960 mg of the drug for primary **prophylaxis** against PCP.



[full text](#)

4/55 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Podzamczar D; Salazar A; Jiménez J; Consiglio E; Santín M; Casanova A; Rufí G; Gudíol F

TI: Intermittent **trimethoprim-sulfamethoxazole** compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary **prophylaxis** of *Pneumocystis pneumonia* and **toxoplasmosis** in patients infected with **HIV**.

SO: Annals of internal medicine; VOL: 122 (10); p. 755-61 /19950515/

AB: OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of two oral, intermittent drug regimens for the simultaneous primary **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia and **toxoplasmosis** in patients with **HIV** infection.

METHODS (DESIGN): Nonblinded randomized study: Patients received either 1) **trimethoprim-sulfamethoxazole** (160 mg-800 mg orally twice a day on a thrice weekly regimen) or 2) 100 mg of dapsone plus 50 mg of pyrimethamine orally twice weekly.

METHODS (SETTING): University teaching hospital in Barcelona.

METHODS (PATIENTS): 230 patients infected with **HIV** who had CD4 cell counts of less than 200 x 10(6)/L and who had not previously had *P. carinii* pneumonia or **toxoplasmosis**.

METHODS (MEASUREMENTS): Clinical and biological evaluations; adverse reactions; and end points of *P. carinii* pneumonia, **toxoplasmosis**, and death.

RESULTS: After a median follow-up of 430 days, 6 (6.3%) of 96 evaluable patients receiving dapsone-pyrimethamine and 0 of 104 evaluable patients receiving **trimethoprim-sulfamethoxazole** developed *P. carinii* pneumonia (P < 0.0001). The cumulative rates of *P. carinii* pneumonia at 12 and 24 months were 0% and 0% for patients receiving **trimethoprim-sulfamethoxazole** and 4% and 11% for patients receiving dapsone-pyrimethamine (Mantel-Cox, P = 0.014). However, only one episode of *P. carinii* pneumonia developed while patients were taking these drugs. No differences were observed for **toxoplasmosis** (one episode in the **trimethoprim-sulfamethoxazole** arm and two in the dapsone-pyrimethamine arm), with cumulative rates at 12 and 24 months of 0% and 4% for the **trimethoprim-sulfamethoxazole** arm and 2% and 7% for the dapsone-pyrimethamine arm (P = 0.65). Similar mortality rates were observed during follow-up (P = 0.85). Nineteen patients (9.5%) discontinued therapy with the drugs because of adverse effects: Ten were in the **trimethoprim-sulfamethoxazole** arm and 9 were in the dapsone-pyrimethamine arm (P = 0.95).

CONCLUSIONS: Thrice-weekly **trimethoprim-sulfamethoxazole** is an effective and well-tolerated regimen for the simultaneous primary **prophylaxis** of *P. carinii* pneumonia and **toxoplasmosis** in patients infected with **HIV**. Twice-weekly dapsone-pyrimethamine appears to be a safe and effective alternative.

 [full text](#)

4/56 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Bozzette SA; Finkelstein DM; Spector SA; Frame P; Powderly WG; He W; Phillips L; Craven D; van der Horst C; Feinberg J

TI: A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID **AIDS** Clinical Trials Group.

SO: The New England journal of medicine; VOL: 332 (11); p. 693-9 /19950316/

AB: BACKGROUND: We evaluated the effectiveness of three treatment strategies for the **prevention** of a first episode of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients infected with the human immunodeficiency virus (**HIV**).

METHODS: In an open-label trial, 843 patients with **HIV** infection and fewer than 200 CD4+ cells per cubic millimeter received zidovudine plus one of three randomly assigned prophylactic agents, beginning with **trimethoprim-sulfamethoxazole**, dapsone, or aerosolized pentamidine and followed by a defined sequence of other drugs to be used in cases of intolerance.

RESULTS: The estimated 36-month cumulative risks of *P. carinii* pneumonia were 18 percent, 17 percent, and 21 percent in the **trimethoprim-sulfamethoxazole**, dapsone, and aerosolized-pentamidine groups, respectively ($P = 0.22$). The difference in risk among treatment strategies was negligible in patients entering the study with 100 or more CD4+ lymphocytes per cubic millimeter. In those entering with fewer than 100 CD4+ cells per cubic millimeter, the risk was 33 percent with aerosolized pentamidine, as compared with 19 percent with **trimethoprim-sulfamethoxazole** and 22 percent with dapsone ($P = 0.04$). The lowest failure rates occurred in patients receiving **trimethoprim-sulfamethoxazole**, and failures were more common with 50 mg of dapsone than with 100 mg. **Toxoplasmosis** developed in less than 3 percent of patients. Of the patients assigned to the two systemic therapies, only 23 percent were receiving their assigned drug and dose when they completed the study. The median survival was approximately 39 months in all three groups, and the mortality attributable to *P. carinii* pneumonia was only 1 percent.

CONCLUSIONS: In patients with advanced **HIV** infection, the three treatment strategies we examined have similar effectiveness in preventing *P. carinii* pneumonia. Strategies that start with **trimethoprim-sulfamethoxazole** or with high-dose dapsone, rather than aerosolized pentamidine, are superior in patients with fewer than 100 CD4+ lymphocytes per cubic millimeter.

 [full text](#)

4/57 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Georgiev VS

TI: Management of **toxoplasmosis**.

SO: Drugs; VOL: 48 (2); p. 179-88 /199408/

AB: *Toxoplasma gondii*, an intracellular coccidian protozoan, is the causative agent of **toxoplasmosis**, a widespread infection affecting various birds and mammals including humans. In immunocompetent hosts, the infection is usually asymptomatic and benign. **Toxoplasmosis** is either congenital or acquired. In general, prenatal therapy of congenital **toxoplasmosis** is beneficial in reducing the frequency of infant infection. Therapies are based primarily on spiramycin because of the relative lack of toxicity and

high concentrations achieved in the placenta. Clindamycin is the standard drug for chemoprophylaxis in newborn infants, and is directed at preventing the occurrence of retinochoroiditis as a late sequel to congenital infection. The standard treatment for acquired **toxoplasmosis** in both immunocompetent and immunodeficient patients is the synergistic combination of pyrimethamine and sulphonamides. Toxoplasmic encephalitis is the most common manifestation of acquired **toxoplasmosis** in immunocompromised patients and if not treated is fatal. However, because of toxicity, the therapeutic efficacy of pyrimethamine-sulphonamide combinations may be seriously limited in immunodeficient patients. A number of novel and less toxic agents are being currently studied in clinical settings, including macrolide antibiotics (clindamycin, clarithromycin and azithromycin) and atovaquone, as well as some older anti-infective drugs such as cotrimoxazole (**trimethoprim/sulfamethoxazole**). Maintenance or prophylactic therapy is essential in many patients with acquired immunodeficiency syndrome (**AIDS**) where **toxoplasmosis** is most often the result of a pre-existent latent infection.



[full text](#)

4/58 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Tocchetti A; Tambini R; Allegro A; Longoni E; Rinaldi E
TI: Four different regimens for **prevention** of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in **HIV**-infected patients.
SO: AIDS (London, England); VOL: 8 (2); p. 272-4 /199402/



[full text](#)

4/59 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Oksenhendler E; Charreau I; Tournerie C; Azihary M; Carbon C; Aboulker JP
TI: Toxoplasma gondii infection in advanced **HIV** infection.
SO: AIDS (London, England); VOL: 8 (4); p. 483-7 /199404/
AB: OBJECTIVE: To study Toxoplasma encephalitis (TE) in advanced **HIV** infection, including predictive factors, possible prophylactic regimens and impact on survival.
METHODS (DESIGN): Epidemiological analysis of data collected prospectively during the Alpha study, a double-blind, randomized clinical trial, comparing two doses of dideoxyinosine in patients with advanced **HIV** disease.
METHODS (PATIENTS): First episode of TE occurred in 75 out of 499 patients participating in the trial.

METHODS: Kaplan-Meier estimates and semi-parametric Cox's model were used.

RESULTS: A low CD4 cell count and a positive Toxoplasma serology were strongly predictive of the occurrence of TE. In patients with CD4 counts $< 100 \times 10^6/l$ and a positive Toxoplasma serology at entry to the study, the 12-month TE incidence was 25.4%. Patients who were receiving at entry any of the following potentially antitoxoplasmic drugs: **trimethoprim-sulphamethoxazole**, pyrimethamine, dapsone, pyrimethamine-sulphadoxine or sulphadiazine, had a lower TE incidence than those who were not; 6.2 versus 18.8%, respectively ($P < 0.001$). The rate of survival 12 months after TE was 29.6%. Even after adjusting the major prognostic covariates, TE was predictive of death ($P < 0.001$; relative risk, 1.8).

CONCLUSIONS: The high **HIV** incidence, morbidity and mortality in high-prevalence areas suggests that primary **prophylaxis** should be given in patients at high risk for toxoplasmic reactivation.



4/60 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Gallant JE; Moore RD; Chaisson RE

TI: **Prophylaxis** for opportunistic infections in patients with **HIV** infection.

SO: Annals of internal medicine; VOL: 120 (11); p. 932-44 /19940601/

AB: **OBJECTIVE:** To review the efficacy of chemoprophylaxis for opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus (**HIV**).

METHODS (DATA SOURCES): English-language articles on the **prevention** of **HIV**-related opportunistic infections were identified through MEDLINE (1985 to 1993) and through review of abstracts presented at the International Conferences on **AIDS**, the Interscience Conferences on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, and the National Conference on Human Retroviruses and Related Diseases.

METHODS (STUDY SELECTION): Importance was assigned in descending order to controlled clinical trials, uncontrolled trials and retrospective studies, and prospective observational studies.

RESULTS (DATA SYNTHESIS): Persons infected with **HIV** who are at risk for Pneumocystis carinii pneumonia should receive **prophylaxis**, preferably with **trimethoprim-sulfamethoxazole**. Alternative agents are aerosolized pentamidine, dapsone, and dapsone-pyrimethamine. Patients who are seropositive for Toxoplasma gondii may benefit from primary **prophylaxis** against **toxoplasmosis** using **trimethoprim-sulfamethoxazole** or dapsone-pyrimethamine. Life-long secondary **prophylaxis** is indicated for all patients previously treated for toxoplasmic encephalitis. Long-term suppressive therapy is required for all patients with cryptococcal meningitis and histoplasmosis, and many patients with recurrent mucosal candidiasis also benefit from long-term suppression. The role of primary **prophylaxis** of fungal infections, however, is

uncertain. Rifabutin has been approved to prevent disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex and is indicated for all patients with CD4 counts less than 100/mm³. Chemoprophylaxis with isoniazid for 12 months is indicated in all patients infected with **HIV** who have or are at high risk for *M. tuberculosis* infection. No effective primary prophylactic agent is available for cytomegalovirus disease, although several investigational drugs are being studied. Acyclovir is effective in decreasing recurrences of herpes simplex virus infection. The incidence of common bacterial infections is decreased by **trimethoprim-sulfamethoxazole**. Pneumococcal polysaccharide vaccine is recommended for adult patients infected with **HIV**, and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine is recommended for children infected with **HIV**.

CONCLUSIONS: A growing number of infections related to the acquired immunodeficiency syndrome are preventable with currently available agents. Issues of drug interactions, toxicity, and cost-effectiveness will become increasingly important in the management of patients with advanced **HIV** disease.



[full text](#)

4/61 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

- AU:** May T; Beuscart C; Reynes J; Marchou B; Leclercq P; Borsa Lebas F; Saba J; Micoud M; Mouton Y; Canton P
- TI:** **Trimethoprim-sulfamethoxazole** versus aerosolized pentamidine for primary **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a prospective, randomized, controlled clinical trial. LFPMI Study Group. Ligue Française de Prévention des Maladies Infectieuses.
- SO:** Journal of acquired immune deficiency syndromes; VOL: 7 (5); p. 457-62 /199405/
- AB:** The objective was to compare the efficacy and tolerance of monthly aerosolized pentamidine versus **trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMX) to prevent the first episode of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in human immunodeficiency virus (**HIV**)-infected patients. In an open, prospective, randomized multicentric clinical trial, **HIV**-infected patients (n = 214) with CD4 cell counts < 200/mm³ or 20% without a history of PCP or cerebral **toxoplasmosis** were randomized to receive for at least 2 years aerosolized pentamidine (300 mg monthly) or low-dose daily TMP-SMX (400-80 mg). The mean follow-up was 578 days. The two groups (except for gender) were homogeneous for age, risk group for **HIV** infection, initial CD4+ lymphocyte count, and mean follow-up. The PCP rate per year of observation using an intent-to-treat analysis was 3.1% and 1.3% in the groups treated with pentamidine and TMP-SMX, respectively (p > 0.05). Moderate or severe clinical and biological side effects were observed in five patients on pentamidine and 33 on TMP-SMX (p < 0.05). Nineteen episodes of cerebral **toxoplasmosis** were diagnosed during the study. The analysis showed no significant

difference in time of development of **toxoplasmosis**, but only one patient was actually treated with TMP-SMX. Survival was not significantly different in the two groups. Low-dose daily TMP-SMX or monthly aerosolized pentamidine effectively prevented a first episode of PCP in **HIV**-infected patients, but aerosolized pentamidine was better tolerated. However, TMP-SMX is less costly and should have a preventive effect for **toxoplasmosis**.



[full text](#)

4/62 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Jacobson MA; Besch CL; Child C; Hafner R; Matts JP; Muth K; Wentworth DN; Neaton JD; Abrams D; Rimland D; et al

TI: Primary **prophylaxis** with pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis in patients with advanced human immunodeficiency virus disease: results of a randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on **AIDS**.

SO: The Journal of infectious diseases; VOL: 169 (2); p. 384-94 /199402/

AB: Pyrimethamine, 25 mg thrice weekly, was evaluated as primary **prophylaxis** for toxoplasmic encephalitis (TE) in a double-blind, randomized clinical trial in patients with human immunodeficiency virus (**HIV**) disease, absolute CD4 lymphocyte count of < 200/microL (or prior **AIDS**-defining opportunistic infection), and the presence of serum IgG to *Toxoplasma gondii*. Leucovorin was coadministered only for hematologic toxicity. There was a significantly higher death rate among patients receiving pyrimethamine (relative risk [RR], 2.5; 95% confidence interval [CI], 1.3-4.8; P = .006), even after adjusting for factors predictive of survival. The TE event rate was low in both treatment groups (not significant). Only 1 of 218 patients taking **trimethoprim-sulfamethoxazole** but 7 of 117 taking aerosolized pentamidine for **prophylaxis** against *Pneumocystis carinii* pneumonia developed TE (adjusted RR for the **trimethoprim-sulfamethoxazole** group, 0.16; 95% CI, 0.01-1.79; P = .14). Thus, for **HIV**-infected patients receiving **trimethoprim-sulfamethoxazole**, additional **prophylaxis** for TE appears unnecessary.



[full text](#)

4/63 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Anastasi JK; Rivera J

TI: Understanding prophylactic therapy for **HIV** infections.

SO: The American journal of nursing; VOL: 94 (2); p. 36-41; quiz 42 /199402/



[full text](#)

4/64 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Haile LG; Flaherty JF

TI: Atovaquone: a review.

SO: The Annals of pharmacotherapy; VOL: 27 (12); p. 1488-94 /199312/

AB: OBJECTIVE: To review the chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy, and safety of atovaquone.
METHODS (DATA IDENTIFICATION): An English-language literature search using MEDLINE (1984-1993), programs and abstracts of the 30th, 31st, and 32nd Interscience Conferences on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, program and abstracts of the VIII International Conference on **AIDS**, and unpublished information from Burroughs Wellcome, the manufacturer of atovaquone.
METHODS (STUDY SELECTION): All available pharmacokinetic and clinical trials were reviewed.
METHODS (DATA EXTRACTION): Study quality was assessed by a critical appraisal of study design and methods. Pharmacokinetic studies were evaluated for sampling, methods used to determine pharmacokinetic properties, and the presence of concentration-response and concentration-toxicity relationships. Clinical trials were assessed primarily for comparative efficacy and toxicity.
RESULTS: Atovaquone is a novel hydroxynaphthoquinone with potent activity against *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii*. Its pharmacokinetic properties are characterized by relatively poor bioavailability, excretion almost exclusively through the feces, lack of hepatic metabolism and urinary excretion, low steady-state plasma concentrations, high protein binding, and a long elimination half-life (50-70 h). Results from comparative clinical trials in **AIDS** patients with mild-to-moderate *P. carinii* pneumonia (PCP) reveal similar overall treatment success rates for atovaquone, **trimethoprim/sulfamethoxazole** (TMP/SMX), and pentamidine. Treatment failure because of lack of therapeutic response was significantly greater in patients who received atovaquone compared with those treated with TMP/SMX ($p = 0.002$). More atovaquone-patients experienced treatment failure compared with their pentamidine-treated counterparts, although statistical significance was not achieved. Treatment failure secondary to drug toxicity was significantly higher in the TMP/SMX- and pentamidine-treated patients ($p < \text{or} = 0.01$). Atovaquone has not been studied for PCP **prophylaxis**. Limited data exist on the use of atovaquone for toxoplasmic encephalitis (TE); however, results from an open trial reveal that the drug may be useful in treating this disorder. To date, atovaquone has been well tolerated by most patients administered the drug. The most common adverse effects include maculopapular rash,

gastrointestinal disturbances, and fever. Atovaquone is considerably more costly than other oral agents used to treat PCP.

CONCLUSIONS: Atovaquone appears to be better tolerated but less effective than TMP/SMX and pentamidine in the treatment of mild-to-moderate PCP. There is not enough information available on the use of atovaquone for PCP **prophylaxis** or the treatment of TE to definitively describe its efficacy. Comparative clinical trials are needed to assess its role in this clinical setting.



4/65 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Podzamczar D; Santín M; Jimenez J; Casanova A; Bolao F; Gudiol GR

TI: Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary **prevention** of *Pneumocystis carinii* pneumonia in **HIV**-infected patients.

SO: AIDS (London, England); VOL: 7 (4); p. 501-6 /199304/

AB: **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of two intermittent regimens for the simultaneous primary **prevention** of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) and **toxoplasmosis** in **HIV**-infected patients.
METHODS (DESIGN): Prospective randomized open trial.
METHODS (SETTING): **HIV** outpatient clinic of an Infectious Disease Service and a 1000-bed university teaching hospital.
METHODS (PATIENTS): A total of 166 **HIV**-infected patients with a CD4 cell count < 200 x 10(6)/l or a CD4 percentage < 20%, without previous PCP or **toxoplasmosis**.
METHODS (INTERVENTION): Patients were randomized to oral (1) cotrimoxazole [160 mg **trimethoprim** (TMP) and 800 mg sulphamethoxazole (SMX)] twice a day on Mondays, Wednesdays and Fridays (n = 81), or (2) dapsone (100 mg) plus pyrimethamine (25 mg) (DP) once a week (n = 85).
METHODS (MAIN OUTCOME MEASURES): Clinical and biological evaluation was performed every 30-60 days. End-points were PCP, **toxoplasmosis** and death. Adverse reactions were considered as defined in the protocol.
RESULTS: After a mean follow-up of 380 days, intention-to-treat analysis revealed that DP patients had a higher rate of PCP [13 out of 85 (15.2%) versus three out of 81 (3.7%); P = 0.01]. The cumulative rates of PCP at 12 and 24 months were 5 and 42% for DP patients and 3 and 10% for TMP-SMX patients, respectively (Mantel-Cox, P = 0.0007). Of the 29 patients who died during follow-up, 14 were in the TMP-SMX group and 15 in the DP group (not significant). Two patients in the TMP-SMX group and three in the DP group developed **toxoplasmosis** (not significant). Adverse reactions were common (66.7% of TMP-SMX patients and 42.4% of DP patients; P = 0.001). However, only 12.3% of TMP-SMX patients and 2.3% of DP patients (P = 0.01) had to discontinue therapy because of toxicity.

CONCLUSIONS: At the given doses, DP was inferior to TMP-SMX in preventing first episodes of PCP. Although more patients and a longer follow-up are required, the regimens appeared to prevent **toxoplasmosis** equally well.

 [full text](#)

4/66 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Mallolas J; Zamora L; Gatell JM; Miró JM; Vernet E; Valls ME; Soriano E; SanMiguel JG

TI: Primary **prophylaxis** for *Pneumocystis carinii* pneumonia: a randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapsone plus pyrimethamine.

SO: AIDS (London, England); VOL: 7 (1); p. 59-64 /199301/

AB: OBJECTIVE: To compare the efficacy and tolerance of monthly aerosolized pentamidine versus cotrimoxazole versus dapsone plus pyrimethamine to prevent the initial episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in **HIV**-infected patients.

METHODS (DESIGN): An open randomized clinical trial.

METHODS (PATIENTS AND METHODS): **HIV**-infected patients (n = 331) with CD4 cell counts < 200 x 10⁶/l or with **AIDS** but without a history of PCP or cerebral **toxoplasmosis** (CT) were randomized to receive pentamidine (300 mg every 4 weeks), cotrimoxazole (160/800 mg 3 days a week) or dapsone plus pyrimethamine (100 and 25 mg weekly). If immunoglobulin G (IgG) antibodies to *Toxoplasma* were present, patients in the first two groups were randomized further to 25 mg pyrimethamine per week or to no treatment.

RESULTS: The mean follow-up was 313 days (range, 30-670 days). The three groups were homogeneous for age, sex, risk group for **HIV** infection, initial CD4 cell count and mean follow-up. PCP developed in 16 patients, with an estimated cumulative probability of 5.3% at 1 year of follow-up. The PCP rate per year of observation, using an intention-to-treat analysis, was 5.6% [95% confidence interval (CI), 0.9-10.3], 3% (95% CI, 0-6.3) and 8.3% (95% CI, 2.8-13.8) in the groups treated with pentamidine, cotrimoxazole and dapsone plus pyrimethamine, respectively (P > 0.05). Moderate or severe side-effects were observed in one patient on pentamidine, 10 on cotrimoxazole and nine on dapsone plus pyrimethamine (P < 0.05); the study drug had to be discontinued in no, 10 and six patients, respectively (P < 0.05). Neither cotrimoxazole alone nor pyrimethamine combined with dapsone or cotrimoxazole prevented initial episodes of **toxoplasmosis** among patients with IgG antibodies to *Toxoplasma gondii*.

CONCLUSIONS: Low-dose thrice-weekly cotrimoxazole or weekly dapsone plus pyrimethamine was not significantly worse (differences > 15% would have been detected with 90% certainty) than monthly aerosolized pentamidine in preventing a first episode of PCP in patients at high risk, but aerosolized pentamidine was better tolerated.



[full text](#)

4/67 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Carr A; Tindall B; Brew BJ; Marriott DJ; Harkness JL; Penny R; Cooper DA

TI: Low-dose **trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis** for toxoplasmic encephalitis in patients with **AIDS**.

SO: Annals of internal medicine; VOL: 117 (2); p. 106-11 /19920715/

AB: OBJECTIVE: To determine the efficacy of low-dose **trimethoprim-sulfamethoxazole** (**trimethoprim**, 160 mg plus **sulfamethoxazole**, 800 mg; one tablet twice daily, 2 days per week) as primary **prophylaxis** against toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus (**HIV**) infection and previous *Pneumocystis carinii* pneumonia.

METHODS (DESIGN): A retrospective study.

METHODS (SETTING): Tertiary referral teaching hospital.

METHODS (PATIENTS): During a 3-year period after primary episodes of *P. carinii* pneumonia, 60 patients received **trimethoprim-sulfamethoxazole**, and 95 patients received pentamidine (aerosolized in 78 patients and intravenous in 17 patients) as secondary **prophylaxis**.

RESULTS: No patient in the **trimethoprim-sulfamethoxazole** group and no patient seronegative for *Toxoplasma gondii* developed toxoplasmic encephalitis, compared with 12 of 36 (33%; 95% CI, 19% to 51%) seropositive patients in the pentamidine group (**trimethoprim-sulfamethoxazole** compared with pentamidine, $P = 0.008$). A significant difference was seen in the time to development of toxoplasmic encephalitis between the **trimethoprim-sulfamethoxazole** group (no case at 1153 days) and the pentamidine group (median time, 460 days) ($P = 0.004$). Neither the CD4+ lymphocyte count at the start of **prophylaxis** nor zidovudine therapy during the period of **prophylaxis** influenced the rate of toxoplasmic encephalitis in any group.

CONCLUSIONS: Low-dose **trimethoprim-sulfamethoxazole** (four tablets per week) appears to be effective **prophylaxis** against toxoplasmic encephalitis in **HIV**-infected patients with previous *P. carinii* pneumonia. A prospective, randomized, controlled study is needed to further evaluate these findings.



[full text](#)

4/68 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Zangerle R; Allerberger F; Pohl P; Fritsch P; Dierich MP

TI: High risk of developing toxoplasmic encephalitis in **AIDS** patients seropositive to *Toxoplasma gondii*.

SO: Medical microbiology and immunology; VOL: 180 (2); p. 59-66 /1991/

AB: We studied 41 **AIDS** patients in the Austrian Tyrol with respect to toxoplasma antibody titers and the presence of CNS **toxoplasmosis**. In no patient had primary Pneumocystis carinii pneumonia (PcP) **prophylaxis** with either **trimethoprim/sulfamethoxazole** or pyrimethamine/**sulfadoxine** been applied; the degree to which CNS **toxoplasmosis** is influenced by this kind of PcP chemoprophylaxis, widely used elsewhere, is still unclear. In this study 47.4% of toxoplasma-seropositive patients developed CNS **toxoplasmosis**, compared to the previously estimated risk of 12%-28% for developing CNS involvement in such patients. In view of the high risk of toxoplasma-seropositive patients with **AIDS**, increased efforts in developing a well-tolerated chemoprophylaxis to combat CNS **toxoplasmosis** are required.



[full text](#)

4/69 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Hardy WD

TI: **Prophylaxis** of **AIDS**-related opportunistic infections (OIs). Current status and future strategies.

SO: AIDS clinical review; p. 145-80 /1991/



[full text](#)

4/70 of 117 DIMDI: MEDLINE (ME60) © NLM - Document Price:0.25 €

AU: Hardy WD

TI: **Prophylaxis** of **AIDS**-related opportunistic infections (OIs).

SO: AIDS clinical review; p. 125-50 /1989/



[full text](#)

4/71 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Rojanawiwat A; Tsuchiya N; Pathipvanich P; Pumpradit W; Schmidt W-P; Honda S; Auwanit W; Sawanpanyalert P; Ariyoshi K

TI: Impact of the National Access to Antiretroviral Program on the incidence of opportunistic infections in Thailand

SO: International Health; VOL: 3 (2); p. 101-107 /June 2011/

AB: The National Access to Antiretroviral Program caused a decline in **HIV** mortality in Thailand, but its impact on opportunistic infections (OI) remains unknown. The aim of this study was to compare the incidence of different OIs before and after the initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART). Data from a prospective cohort at a hospital in northern Thailand were analysed. In total, 704 patients enrolled from July 2000 to October 2002 and not on HAART were followed up until October 2004. In addition, 409 patients who started HAART between April 2002 and January 2004 were followed up for 24 months. The impact of HAART on OIs was analysed using Cox proportional hazard models. HAART was associated with a strong reduction in OIs. The reduction appeared to vary by type: tuberculosis (TB), adjusted hazard ratio (AHR). =0.2 (95% CI 0.1-0.5); pneumocystis pneumonia (PCP), AHR. =0.03 (95% CI 0.007-0.1); cryptococcal meningitis, AHR. =0.2 (95% CI 0.1-0.5); and penicilliosis, AHR. =0.1 (95% CI 0.06-0.3). In conclusion, HAART was very effective in reducing OIs, especially PCP. TB and cryptococcal meningitis remained frequent in the early phase of antiretroviral drug therapy. More attention to **prophylaxis** as well as earlier diagnosis and starting treatment for these OIs is recommended. © 2011 Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.



[full text](#)

4/72 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Ghate M; Deshpande S; Tripathy S; Godbole S; Nene M; Thakar M; Risbud A; Bollinger R; Mehendale S

TI: Mortality in **HIV** infected individuals in Pune, India

SO: Indian Journal of Medical Research; VOL: 133 (4); p. 414-420 /April 2011/
<http://icmr.nic.in/ijmr/2011/april/0409.pdf>

AB: Background & objectives: With the presence of **HIV** epidemic for more than two decades in India, rise in the number of **HIV** related deaths is expected. Data on mortality in **HIV** infected individuals from prospective studies are scanty in India. We report here data on mortality in a systematically followed cohort of **HIV** infected individuals at Pune, Maharashtra, India Methods: A total of 457 **HIV** infected individuals were enrolled in a prospective study in Pune between September 2002 and November 2004. They were evaluated clinically and monitored for CD4 counts at every quarterly visit. Mortality data were collected from the records of hospital facilities provided by the study. If the death occurred outside such hospitals; relatives of the participants were requested to inform about the death. Results: Median CD4 count in study participants was 218 cells/ μ l (95% CI: 107-373) at baseline. The median duration of follow up was 15 months (IQR: 12, 22).

Mortality was higher in antiretroviral therapy (ART) naive patients compared to those who received treatment (16.59 vs. 7.25 per 100 person years). Participants above 35 yr of age, CD4 count less than or equal to 100 cells/ μ l at baseline, tuberculosis at any study time point and ART status were independently associated with high mortality [(RR=1.97; 95% CI: (1.23, 3.14), P=0.005, (RR=33.20, 95%CI (7.59, 145.29), P<0.001, (RR=2.38, 95% CI (1.38, 4.09), P= 0.002 and RR=5.60, 95% CI (3.18, 9.86), P<0.001, respectively]. Interpretation & conclusions: High mortality at advanced immunosuppression highlights the importance of early detection of **HIV** infection. Emphasis needs to be given at timely diagnosis and management of tuberculosis and ART initiation. It is important to create awareness about availability of free antiretroviral drugs in the government ART roll out programme.



[full text](#)

4/73 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Carmona EM; Limper AH

TI: Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia

SO: Therapeutic Advances in Respiratory Disease; VOL: 5 (1); p. 41-59 /February 2011/

AB: Pneumocystis is an opportunistic fungal pathogen that causes an often-lethal pneumonia in immunocompromised hosts. Although the organism was discovered in the early 1900s, the first cases of Pneumocystis pneumonia in humans were initially recognized in Central Europe after the Second World War in premature and malnourished infants. This unusual lung infection was known as plasma cellular interstitial pneumonitis of the newborn, and was characterized by severe respiratory distress and cyanosis with little or no fever and no pathognomic physical signs. At that time, only anecdotal cases were reported in adults and usually these patients had a baseline malignancy that led to a malnourished state. In the 1960-1970s additional cases were described in adults and children with hematological malignancies, but Pneumocystis pneumonia was still considered a rare disease. However, in the 1980s, with the onset of the **HIV** epidemic, Pneumocystis prevalence increased dramatically and became widely recognized as an opportunistic infection that caused potentially life-treating pneumonia in patients with impaired immunity. During this time period, **prophylaxis** against this organism was more generally instituted in high-risk patients. In the 1990s, with widespread use of **prophylaxis** and the initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in the treatment of **HIV**-infected patients, the number of cases in this specific population decreased. However, Pneumocystis pneumonia still remains an important cause of severe pneumonia in patients with **HIV** infection and is still considered a principal **AIDS**-defining illness. Despite the decreased number of cases among **HIV**-infected patients over the past decade, Pneumocystis pneumonia continues to be a serious problem in immunodeficient patients with other immunosuppressive

conditions. This is mostly due to increased use of immunosuppressive medications to treat patients with autoimmune diseases, following bone marrow and solid organ transplantation, and in patients with hematological and solid malignancies. Patients with hematologic disorders and solid organ and hematopoietic stem cell transplantation are currently the most vulnerable groups at risk for developing this infection. However, any patient with an impaired immunity, such as those receiving moderate doses of oral steroids for greater than 4 weeks or those receiving other immunosuppressive medications are also at significant risk. © 2011 The Author(s).



[full text](#)

4/74 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Ame HZM; Habermann J; Sharer LR; Heller DS

TI: Acute disseminated **toxoplasmosis** in patients with human immunodeficiency virus infection: A clinical challenge case report and review

SO: Infectious Diseases in Clinical Practice; VOL: 17 (3); p. 201-205 /May 2009/

AB: Toxoplasma gondii infection is a prominent cause of morbidity and mortality in patients with human immunodeficiency virus (**HIV**) infection in the post-highly active antiretroviral therapy era, particularly in those who are seronegative, recently diagnosed of having **HIV**, or in poor or underserved areas. We present a case of fatal disseminated **toxoplasmosis** with Toxoplasma encephalitis in a 16-year-old boy with a high **HIV** viral titer who had a negative enzyme-linked immunosorbent assay and Western blot result on initial presentation. His first clinical manifestation of underlying disease was renal insufficiency, which was found on biopsy to be due to focal segmental and global collapsing glomerulopathy, a variant of focal segmental glomerulosclerosis. Collapsing glomerulopathy is a disease commonly associated with and histologically identical to **HIV**-associated nephropathy. Delay in the diagnosis of **HIV** and lack of appropriate antiretroviral therapy and Toxoplasma **prophylaxis** eventually led to his death 7 months later. This case reaffirms the importance of an awareness of **HIV**-related diseases, such as collapsing glomerulopathy, which could help in the early diagnosis of **HIV**, and the importance of proper and prompt antiretroviral and T. gondii antimicrobial therapy in patients with **HIV** infection. © 2009 by Lippincott Williams & Wilkins.



[full text](#)

4/75 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Davaro RE; Thirumalai A

TI: Life-threatening complications of **HIV** infection

SO: Journal of Intensive Care Medicine; VOL: 22 (2); p. 73-81 /200703/

AB: Few modern diseases have experienced as rapid and dramatic change in prognosis and treatment as **HIV** infection. The introduction of active antiretroviral therapy (ART) and effective **prophylaxis** of opportunistic infections ushered in a new era in the treatment of **HIV** infection and changed dramatically the natural history of this disease. The rates of admission to the intensive care unit (ICU) and intensive care mortality in patients with **HIV** infection have shifted repeatedly during the **AIDS** epidemic, influenced by attitudes of patients and providers toward utility of care. In the ART era, patients with **HIV** infection admitted to the ICU fall into 3 general categories: those with **AIDS**-related opportunistic infections, those who are experiencing complications related to ART, and those with medical problems unrelated to **HIV** infection. In this article, the authors provide a review of the most common life-threatening complications in patients with **HIV** infection. Copyright © 2007 Sage Publications.



[full text](#)

4/76 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Li T-S

TI: Guidelines for diagnosis and treatment of **HIV/AIDS** in China (2005)

SO: Chinese Medical Journal; VOL: 119 (19); p. 1589-1608 /20061005/
<http://www.cmj.org/Periodical/PaperList.asp?id=LW2006928328072706985>



[full text](#)

4/77 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Feola DJ; Thornton AC; Garvy BA

TI: Effects of antiretroviral therapy on immunity in patients infected with **HIV**

SO: Current Pharmaceutical Design; VOL: 12 (9); p. 1015-1022 /200603/
<http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2006/00000012/00000009/art00002>

AB: Drug therapy for human immunodeficiency virus (**HIV**) is highly effective in suppressing viral replication and restoring immune function in patients with **HIV**. However, this same treatment can also be associated with immunotoxicity. For example, zidovudine and various other antiretroviral agents are capable of causing bone marrow suppression.

Agents used to treat opportunistic infections in these individuals, including ganciclovir, foscarnet, and **sulfamethoxazole-trimethoprim**, can cause additional hematotoxicity. Drug-drug interactions must also be considered and managed in order to control iatrogenic causes of immunotoxicity. In this review, we examine the normal immune response to **HIV**, and the benefits of antiretroviral therapy in prolonging immune function. We then discuss immune-related adverse effects of drugs used to treat **HIV** and the opportunistic infections that are common among these patients. Finally, we address in vitro, animal, and clinical evidence of toxicity associated with various combination use of these agents. © 2006 Bentham Science Publishers Ltd.



[full text](#)

4/78 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Yazdanpanah Y; Goldie SJ; Paltiel AD; Losina E; Coudeville L; Weinstein MC; Gerard Y; Kimmel AD; Zhang H; Salamon R; Mouton Y; Freedberg KA

TI: **Prevention** of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections in France: A cost-effectiveness analysis

SO: Clinical Infectious Diseases; VOL: 36 (1); p. 86-96 /20030101/

AB: A simulation model of human immunodeficiency virus (**HIV**) disease, which incorporated French data on the progression of **HIV** disease in the absence of antiretroviral therapy and on cost, was used to determine the clinical impact and cost-effectiveness of different strategies for the **prevention** of opportunistic infections in French patients who receive highly active antiretroviral therapy (HAART). Compared with use of no **prophylaxis**, use of **trimethoprim-sulfamethoxazole** (TMP-SMZ) increased per-person lifetime costs from Euro 185,600 to Euro 187,900 and quality-adjusted life expectancy from 112.2 to 113.7 months, for an incremental cost-effectiveness ratio of Euro 18,700 per quality-adjusted life-year (Euro /QALY) gained. Compared with use of TMP-SMZ alone, use of TMP-SMZ plus azithromycin cost Euro 23,900/QALY gained; adding fluconazole cost an additional Euro 54,500/QALY gained. All strategies that included oral ganciclovir had cost-effectiveness ratios that exceeded Euro 100,000/QALY gained. In the era of HAART, on the basis of French data, **prophylaxis** against *Pneumocystis carinii* pneumonia, toxoplasmic encephalitis, and *Mycobacterium avium* complex bacteremia is cost-effective. **Prophylaxis** against fungal and cytomegalovirus infections is less cost-effective than are other therapeutic options for **HIV** disease and should remain of lower priority.



[full text](#)

4/79 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Purdy BD

TI: Management and **prevention** of opportunistic infections in the **HIV**-infected patient

SO: Journal of Pharmacy Practice; VOL: 13 (6); p. 475-498 /2000/

AB: With the introduction of potent antiretroviral therapy, the incidence of opportunistic infections (OIs) as well as death has dramatically decreased since 1996. Opportunistic infections are seen mainly in three groups: (1) newly diagnosed patients not receiving antiretroviral therapy and presenting with an OI, (2) patients nonadherent to antiretroviral and OI treatment regimens or (3) patients whose antiretroviral therapy has failed. This article will review the most common opportunistic infections (OIs) seen in the **HIV**-infected individual and their treatment. The current guidelines for the **prophylaxis** against these OIs will also be discussed.



[full text](#)

4/80 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Wig N; Biswas A; Wali JP

TI: **HIV/AIDS** and women

SO: Journal International Medical Sciences Academy; VOL: 11 (3); p. 173-178 /1998/



[full text](#)

4/81 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: El-Sadr WM; Murphy RL; Yurik TM; Luskin-Hawk R; Cheung TW; Balfour HH; Eng R; Hooton TM; Kerkering TM; Schutz M; Vanr Horst CD De; Hafner R

TI: Atovaquone compared with dapsone for the **prevention** of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with **HIV** infection who cannot tolerate **trimethoprim**, sulfonamides, or both

SO: New England Journal of Medicine; VOL: 339 (26); p. 1889-1895 /19981224/

AB: Background: Although **trimethoprim-sulfameth-oxazole** is the drug of choice of the **prevention** of *Pneumocystis carinii* pneumonia, many patients cannot tolerate it and must switch to an alternative agent. Methods: We conducted a multicenter, open-label,

randomized trial comparing daily atovaquone (1500 mg suspension) with daily dapsone (100 mg) for the **prevention** of *P. carinii* pneumonia among patients infected with the human immunodeficiency virus who could not tolerate **trimethoprim-sulfamethoxazole**. The median follow-up period was 27 months. Results: Of 1057 patients enrolled, 298 had a history of *P. carinii* pneumonia. *P. carinii* pneumonia developed in 122 of 536 patients assigned to atovaquone (15.7 cases per 100 person-years), as compared with 135 of 521 in the dapsone group (18.4 cases per 100 person-years; relative risk for atovaquone vs. dapsone, 0.85; 95 percent confidence interval, 0.67 to 1.09; P=0.20). The relative risk of death was 1.07 (95 percent confidence interval, 0.89 to 1.30; P=0.45), and the relative risk of discontinuation of the assigned medication because of adverse events was 0.94 (95 percent confidence interval, 0.74 to 1.19; P=0.59). Among the 546 patients who were receiving dapsone at base line, the relative risk of discontinuation because of adverse events was 3.78 for atovaquone as compared with dapsone (95 percent confidence interval, 2.37 to 6.01; P>0.001); among those not receiving dapsone at base line, it was 0.42 (95 percent confidence interval, 0.30 to 0.58; P<0.001). Conclusions: Among patients who cannot tolerate **trimethoprim-sulfamethoxazole**, atovaquone and dapsone are similarly effective for the **prevention** of *P. carinii* pneumonia. Our results support the continuation of dapsone **prophylaxis** among patients who are already receiving it. However, among those not receiving dapsone, atovaquone is better tolerated and may be the preferred choice for **prophylaxis** against *P. carinii* pneumonia.



[full text](#)

4/82 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Rose EW; McCloskey WW

TI: Glutathione in hypersensitivity to **trimethoprim/sulfamethoxazole** in patients with **HIV** infection

SO: Annals of Pharmacotherapy; VOL: 32 (3); p. 381-383 /199803/



[full text](#)

4/83 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Barry M; Gibbons S; Back D; Mulcahy F

TI: Protease inhibitors in patients with **HIV** disease. Clinically important pharmacokinetic considerations

SO: Clinical Pharmacokinetics; VOL: 32 (3); p. 194-209 /1997/

AB: Since its introduction in 1987, zidovudine monotherapy has been the treatment of choice for patients with **HIV** infection. Unfortunately it has been established that the beneficial effects of zidovudine are not sustained due to the development of resistant viral strains. This has led to the strategy of combination therapy, and in 1995 treatment with zidovudine plus didanosine, or zidovudine plus zalcitabine, was demonstrated to be more effective than zidovudine monotherapy in preventing disease progression and reducing mortality in patients with **HIV** disease. Recent work demonstrates an even greater antiviral effect from triple therapy with 2 nucleosides, zidovudine plus zalcitabine with the addition of saquinavir, a new protease inhibitor drug. The **HIV** protease enzyme is responsible for the post-translational processing of gag and gag-pol polyprotein precursors, and its inhibition by drugs such as saquinavir, ritonavir, indinavir and VX-478 results in the production of non-infectious virions. As resistance may also develop to the protease inhibitors they may be used in combination, and future strategies may well include quadruple therapy with 2 nucleoside analogues plus 2 protease inhibitors. Administration of protease inhibitors alone or in combination with other drugs does raise a number of important pharmacokinetic issues for patients with **HIV** disease. Some protease inhibitors (e.g. saquinavir) have kinetic profiles characterised by reduced absorption and a high first pass effect, resulting in poor bioavailability which may be improved by administering with food. Physiological factors including achlorhydria, malabsorption and hepatic dysfunction may influence the bioavailability of protease inhibitors in **HIV** disease. Protease inhibitors are very highly bound to plasma proteins (> 98%), predominantly to alpha 1 -acid glycoprotein. This may influence their antiviral activity in vitro and may also predispose to plasma protein displacement interactions. Such interactions are usually only of clinical relevance if the metabolism of the displaced drug is also inhibited. This is precisely the situation likely to pertain to the protease inhibitors, as ritonavir may displace other protease inhibitor drugs, such as saquinavir, from plasma proteins and inhibit their metabolism. Protease inhibitors are extensively metabolised by the cytochrome P450 (CYP) enzymes present in the liver and small intestine. In vitro studies suggest that the most influential CYP isoenzyme involved in the metabolism of the protease inhibitors is CYP3A, with the isoforms CYP2C9 and CYP2D6 also contributing. Ritonavir has an elimination half-life ($t_{1/2}$) of 3 hours, indinavir 2 hours and saquinavir between 7 and 12 hours. Renal elimination is not significant, with less than 5% of ritonavir and saquinavir excreted in the unchanged form. As patients with **HIV** disease are likely to be taking multiple prolonged drug regimens this may lead to drug interactions as a result of enzyme induction or inhibition. Recognised enzyme inducers of CYP3A, which are likely to be prescribed for patients with **HIV** disease, include rifampicin (rifampin) [treatment of pulmonary tuberculosis], rifabutin (treatment and **prophylaxis** of Mycobacterium avium complex), phenobarbital (phenobarbitone), phenytoin and carbamazepine (treatment of seizures secondary to cerebral **toxoplasmosis** or cerebral lymphoma). These drugs may reduce the plasma concentrations of the protease inhibitors and reduce their antiviral efficacy. If coadministered drugs are substrates for a common CYP enzyme, the elimination of one or both drugs may be impaired. Drugs which are metabolised by CYP3A and are likely to be used in the treatment of patients with **HIV** disease include the azole antifungals, macrolide antibiotics and dapsone; therefore, protease inhibitors may interact with these drugs. Although dapsone and cotrimoxazole

(**trimethoprim/sulfamethoxazole**) are used in the treatment and **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia, the incidence of adverse effects is very high, and has been attributed to the formation of a hydroxylamine metabolite mediated by CYP3A and CYP2C9 isoenzymes. The protease inhibitors, particularly ritonavir, may inhibit hydroxylamine production and reduce the incidence of adverse effects. This potential interaction may be beneficial and should be studied in the clinical setting. Protease inhibitors will be prescribed in combination with nucleoside analogues. It is unlikely that a pharmacokinetic drug interaction will result as the metabolic pathways differ. The effect of protease inhibitors on the intracellular phosphorylation of nucleoside analogues is unknown.



[full text](#)

4/84 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Fung HB; Kirschenbaum HL

TI: Treatment regimens for patients with toxoplasmic encephalitis

SO: Clinical Therapeutics; VOL: 18 (6); p. 1037-1056 /1996/

AB: *Toxoplasma gondii* is an obligate intracellular parasitic protozoan that infects a variety of warm-blooded animals, including humans. Infection is usually asymptomatic in immunocompetent individuals but may be devastating in immunocompromised individuals such as those with acquired immunodeficiency syndrome (**AIDS**). Clinical manifestations of infection in immunocompromised patients include the development of encephalitis. It has been estimated that approximately 30% of patients with **AIDS** who are latently infected will eventually develop toxoplasmic encephalitis. The most common regimen used to treat toxoplasmic encephalitis is a combination of pyrimethamine 50 to 100 mg/d and **sulfadiazine** 4 to 8 g/d, with or without folic acid 10 mg/d. This regimen, however, commonly leads to adverse effects or relapses. Other pharmacologic approaches include the use of clindamycin rather than **sulfadiazine**, the macrolide antibiotics, atovaquone, 5-fluorouracil, **trimethoprim/sulfamethoxazole**, minocycline or doxycycline, trimetrexate with folic acid, dapsone, rifabutin, pentamidine, and diclazuril. None of these alternative regimens has been proven to be more effective than the standard pharmacologic therapy. An evolving approach is the use of immunotherapy, such as interleukin-2, -6, and -12; interferon-gamma; and alpha-tumor necrosis factor. Restoring a competent immune system may be the only cure for **toxoplasmosis** and other opportunistic infections.



[full text](#)

AU: Ruiz R; Cu-Uvin S; Fiore T; Flanigan TP

TI: **Toxoplasmosis** in HIV-positive women: Seroprevalence and the role of **prophylaxis** in preventing disease [1]

SO: AIDS; VOL: 11 (1); p. 119-120 /1997/



[full text](#)

AU: Katlama C

TI: Diagnosis and treatment of **toxoplasmosis** of the CNS in patients with **AIDS**

SO: CNS Drugs; VOL: 5 (5); p. 331-343 /1996/

AB: Toxoplasmic encephalitis is a very common opportunistic infection in patients with **AIDS** (occurring in 5 to 15% of cases). It is the most frequent CNS manifestation in patients with previous Toxoplasma infection, as determined by the presence of specific antibodies. A diagnosis of toxoplasmic encephalitis should be suspected in patients who present with clinical symptoms such as fever, headaches or any neurological abnormalities associated with the presence of intracerebral abscess on computerised tomography scans and/or magnetic resonance imaging. Early diagnosis leading to early treatment is the best prognostic factor for this treatable, but severe, disease. The diagnosis is assessed by the response to therapy with a combination of pyrimethamine (50 mg/day) and **sulfadiazine** (4 g/day), which should lead to improvement within 5 to 10 days. The duration of acute therapy should be 3 to 6 weeks. A combination of pyrimethamine plus clindamycin is second-line therapy in patients who are intolerant of pyrimethamine and **sulfadiazine** (30 to 50% of cases). Maintenance therapy should be life-long to avoid relapses. The widespread use of primary **prophylaxis** with cotrimoxazole (**trimethoprim-sulfamethoxazole**) or a combination of dapsone plus pyrimethamine in patients who are positive for antitoxoplasmic antibodies and have a CD4+ lymphocyte count of less than 200 cells/ μ l (200×10^6 cells/L) tends to decrease the incidence of toxoplasmic encephalitis. Physicians need to provide information to patients on the usefulness of primary **prophylaxis** to optimise compliance with treatments.



[full text](#)

- AU: Kaplan JE; Masur H; Holmes KK; Lanier D; Schram N; Cooper E; Freedberg KA; Mayer K; Blinkhorn R; Ellner J; Angulo F; Berkelman R; Breiman R; Bryan R; Buchler J; Caldwell B; Castro K; Childs JE; Chu S; et al
- TI: USPHS/IDSA guidelines for the **prevention** of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: A summary
- SO: Annals of Internal Medicine; VOL: 124 (3); p. 348-368 /1996/
- AB: In July 1995, the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America published guidelines for preventing opportunistic infectious in persons with human immunodeficiency virus (**HIV**) infection. The abbreviated version of these guidelines is reproduced here as a service to internists who care for **HIV**-infected patients.



[full text](#)

- AU: Powderly WG
- TI: **Prophylaxis** for **HIV**-related infections: A work in progress
- SO: Annals of Internal Medicine; VOL: 124 (3); p. 342-344 /1996/
- AB: Opportunistic infections are the most important complication of human immunodeficiency virus (**HIV**) infection. This issue contains recommendations for **prophylaxis** for **HIV**-related infections from the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. **Prophylaxis**, however, is not enough. Successful preventive strategies require a reversal of immunodeficiency and the elimination of risk for opportunistic infections.



[full text](#)

- AU: Hoffken G
- TI: PULMONALE MANIFESTATIONEN BEI **HIV**-INFIZIERTEN
Pulmonary manifestations in **HIV** infected patients

SO: Zeitschrift fur Allgemeinmedizin; VOL: 71 (22); p. 1698-1709 /1995/



[full text](#)

4/90 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

TI: Drugs for **AIDS** and associated infections

SO: Medical Letter on Drugs and Therapeutics; VOL: 37 (959); p. 87-94 /1995/



[full text](#)

4/91 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Ruf B; Pohle HD

TI: THERAPIE UND PROPHYLAXE DER TOXOPLASMOSE BEI **HIV**-INFEKTION
Treatment and **prophylaxis** of **HIV**-related **toxoplasmosis**

SO: AIDS-Forschung; VOL: 10 (9); p. 479-490 /1995/

AB: **Toxoplasmosis** is one of the most frequently occurring opportunistic infections in **HIV**-infected patients. Depending on the prevalence of latent **toxoplasmosis** up to 50% of patients develop active disease. In almost all cases **AIDS**-related **toxoplasmosis** results from reactivation of latent infection, which is a consequence of **HIV**-related immunodeficiency. **Toxoplasmosis** mostly presents with cerebral manifestations, in particular focal lesions, which can be detected by cranial CT or MRT. Cerebral **toxoplasmosis** is associated with a broad spectrum of neurological symptoms, which are unspecific. Substantial progress has been made in therapy and **prophylaxis**. This progress has contributed decisively to improving life expectancy and quality of life of patients with **AIDS**. For the treatment of **toxoplasmosis** two regimens, either a combination of pyrimethamine/sulphadiazine or a combination of pyrimethamine/clindamycin are available, which have proven to be equally effective. After finishing intensive treatment, secondary **prophylaxis** (maintenance treatment) is mandatory because of a high rate of relapses. Apart from the continuation with regimens of intensive treatment, given in reduced dosages, also the use of secondary **prophylaxis** with combinations of dapsonе/pyrimethamine, **sulfadoxine**/pyrimethamine or **trimethoprim**/sulphamethoxazole have proven to be effective. In areas with a high incidence of **HIV**-associated **toxoplasmosis**, primary **prophylaxis** is a logical consequence. For primary **prophylaxis**, regimens consisting of combinations of **trimethoprim**/sulphamethoxazole, dapsonе/pyrimethamine or **sulfadoxine**/pyrimethamine have proven to be effective. The clinical value of new agents, e.g. atovaquone, clarithromycin, azithromycin, and rifabutin, in treatment and

prophylaxis still needs to be defined.



[full text](#)

4/92 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Svoboda J

TI: **Prophylaxis** of opportunistic infections in **HIV** infection

SO: Journal of Community Health; VOL: 20 (2); p. 203-207 /1995/



[full text](#)

4/93 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Gallant JE

TI: Infectious complications of **HIV** disease

SO: Emergency Medicine Clinics of North America; VOL: 13 (1); p. 73-104 /1995/

AB: **HIV** disease is associated with a wide variety of infections caused by bacteria, viruses, parasites, and fungi. Although some infections occur only in patients with very low CD4 cell counts, others require only mild to moderate immunosuppression. This article discusses the opportunistic infections associated with **HIV** disease and reviews their clinical presentation, diagnosis, treatment, and **prevention**, with an emphasis on emergency department diagnosis and management.



[full text](#)

4/94 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Ribas A; Bellmunt J; Albanell J; Capdevila JA; Ocana I; Gallego OS; Maldonado J; Giralt J; Sole LA

TI: Malignant lymphoproliferative diseases in **HIV**-seropositive patients. A study of 40 cases at a single institution in Spain

SO: Acta Oncologica; VOL: 34 (1); p. 75-82 /1995/

AB: We identified 40 patients with malignant lymphoproliferative diseases (MLD) and **HIV** infection (seropositive) at a single Spanish university hospital. Thirty-two patients had non-Hodgkin's lymphoma (NHL), 6 primary central nervous system lymphoma (PCL) and 8 patients Hodgkin's disease (HD). Median age at presentation was 32 years. Four histopathological groups had distinct presenting clinical features: in 93% of the Burkitt-type lymphomas, the lymphoma itself was the **AIDS** defining criterion, while high and intermediate grade NHL other than Burkitt-like tended to have a more advanced **HIV** infection, demonstrated by antecedent **AIDS** criteria in 58% of these patients and a median CD4 positive cell count of 291 mm³; HD occurred in some patients without previous opportunistic infections (7/8 patients) but with median CD4 cells of 105 mm³; PCL occurred in a terminal stage of **HIV** infection, in patients with a low performance status, and frequent antecedent **AIDS** criteria. Objective response to chemotherapy could be seen in 62% of NHL patients and 100% of HD. Survival was adversely related to an antecedent diagnosis of **AIDS**, low performance status, and a primary localization in the central nervous system. Overall median survival was 5 months, but patients without the mentioned three adverse prognostic factors had a median survival of 10 months.



[full text](#)

4/95 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Stuck M; Hachler I; Luthy R; Ruef C

TI: SINUSITIS BEI **HIV**-INFEKTION
Sinusitis in **HIV**-infected patients

SO: Deutsche Medizinische Wochenschrift; VOL: 119 (51-52); p. 1759-1765 /1994/

AB: Case notes of 722 **HIV**-infected patients who had died between March 1986 and August 1993 were analysed to evaluate the **prevention** and characteristic features of sinusitis associated with **HIV** infection. In 73 patients (10%) sinusitis had been diagnosed at least once on the basis of radiological or clear-cut clinical criteria. In addition, 15 patients with sinusitis were identified among those attending an **HIV** out-patient clinic. There were altogether 126 episodes of sinusitis in 88 patients (62 men, 26 women; mean age 33 [19-69] years). In 62 patients the CD4 lymphocyte count was under 100/ mu l. The most commonly affected site was the maxillary sinuses. Patients with mirror formation had a significantly longer duration of illness than those without (P = 0.021). In 58 patients the symptoms of fever, headache and rhinitis were predominantly caused by the sinusitis, in 49 only partially so, and in 19 sinusitis was a chance diagnosis. In 10 of 49 attacks of sinusitis the concurrent disease (e.g. cerebral **toxoplasmosis**, malignant non-Hodgkin lymphoma) had not been recognized by the referring doctor. There were 1-5 recurrences over an observation period of 11.8 (0-72) months in 23 patients. These findings show that sinusitis frequently occurs in **HIV**-infected patients, takes a protracted course and is difficult to distinguish from concomitant diseases by its clinical

presentation. If symptoms persist, possible concurrent respiratory infection or CNS involvement must be looked for. Sinus needle aspiration is of decisive importance to ascertain the causative organism.

 [full text](#)

4/96 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Vanr Ven AJM de; Koopmans PP; Vanr Meer JWM de

TI: Drug intolerance in **HIV** disease

SO: Journal of Antimicrobial Chemotherapy; VOL: 34 (1); p. 1-5 /1994/

 [full text](#)

4/97 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: New LC; Holliman RE

TI: **Toxoplasmosis** and human immunodeficiency virus (**HIV**) disease

SO: Journal of Antimicrobial Chemotherapy; VOL: 33 (6); p. 1079-1082 /1994/

 [full text](#)

4/98 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Peters BS; Carlin E; Weston RJ; Loveless SJ; Sweeney J; Weber J; Main J

TI: Adverse effects of drugs used in the management of opportunistic infections associated with **HIV** infection

SO: Drug Safety; VOL: 10 (6); p. 439-454 /1994/

AB: Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) is one of the most common **AIDS**-defining diagnoses. First-line therapy is cotrimoxazole (**trimethoprim-sulfamethoxazole**), despite a high incidence of toxic effects, and a greater incidence of hypersensitivity reactions among **HIV**-positive patients compared with the seronegative population. Alternative agents such as intravenous pentamidine, or clindamycin with primaquine, and **trimethoprim** with dapsone, also have a wide range of serious adverse effects, but

remain treatment options. Atovaquone appears promising for the treatment of both PCP and **toxoplasmosis**, and has a lower reported incidence of toxicity than the alternative agents. The most toxic antifungal-drugs are reserved for serious infections, such as cryptococcal meningitis. Liposomal amphotericin B has less renal toxicity than standard formulations, and exemplifies that new formulations of existing drugs, although often expensive, may have a better adverse effect profile. There are 2 different drugs currently available for cytomegalovirus (CMV) infections, ganciclovir and foscarnet. Both have a high incidence of serious adverse effects: ganciclovir mainly causes bone marrow toxicity and foscarnet leads to renal toxicity. The drugs used for mycobacterial infection (including mycobacteria as well as tuberculosis), have a wide range of adverse effects, particularly skin rashes and drug-induced hepatitis. Some of these compounds are quite new, such as rifabutin and clarithromycin, and it is important to be ever vigilant for previously unreported adverse effects.

 [full text](#)

4/99 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Stearn BF; Polis MA

TI: **Prophylaxis** of opportunistic infections in persons with **HIV** infection

SO: Cleveland Clinic Journal of Medicine; VOL: 61 (3); p. 187-194 /1994/

AB: **Prophylaxis** against the common opportunistic infections currently represents the single best opportunity to prolong survival for **HIV**-infected patients. Current recommendations call for **prophylaxis** against PCP in patients with fewer than 200 CD4 cells per μ L and against disseminated MAC infection for patients with fewer than 100 CD4 cells per μ L. Data also support **prophylaxis** against **toxoplasmosis** and various fungal infections in persons with fewer than 100 CD4 cells per μ L. With the incidence of tuberculosis on the rise, all **HIV** patients at risk for reactivation need **prophylaxis**. Trials are in progress to assess the ability of oral acyclovir, valacyclovir, and oral ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease, a major source of morbidity for patients with advanced **HIV** infection. Another area for future research is the development of prophylactic against cryptosporidiosis and microsporidiosis, two other devastating infections complicating advanced **HIV** infection.

 [full text](#)

4/100 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Smith GH

TI: Treatment of infections in the patient with acquired immunodeficiency syndrome

SO: Archives of Internal Medicine; VOL: 154 (9); p. 949-973 /19940509/

AB: Modern technology has led to a contemporary medical practice that must be able to manage a variety of opportunistic infections in the immunocompromised host. The most common causes of immune suppression are immunosuppressive therapy after organ transplantation, granulocytopenia secondary to cancer chemotherapy, and the human immunodeficiency virus (**HIV**). All of these forms of immunosuppression predispose patients to a wide variety of opportunistic infections caused by reduction in T- and B-cell lymphocyte function as well as depression of neutrophils. However, the acquired immunodeficiency syndrome (**AIDS**) has presented the clinician with the greatest challenge in this area. Therefore, it is imperative that physicians and other health care professionals have a comprehensive understanding of the recommended therapy as well as the epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of the various infections in these patients.



[full text](#)

4/101 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Hughes WT

TI: Opportunistic infections in **AIDS** patients: Current management and **prevention**

SO: Postgraduate Medicine; VOL: 95 (1); p. 81-93 /1994/

AB: The number of drugs available for treatment and **prevention** of opportunistic infections in patients who are seropositive for **HIV** infection is limited, although some agents currently being studied show promise. Pneumocystis carinii pneumonia, the most common opportunistic infection, can be effectively managed, although **prophylaxis** must be continued indefinitely. Because an increased incidence of tuberculosis is associated with **HIV** infection, the emergence of strains that are resistant to multiple drugs is of concern. Intensive therapy with five or six drugs may be necessary. Isoniazid (Nydravid) is recommended for **prophylaxis**.



[full text](#)

4/102 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Haile LG; Flaherty JF; Massari JRM; Fiset C

TI: Atovaquone: A review

SO: Annals of Pharmacotherapy; VOL: 27 (12); p. 1488-1494 /1993/

AB: **OBJECTIVE:** To review the chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy, and safety of atovaquone. **DATA IDENTIFICATION:** An English- language literature search using MEDLINE (1984-1993), programs and abstracts of the 30th, 31st, and 32nd Interscience Conferences on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, program and abstracts of the VIII International Conference on **AIDS**, and unpublished information from Burroughs Wellcome, the manufacturer of atovaquone. **STUDY SELECTION:** All available pharmacokinetic and clinical trials were reviewed. **DATA EXTRACTION:** Study quality was assessed by a critical appraisal of study design and methods. Pharmacokinetic studies were evaluated for sampling, methods used to determine pharmacokinetic properties, and the presence of concentration-response and concentration-toxicity relationships. Clinical trials were assessed primarily for comparative efficacy and toxicity. **RESULTS:** Atovaquone is a novel hydroxynaphthoquinone with potent activity against *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii*. Its pharmacokinetic properties are characterized by relatively poor bioavailability, excretion almost exclusively through the feces, lack of hepatic metabolism and urinary excretion, low steady-state plasma concentrations, high protein binding, and a long elimination half- life (50-70 h). Results from comparative clinical trials in **AIDS** patients with mild-to-moderate *P. carinii* pneumonia (PCP) reveal similar overall treatment success rates for atovaquone, **trimethoprim/sulfamethoxazole** (TMP/SMX), and pentamidine. Treatment failure because of lack of therapeutic response was significantly greater in patients who received atovaquone compared with those treated with TMP/SMX ($p=0.002$). More atovaquone-patients experienced treatment failure compared with their pentamidine-treated counterparts, although statistical significance was not achieved. Treatment failure secondary to drug toxicity was significantly higher in the TMP/SMX- and pentamidine-treated patients ($p<0.01$). Atovaquone has not been studied for PCP **prophylaxis**. Limited data exist on the use of atovaquone for toxoplasmic encephalitis (TE); however, results from an open trial reveal that the drug may be useful in treating this disorder. To date, atovaquone has been well tolerated by most patients administered the drug. The most common adverse effects include maculopapular rash, gastrointestinal disturbances, and fever. Atovaquone is considerably more costly than other oral agents used to treat PCP. **CONCLUSIONS:** Atovaquone appears to be better tolerated but less effective than TMP/SMX and pentamidine in the treatment of mild-to-moderate PCP. There is not enough information available on the use of atovaquone for PCP **prophylaxis** or the treatment of TE to definitively describe its efficacy. Comparative clinical trials are needed to assess its role in this clinical setting.



[full text](#)

AU: Das SS; Simpson AJH

TI: Therapy of protozoan infections in patients with impaired immunity

SO: Current Opinion in Infectious Diseases; VOL: 6 (6); p. 784-793 /1993/

AB: The advent of the **AIDS** pandemic has focused attention on several opportunistic protozoan infections, principally, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium parvum* and *Microsporidia*. *Pneumocystis carinii* has, until recently, been classified as a protozoan and remains the most important infective agent in this group. **Toxoplasmosis** is preventable and treatable with a combination of pyrimethamine and sulphadiazine; pneumocystosis is treatable with **trimethoprim** and sulphamethoxazole. These treatments, and many of the alternative agents, suffer from a high rate of adverse effects and much research is needed into finding less toxic, efficacious drugs. Both these infections also require long-term **prophylaxis** to prevent relapse. No satisfactory agent is available to treat either cryptosporidiosis or microsporidiosis. This review examines treatment and prophylactic options currently available and looks at agents either under development or with potential for future use.



[full text](#)

AU: Abramowicz M; Rizack MA; Hirsch J; Kenney JD; Rowland LP; Schaffner F; Steigbigel NH; Abeloff MD; Beaver WT; Gelenberg AJ; Goodman LS; Hansten PD; Levy G; Mandell GL; Rodan DM; Simons FER; Tinker JH; Goodstein D; Faucard A

TI: Drugs for **AIDS** and associated infections

SO: Medical Letter on Drugs and Therapeutics; VOL: 35 (904); p. 79-86 /1993/



[full text](#)

AU: Goebel F-D

TI: PRAVENTION BEI **HIV**-INFIZIERTEN
Prevention of opportunistic infections in **HIV**-infected persons

SO: Deutsche Medizinische Wochenschrift; VOL: 118 (18); p. 667-671 /1993/



[full text](#)

4/106 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Carr A; Penny R; Cooper DA

TI: **Prophylaxis** of opportunistic infections in patients with **HIV** infection

SO: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes; VOL: 6 (SUPPL. 1); p. S56-S60 /1993/

AB: **Prophylaxis** of opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus (**HIV**) infection has been one of the major factors responsible for increasing patient survival. Secondary **prophylaxis** of most opportunistic infections is warranted, although in most instances the optimal therapy remains to be determined. Primary **prophylaxis** of opportunistic infections is an attractive concept, as the majority of opportunistic infections are reactivations of latent infections. Primary **prophylaxis** against *Pneumocystis carinii* pneumonia is both effective and necessary, but the role for primary **prophylaxis** against other infections is as yet unclear. Use of prophylactic agents requires careful study for determining the most effective and least toxic forms of **prophylaxis** that will allow for adequate concurrent antiretroviral therapy but will not induce resistant organisms.



[full text](#)

4/107 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Feinberg J; Hoth DF Jr.

TI: Current status of **HIV** therapy: II. Opportunistic diseases

SO: Hospital Practice; VOL: 27 (9); p. 161-164+167-169+173-174 /1992/

AB: Infections and malignancies account for most deaths in patients with **AIDS** and will continue to do so as long as **HIV**-induced immunosuppression is progressive and irreversible. Co-trimoxazole has emerged as the preferred agent for **prevention** of *Pneumocystis carinii* pneumonia. As appropriate broad- spectrum agents are developed, multiple opportunistic pathogen **prophylaxis** could become effective.



[full text](#)

4/108 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Schoenbaum EE; Davenny K; Holbrook K

TI: The management of **HIV** disease in pregnancy

SO: Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology; VOL: 6 (1); p. 101-124 /1992/



[full text](#)

4/109 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Beaman MH; Luft BJ; Remington JS

TI: **Prophylaxis for toxoplasmosis in AIDS**

SO: Annals of Internal Medicine; VOL: 117 (2); p. 163-164 /1992/

AB: Carr and colleagues report in this issue the results of their experience with **trimethoprim-sulfamethoxazole** in the treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with **AIDS**. Randomized, controlled trials of this and other agents are needed to determine the best primary **prophylaxis** for these patients.



[full text](#)

4/110 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Koppen S; Grunewald T; Jautzke G; Gottschalk J; Pohle HD; Ruf B

TI: **Prevention** of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus infected patients: A clinical approach comparing aerosolized pentamidine and pyrimethamine/**sulfadoxine**

SO: Clinical Investigator; VOL: 70 (6); p. 508-512 /1992/

AB: The incidence of Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) and toxoplasmic encephalitis (TE) was analyzed in 83 human immunodeficiency virus (**HIV**)-infected patients who inhaled aerosolized pentamidine (AP) either for primary **prophylaxis** (group Ia) or secondary **prophylaxis** (group IIa) of PCP. These cohorts were compared with two historical groups of patients who took Fansidar (pyrimethamine/**sulfadoxine**) for primary **prophylaxis** (group Ib) or secondary **prophylaxis** (group IIb) of PCP. The follow-up was 3-

41 months (median 8 months). PCP did not occur in group Ia but was seen in 1 patient of group Ib (5%). TE was observed in 3 patients of group Ia (7.3%) and in 1 patient of group Ib (5%). PCP relapses were seen in 5 patients of group IIa (11.9%) and in 3 patients of group IIb (6.9%), whereas TE occurred in 13 patients of group IIa (30.9%) and in 1 patient of group IIb (2.3%). 20.3% of patients with CD4⁺ counts \leq 100/ μ l and only 7.7% of those with CD4⁺ counts $>$ 100/ μ l developed **toxoplasmosis**. In conclusion, Fansidar rather than AP **prophylaxis** should be recommended for patients with a history of PCP or **toxoplasmosis** and for all **HIV**-infected patients with CD4⁺ counts \leq 100/ μ l. In patients with CD4⁺ lymphocyte counts between 100 and 200/ μ l, AP **prophylaxis** appears appropriate.



[full text](#)

4/111 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Sweeney J; Peters BS; Main J

TI: Clinical care and management

SO: AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV; VOL: 3 (4); p. 457-460 /1991/



[full text](#)

4/112 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

TI: Drugs for **aids** and associated infections

SO: Medical Letter on Drugs and Therapeutics; VOL: 33 (855); p. 95-102 /1991/



[full text](#)

4/113 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Gellin BG; Soave R

TI: Coccidian infections in **AIDS: Toxoplasmosis**, cryptosporidiosis, and isosporiasis

SO: Medical Clinics of North America; VOL: 76 (1); p. 205-234 /1992/

AB: Some 3% to 40% of **HIV**-infected patients may develop toxoplasmic encephalitis, the principal opportunistic CNS infection in this group. Combined pyrimethamine-**sulfadiazine** has been the mainstay of treatment, but alternative therapies are being investigated. Cryptosporidiosis and isosporiasis involve persistent, debilitating enteritis and, in the latter case, biliary tract involvement in **AIDS** patients. There is no known therapy for cryptosporidiosis, whereas patients with isosporiasis respond promptly to treatment with **trimethoprim-sulfamethoxazole**.



[full text](#)

4/114 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Harrington PT

TI: Management of **HIV** infection in adults

SO: Journal of the Florida Medical Association; VOL: 78 (10); p. 664-668 /1991/



[full text](#)

4/115 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Smith D; Gazzard B

TI: Treatment and **prophylaxis** of *Pneumocystis carinii* pneumonia in **AIDS** patients

SO: Drugs; VOL: 42 (4); p. 628-639 /1991/

AB: *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) is seen in people with a defect in cell-mediated immunity. Today the most common cause for this is the Acquired Immunodeficiency Syndrome (**AIDS**). There have been some remarkable advances recently in the development of new drug regimens to combat this otherwise fatal infection. Although cotrimoxazole (**trimethoprim-sulfamethoxazole**) is still the drug of first choice it cannot be tolerated by a significant proportion of patients, and therapies such as pentamidine (pentamidine-isethionate) [intravenous or nebulised], dapsone-**trimethoprim**, eflornithine (DFMO; difluoromethylornithine), trimetrexate, and clindamycin-primaquine are finding therapeutic niches. The major advantage in these other agents is not improved efficacy but different toxicity profiles, enabling therapy to be most appropriately tailored to individual patients' conditions. Although the majority of patients should now survive an attack of PCP, relapses will occur if **prophylaxis** is not used. There is also the capacity to predict accurately which patients are at risk for this pneumonia and prevent it through the use of chemoprophylaxis. These advances in the treatment and **prevention** of PCP), together with anti-retroviral therapy, mean that this

is an area of **AIDS** management that has resulted in improved long term survival.



[full text](#)

4/116 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Malinverni R; Blatter M

TI: AMBULANTE THERAPIE UND PROPHYLAXE DER HAUFIGSTEN **HIV**-ASSOZIIERTEN OPPORTUNISTISCHEN INFEKTIONEN
Outpatient treatment and **prevention** of the commonest **HIV**-associated opportunistic infections

SO: Schweizerische Medizinische Wochenschrift; VOL: 121 (34); p. 1194-1204 /1991/

AB: Earlier diagnosis and improved therapies for the opportunistic infections have led to improved quality of life as well as survival time of patients with advanced **HIV**-related immunodeficiency. Most of the therapies can be administered on an outpatient basis. Outpatient treatment further contributes to improving the quality of life of the patients. Presentation, clinical aspects, treatment and **prophylaxis** of the five most frequent opportunistic infections in **HIV**-infected patients with advanced immunodeficiency in our outpatient clinic (oral and esophageal candidiasis, pneumocystis carinii pneumonia, herpes zoster, herpes simplex virus infection and cerebral **toxoplasmosis**) are discussed with respect to the practical implications.



[full text](#)

4/117 of 117 DIMDI: EMBASE (EM47) © 2013 Elsevier B.V. - Document Price:1.21 €

AU: Antoniskis D; Larsen RA; Sattler FR

TI: Current approaches to management of opportunistic infections

SO: Current Opinion in Infectious Diseases; VOL: 3 (1); p. 100-107 /1990/

AB: Opportunistic infections are responsible for more than 90% of deaths and for most of the morbidity in patients infected with the human immunodeficiency virus (**HIV**). Advances in the treatment and **prevention** of these opportunistic complications have played an important role in improving survival and reducing suffering in patients with acquired immune deficiency syndrome (**AIDS**). Major new developments in the treatment of cytomegalovirus and **toxoplasmosis** have occurred over the period of review (August 1988, through July 1989), and promising new therapies for Pneumocystis carinii have also been evaluated. This review focuses on the most recent advances in

treatment and **prevention** of opportunistic infections associated with **HIV** infection.

*** End of SHOW ***

?

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung		<u>02.11.2012</u>
Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Antinori A, Murri R, Ammassari A, De Luca A, Linzalone A, Cingolani A. Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapsone-pyrimethamine for primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. AIDS 1995;9:1343-50
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	Prospektiv, randomisiert, offen
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <p>X Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</p> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <p><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</p> <p>x mit Aktivkontrolle(n)</p> <p><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></p>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<p><input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>X 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit hohem Risiko von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i> HIV – Patienten; PjP und TE- Primär-Prophylaxe bei HIV und AIDS <i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Italienische monozentrische Studie <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i> Vergleich von PjP- und Toxoplasmose-Enzephalitis (TE) Prophylaxe Cotrim vs. Dapson/Pyrimethamin vs. Pentamidinhalation</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i> Auftreten von Episoden einer PjP oder cerebralen Toxoplasmose in jedem Behandlungsarm</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i> <u>Einschluß:</u> HIV+, CD4 <200 /µl <u>Ausschluß:</u> Vorherige PjP oder TE; Alter <13 Jahre, Schwangerschaft</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i> Cotrim 160/800mg oral jeden zweiten Tag</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Dapson 100mg und Pyrimethamin 25mg oral zweimal wöchentlich Pentamidin – Aerosol 300mg einmal monatlich</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i> keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i> x keine relevanten Subgruppen <input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung <input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen <i>Subgruppen ggf. Benennen</i> Auswertung bezüglich Auftreten von cerebraler Toxoplasmose</p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>nein</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren monozentrisch</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>entfällt</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>medianes follow up 7,7 Monate</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Klinische Diagnosen PjP und cerebrale Toxoplasmose nach definierten Diagnosekriterien</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Zahl von Toxoplasmose - Episoden pro Gruppe</p> <p>Mortalität</p> <p>Verträglichkeit</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p> <p>Fisher's exact test; Cox model</p>

21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl. 197</i> <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) ja (erhöhte Zahl von PjP im Dapson – Arm)</i>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? nein</i> <i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i> <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? nein</i> <i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</i> <i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? ja</i> <i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen</i> <i>bei Studienbeginn (Baseline)? Ja: niedrigerer Hb-Wert in der Dapson-Gruppe und höherer Anteil AIDS-Diagnosen in der Cotrim-Gruppe</i> <i>in der Durchführung der Intervention? nein</i>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i> <i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i> <i>PjP Episoden pro 100 py:</i> <i>Cotrim: 2,0; Dapson-Pyrimethamin: 32,1; Pentamidin; 10,2</i> <i>TE Episoden:</i> <i>absolut n = 5, in der ITT Analyse n.s., in der OT Analyse zeigt sich, dass unter Pentamidin die signifikant höchste Ereignisrate eingetreten ist (34,7 pro 100 py)</i> <i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i> <i>Mortalität: signifikant erhöht in der Dapson-Pyrimethamin Gruppe (2,8 fach gegenüber Cotrim; p= 0,037)</i> <i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> <i>Ja: keine signifikanten Unterschiede berichtet</i> <i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? ja, Todesfälle an OI in allen Gruppen (n.s.)</i> <i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt nein</i>
26	Fazit der Autoren	<i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i> <i>PjP: höhere Effektivität für Cotrim als für Dapson-Pyrimethamin, keine signifikanter Unterschied im Vergleich mit Pentamidin</i> <i>Reduktion der TE unter Cotrim und Dapson-Pyrimethamin im Vergleich mit Pentamidin</i>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<i><u>Die vorliegende Publikation wird</u></i> <input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt <input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt <i><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></i> <input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berück-

		<p>sichtig</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt<input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen<input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte<input type="checkbox"/> Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar<input type="checkbox"/> Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign<input type="checkbox"/> Es liegen aussagekräftigere Studien vor.<input type="checkbox"/> Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	--

Table 2. Incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) by June 1992 according to treatment group.

	No. patients	PY	PCP episodes	PCP per 100 PY	1-year probability of PCP free (95% CI)
Pentamidine	68	39	4	10.2	0.89 (0.72–0.96)
Cotrimoxazole	66	50	1	2.0	0.98 (0.86–0.99)
Dapsone–pyrimethamine	63	28	9	32.1	0.67 (0.43–0.83)
Total	197	117	14	11.9	0.88 (0.80–0.93)

PY, Person-years; CI, confidence interval.

Toxoplasmose

Table 3. Incidence of *Toxoplasma* encephalitis (TE) by June 1994 according to treatment group.

	No. patients	Intention-to-treat			On treatment		
		PY	TE episodes	TE per 100 PY	PY	TE episodes	TE per 100 PY
All patients							
Pentamidine	68	96	3	3.1	96	5	5.2
Cotrimoxazole	66	126	3	2.4	119	1	0.8
Dapsone–pyrimethamine	63	75	1	1.3	61	–	–
Total	197	297	7	2.3	276	6	2.2
Positive <i>Toxoplasma</i> serology							
Pentamidine	18	19	3	15.8	14	5	34.7*
Cotrimoxazole	29	49	3	6.2	39	1	2.5*
Dapsone–pyrimethamine	26	39	1	2.5	34	–	–*
Total	73	107	7	8.0	87	6	5.6

*Pentamidine versus cotrimoxazole, $P=0.01$; pentamidine versus dapsone–pyrimethamine, $P=0.004$. PY, Person-years.

Überleben

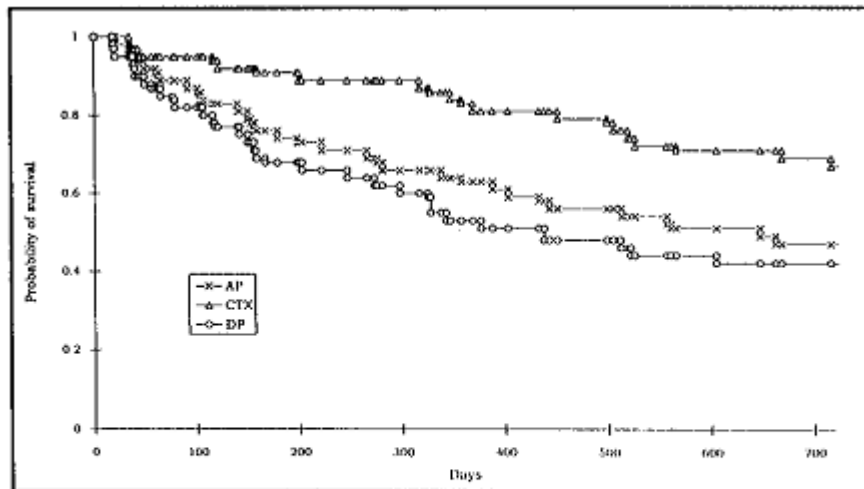


Fig. 1. Probability of survival according to treatment groups. Dapsone–pyrimethamine (DP) versus cotrimoxazole (CTX), P at log-rank test <0.001 ; aerosolized pentamidine (AP) versus CTX, P at log-rank test $=0.03$.

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>03.11.2012</u>
-----------------------	-------------------

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, Cohn DL. Comparative trial of dapsone versus trimethoprim-sulfamethoxazole for primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia. J Acquir Immune Defic Syndr 1992;5:341-7
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	prospektiv, randomisiert, offen
3	Studientyp nach Durchsicht	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</p> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <p><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</p> <p><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></p>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<p><input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2⁻: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u></p>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i> HIV – Patienten; PjP Primär-Prophylaxe bei HIV und AIDS <i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Regionale Studie in Denver <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> Nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i> PjP- Prophylaxe bei HIV-Patienten</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i> Auftreten von Episoden einer PjP in jedem Behandlungsarm</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i> <u>Einschluß:</u> HIV+, CD4 <200 /µl <u>Ausschluß:</u> Vorherige PjP; Sulfonamidallergie; Hb <9 g/dl, Krea >2,0</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i> Cotrim 160/800mg oral täglich</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Dapson 100mg oral täglich</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i> Keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i> x keine relevanten Subgruppen <input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung <input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen <i>Subgruppen ggf. Benennen</i> Keine</p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>Nicht angegeben</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren oligozentrisch in Denver</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>entfällt</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten; und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>Studien - Enrolment 6/1987 bis 12/1990, Gesamtbeobachtung 1638 Patientenmonate</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Klinische Diagnosen PjP nach definierten Diagnosekriterien</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Mortalität</p> <p>Verträglichkeit</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p> <p>Fisher's exact test</p>

21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl. 86 (39 Cotrim und 47 Dapson) Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</i>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? nein Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? nein Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? ja Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? nein in der Durchführung der Intervention? nein</i>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden PjP Episoden in beiden Armen gleich häufig (je n=1), allerdings in der Cotrim Gruppe bereits 11 Tage nach Prophylaxebeginn und bei fehlender (zugegeben) Compliance Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion Mortalität: kein signifikanter Unterschied Eigene Berechnungen kennzeichnen</i>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet? Ja: kein signifikanter Unterschied In beiden Gruppen sehr häufig Therapieabbrüche- bzw. Wechsel zu Alternative: Cotrim 64%, Dapson 70% Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? ja, Todesfälle an OI in allen Gruppen (n.s.) Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt nein</i>
26	Fazit der Autoren	<i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie. Cotrim und Dapson nicht unterschiedlich effektiv in der PjP Primärprophylaxe Kein Unterschied bezüglich Mortalität und AE-bedingtem Therapieabbruch; häufige Unverträglichkeit bei beiden Regimes</i>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<i><u>Die vorliegende Publikation wird</u> <input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt <input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt <u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u> <input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt <input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt <input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht</i>

		<p>mehr heutigen Ansprüchen</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte<input type="checkbox"/> Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar<input type="checkbox"/> Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign<input type="checkbox"/> Es liegen aussagekräftigere Studien vor.<input type="checkbox"/> Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	---

Outcome und Therapiewechsel:

TABLE 3. Results of dapsonе versus trimethoprim/sulfamethoxazole for primary prophylaxis of PCP

Result	Dapsone	Trimethoprim/ sulfamethoxazole
Total enrolled	47	39
Drug discontinued	33 (70%)	25 (64%)
Median time to discontinuation (days) (range)	63 (9–608)	25 (0–857)
Crossed over	10	11
Crossed over/discontinued	6	5
Number remaining on any study drug	18 (38%)	20 (51%)
Effectiveness ^a of drug	19/47 (40%)	17/39 (44%)
Median duration of follow-up (days) (range) ^b	341 (56–945)	352 (177–1,096)

^a Effectiveness is percentage of patients randomized to a drug who were able to continue on that drug and not develop PCP.

^b Refers to patients remaining on medication.

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>01.11.2012</u>
-----------------------	-------------------

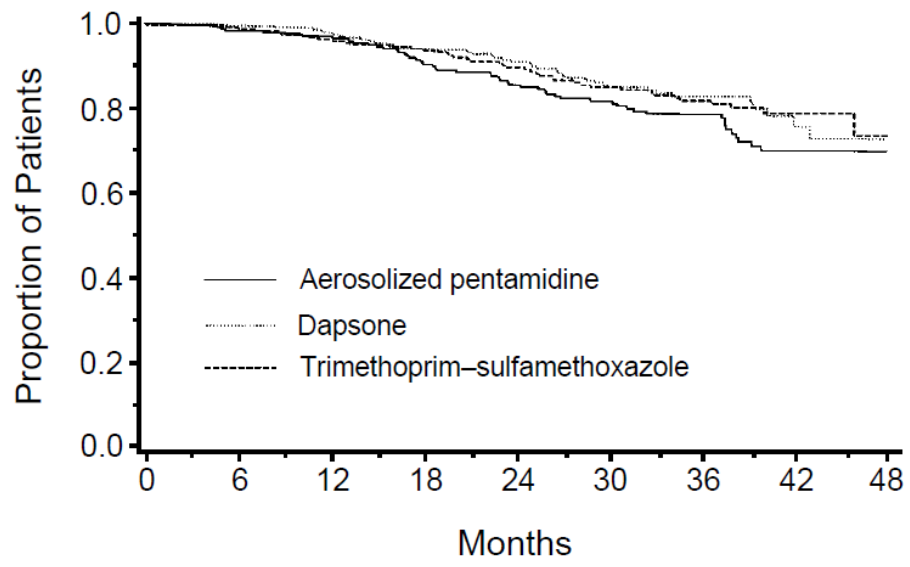
Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1995;332:693-9
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	komparativ, offen, prospektiv, randomisiert, multicenter
3	Studientyp nach Durchsicht	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n) <input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen <input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input checked="" type="checkbox"/> 2⁻: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>Kontext: Patienten mit HIV und Indikation zur Primärprophylaxe der PjP</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>ACTG Multicenter-Studie</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>Nein; Medikamente jeweils durch Hersteller gestellt</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Vergleich dreier Primärprophylaxe – Arten für PjP</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Vergleich der Effektivität einer PjP Prophylaxe mit Cotrim versus Dapson versus inhaliertem Pentamidin</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>HIV+, <200 CD4 /µl (<15%); 4 Wochen Zidovudin-Therapie</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Unverträglichkeit für Cotrim, Dapson oder Pentamidin, Gewicht <40kg, Schwangerschaft; vorhergehende PjP</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Trimethoprim 160 mg und Sulfamethoxazol 800 mg oral zweimal täglich</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Dapson 50mg oral täglich</p> <p>Pentamidin – Aerosol 300mg</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>Keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p>x keine relevanten Subgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. benennen</i></p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>ja</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>Ja, jährlich</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren multizentrisch, Zahl nicht angegeben</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>Nicht angegeben</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p> <p>PjP Ereignis – Beurteilung und Diagnosebestätigung</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>Median 39 Monate (2058 py)</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP - Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Diagnose PjP nach Diagnosekriterien (Erregernachweis)</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Überlebenszeit; Effektivität bei < 100 CD4</p> <p>Toxoplasmosen Episoden</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p> <p>Kaplan Meier Überlebenskurven, 0,05</p>

21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl. 842</i> <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</i>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? ja</i> <i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i> <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? nein</i> <i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</i> <i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? ja</i> <i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen</i> <i>bei Studienbeginn (Baseline)? Nein (allerdings: nested Studie mit ACTG 981: etwas höherer Anteil der Teilnehmer in der Pentamidin-Gruppe auch unter ART)</i> <i>in der Durchführung der Intervention? nein</i>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i> <i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i> <i>Kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen:</i> <i>PjP-Episoden in der Cotrim – Gruppe: 42/276 (31%)</i> <i>PjP-Episoden in der Dapson – Gruppe: 41/276 (30%)</i> <i>PjP-Episoden in der Pentamidin – Gruppe: 54/276 (39%)</i> <i>Nach 36 Monaten kumulatives Risiko bei 18, 17, und 21 % (p=0,22)</i> <i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i> <i>Bei Patienten mit <100 CD4 Zellen Tendenz zu mehr PjP Episoden unter Pentamidin (n.s.)</i> <i>Toxoplasmose: 24 Episoden von cerebraler Toxoplasmose, davon 9 in der Cotrimgruppe, 6 in der Dapson Gruppe und 9 in der Pentamidingruppe (n.s.)</i> <i>Mortalität: kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen</i> <i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> <i>Therapieabbrüche: Cotrim 79%, Dapson 75% und Pentamidin 12%, Leukopenie am häufigsten in der Cotrim-Gruppe; Rash signifikant häufiger unter Cotrim und Dapson als unter Pentamidin</i> <i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? 5 Todesfälle an PjP, gleich verteilt über die Gruppen; keine spezifischen pharmakologisch bedingten SAE genannt</i> <i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt n.a.</i>
26	Fazit der Autoren	<i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i> <i>Kein signifikanter Effektivitätsunterschied der drei Gruppen</i> <i>Jedoch: „the uniform preference for trimethoprim–</i>

		sulfamethoxazole as the initial preventive therapy in patients at lower risk should be reconsidered"
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><u>Die vorliegende Publikation wird</u></p> <p>x berücksichtigt <input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt</p> <p><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen</p> <p><input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</p> <p><input type="checkbox"/> Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Es liegen aussagekräftigere Studien vor.</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige Gründe – und zwar:</p>



Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>20.2.2013</u>	
Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
1	Quelle	Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M: Meta-analysis of prophylactic treatments against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997 Jun 1;15(2):104-14
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	Metaanalyse
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen <input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<p>x 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<input type="checkbox"/> 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist <input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien <input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung
5	Bezugsrahmen	<i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i> Zwei Metaanalysen: zu PjP und zu Toxoplasmose. Hier in dieser Extraktion Konzentration auf PjP <i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Autoren – initiiert; Supported by a grant from the Swiss National Research Foundation (grant number 32-38793.93) <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> nein
6	Indikation	<i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i> Vergleich dreier Sekundärprophylaxe – Arten für PjP bei AIDS mit z.n. PjP
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<i>Nennen</i> Metaanalyse zum Vergleich verschiedener Prophylaxeregime zu zwei Fragen: Inzidenzrate und Mortalität
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i> <u>Einschluß:</u> Nur Studien mit Randomisierung, Intention to treat Analyse und Angabe der Anzahl von eingetretenen opportunistischen Infektionen; in: MEDLINE, AIDSLINE AIDSTRIAL und AIDSDRUGS <u>Ausschluß:</u> Vergleich versus Placebo für PjP (weil Effektivität vs Placebo bereits etabliert war)
9	Prüfintervention	<i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i> Cotrim versus: 1. Pentamidin – Inhalation 2. Dapson 3. Dapson / Pyrimethamin
10	Vergleichsintervention	Vergleiche von 1. Dapson vs Pentamidin – Inhalation 2. Dapson / Pyrimethamin vs Pentamidin - Inhalation
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<i>Dito</i> Weiterer Aspekt der Metaanalyse: cerebrale Toxoplasmose: s. eigene Extraktion hierzu zur selben Publikation
12	Subgruppen	<i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i> <input type="checkbox"/> keine relevanten Subgruppen <input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung <input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<i>Subgruppen ggf. benennen</i>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>entfällt</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>entfällt</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren entfällt</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen entfällt</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? entfällt</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>Pro Studie separat, hier nicht angegeben (Metaanalyse!)</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium Median 13,2 Monate</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP –Rezidiv - Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Diagnose PjP nach Diagnosekriterien (meist: Erregernachweis)</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Mortalität</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p> <p>Gepoolte Analyse</p>
21	Anzahl der behandelten Patienten	<p>Erreichte Fallzahl.</p> <p>Cotrim n=1484</p>

		<p>Dapson/Pyrimethamin n=1584 Pentamidininhalation n=1800 Pentamidininhalation + Dapson n=38 8 Studien zum Vergleich Cotrim vs Pentamidininhalation 1 Studie zum Vergleich Cotrim vs Pentamidininhalation + Pyrimethamin 5 Studien zu Dapson ± Pyrimethamin vs Pentamidininhalation 4 Studien mit drei Armen zu den o.g. Substanzen / Kombinationen 4 Studien zum Vergleich Cotrim vs Dapson + Pyrimethamin <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) entfällt</i></p>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? ja</i> <i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i> <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? entfällt</i> <i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? entfällt</i> <i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? entfällt</i> <i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i></p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p><i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? nein</i> <i>in der Durchführung der Intervention? nein</i></p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p><i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i> <i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i> 1. Cotrim vs Pentamidininhalation: RR 0,59 für PjP-Ereignisse (95% CI, 0.45-0.76), 0,78 für Toxoplasmose (95% CI, 0.55-1.11) und 0,88 für Mortalität 2. Cotrim vs Dapson/Pyrimethamin: RR 0,49 für PjP-Ereignisse (95% CI, 0.26-0.92), 1,17 für Toxoplasmose (95% CI, 0.68-2.04) und 0,98 für Mortalität 3. Dapson/Pyrimethamin vs Pentamidininhalation: RR 0,90 für PjP-Ereignisse (95% CI, 0.71-1.15), 0,72 für Toxoplasmose (95% CI, 0.54-0.97). und 1,07 für Mortalität <i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i> Effektivität der Toxoplasmoseprophylaxe (s. weitere Extraktion) <i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i></p>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> „Drug limiting“ AE: Cotrim 31,5%, Dapson/Pyrimethamin 9,7% und Pentamidininhalation 6,8% <i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? Nein, aber Mortalität berichtet (durch Endpunkte, nicht spezifisch durch Therapie)</i> <i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt nein</i></p>
26	Fazit der Autoren	<p><i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i></p>

		Hauptergebnis: Statistisch signifikante Überlegenheit von Cotrim vs Pentamidininhalation und vs Dapson/Pyrimethamin für PJP Prophylaxe mit RR 0,59 und 0,49
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><u>Die vorliegende Publikation wird</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt</p> <p><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen</p> <p><input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</p> <p><input type="checkbox"/> Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Es liegen aussagekräftigere Studien vor.</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige Gründe – und zwar:</p>

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>01.11.2012</u>
-----------------------	-------------------

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L.: Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. JAMA. 1988 Feb 26;259(8):1185-9.
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	randomisiert, placebokontrolliert
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen <input checked="" type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): „keine Prophylaxe“
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input checked="" type="checkbox"/> 2⁻: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u>

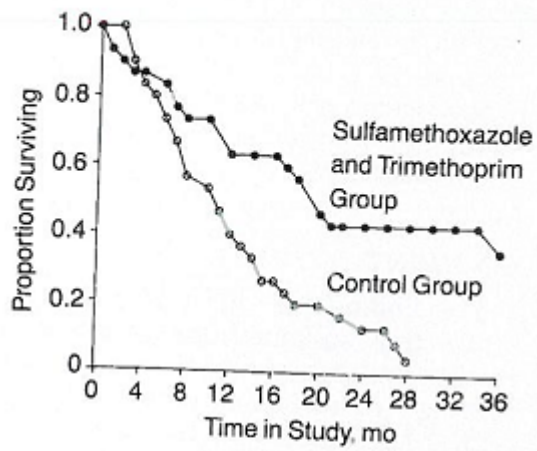
Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>Kontext: AIDS – Patienten ohne bisherige OI</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>Monozentrische IIT</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Verminderung der PjP Episoden bei AIDS-Patienten mit cutanem Kaposi Sarkom</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Prüfung der Effektivität einer PjP Primärprophylaxe bei AIDS – Patienten ohne vorherige opportunistische Infektion</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>AIDS, Kaposi der Haut</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Vorherige opportunistische Infektion</p> <p>Vorherige oder aktuelle Chemoprophylaxe der PjP</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Trimethoprim 160 mg und Sulfamethoxazol 800 mg zweimal täglich oral</p>
10	Vergleichsintervention	Keine Prophylaxe
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p>x keine relevanten Subgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. benennen</i></p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>Nicht angegeben</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren monozentrisch</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben?</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>ja</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium 2 Jahre</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Diagnose PjP nach Diagnosekriterien</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Überlebenszeit und Anteil Überlebender Patienten</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau Kaplan-Meier Kurven, Mantel Cox Test</p>
21	Anzahl der behandelten Patienten	<p>Erreichte Fallzahl. 60</p> <p>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</p>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und	<p>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vor-</p>

	ausgewerteten Patienten	<p>handen? ja</p> <p>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</p> <p>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? nein</p> <p>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</p> <p>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? nein</p> <p>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? nein</p> <p>in der Durchführung der Intervention? nein</p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</p> <p>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</p> <p>Hier wurde eine signifikante Überlegenheit der Cotrim – PjP Prophylaxe gegenüber Placebo gezeigt: in der Verumgruppe entwickelten 0 von 30 (0%) eine PjP im Gegensatz zu 16/30 (53,3%) in der Placebogruppe</p> <p>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</p> <p>Hier wurde eine signifikante Überlegenheit der Cotrim – Prophylaxe gegenüber Placebo gezeigt hinsichtlich der Verlängerung des Überlebenszeit sowie im Anteil der Patienten, die verstarben (jeweils $p < 0,01$).</p> <p>Eigene Berechnungen kennzeichnen</p>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<p>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</p> <p>Ja: signifikant häufigeres Auftreten von AE in der Verumgruppe; Leukopenie, Exanthem</p> <p>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? nein;</p> <p>Todesfälle auf Grundkrankheit bezogen</p> <p>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt? ja</p>
26	Fazit der Autoren	<p>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</p>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><u>Die vorliegende Publikation wird</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt</p> <p><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen</p> <p><input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</p> <p><input type="checkbox"/> Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender</p>

		<p>Mängel im Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Es liegen aussagekräftigere Studien vor.<input type="checkbox"/> Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	---

Zu Feld 24



Proportion of surviving patients with acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma receiving sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis vs no prophylaxis, using Kaplan-Meier product-limit method. Closed circles represent patients receiving sulfamethoxazole and trimethoprim suppressive therapy; open circles represent patients receiving no suppressive therapy.

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>01.11.2012</u>
-----------------------	-------------------

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM et al: A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. N Engl J Med. 1992 Dec 24;327(26):1842-8.
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	komparativ, offen, prospektiv, randomisiert
3	Studientyp nach Durchsicht	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n) <input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen <input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrschein-

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>lichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist X 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i> Kontext: Patienten mit AIDS und Z.n. PjP <i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> ACTG Multicenter-Studie <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i> Vergleich dreier Sekundärprophylaxe – Arten für PjP bei AIDS mit z.n. PjP</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i> Vergleich der Effektivität einer PjP Sekundärprophylaxe mit Cotrim versus inhaliertem Pentamidin und Trimethoprim-Sulfadoxin (Fansidar®)</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i> <u>Einschluß:</u> AIDS, z.n. PjP <u>Ausschluß:</u> Unverträglichkeit für Cotrim, Pentamidin, Fansidar® oder Zidovudin, Karnofsky <60%, Schwangerschaft, Drogengebrauch</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i> Trimethoprim 160 mg und Sulfamethoxazol 800 mg oral täglich</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Pentamidin – Aerosol 300mg über Jet-Nebulizer einmal monatlich Trimethoprim-Sulfadoxin (Fansidar®) (diese Gruppe wurde jedoch nach einem Jahr vorzeitig beendet und die Teilnehmer wurden für die Analyse nicht berücksichtigt)</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i> keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i> x keine relevanten Subgruppen <input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung <input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen <i>Subgruppen ggf. benennen</i></p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>ja</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>Ja, jährlich</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren multizentrisch, Zahl nicht angegeben</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>Nicht angegeben</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium Median 17,4 Monate</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP –Rezidiv - Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Diagnose PjP nach Diagnosekriterien (Erregernachweis)</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Überlebenszeit und Anteil von Leber-Nebenwirkungen</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau Chi Quadrat, Fisher's Exact, Wilcoxon-Mann Whitney, Kaplan Meier Überlebenskurven, 0,05</p>
21	Anzahl der behandelten Patienten	<p>Erreichte Fallzahl. 310</p> <p>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) ja, 1991, nachdem Interim-Analyse Signifikanz zeigte</p>

22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? ja</i></p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i></p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? ja: in jeder Gruppe ein Patient wegen Sulfa-Unverträglichkeit in der Vergangenheit</i></p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</i></p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? ja</i></p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i></p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p><i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? nein</i></p> <p><i>in der Durchführung der Intervention? nein</i></p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p><i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i></p> <p><i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i></p> <p><i>PjP-Rezidive in der Cotrim – Gruppe: 14/154 (9%)</i></p> <p><i>PjP-Rezidive in der Pentamidin – Gruppe: 36/156 (23%)</i></p> <p><i>Rekurrenz-Rate nach 18 Monaten 11,4% versus 27,6% (p<0,001). Risiko eines Rezidivs 3,25 fach erhöht bei Pentamidin versus Cotrim.</i></p> <p><i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i></p> <p><i>Kein signifikanter Unterschied bezüglich Überleben und hepatischer Toxizität</i></p> <p><i>Signifikant häufigeres cross-over wegen Leukopenie von Cotrim zu Pentamidin im Gegensatz zu Pentamidin zu Cotrim: n=27 vs n=4 ; schwere bakterielle Infektionen unter Cotrim: 19 vs 38 unter Pentamidin</i></p> <p><i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i></p>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i></p> <p><i>Ja: signifikant häufigeres Auftreten von Leukopenie unter Cotrim</i></p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? ja, Todesfälle an OI in beiden Gruppen gleich häufig</i></p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt ja</i></p>
26	Fazit der Autoren	<p><i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i></p> <p><i>Höhere Effektivität von Cotrim für die Sekundärprophylaxe der PjP</i></p>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><i><u>Die vorliegende Publikation wird</u></i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt</p> <p><i><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></i></p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt</p>

		<ul style="list-style-type: none">□ Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen□ Keine (patienten-) relevanten Endpunkte□ Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar□ Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign□ Es liegen aussagekräftigere Studien vor.□ Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	---

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung		<u>01.11.2012</u>
Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S et al: Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med. 1977 Dec 29;297(26):1419-26.
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
3	Studientyp nach Durchsicht	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen <input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input checked="" type="checkbox"/> X 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>Kontext: Kinder mit ALL und Karzinomerkrankungen at risk für PjP, nicht HIV (Studie vor der HIV-Ära)</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>Monozentrische IIT</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Verminderung der PjP Episoden bei Immunsupprimierten</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Prüfung der Effektivität einer PjP Primärprophylaxe bei Immunsupprimierten</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>Immunsuppression durch ALL, Karzinom / und-oder Chemotherapie</p> <p>Risiko für PjP</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Keine Kriterien genannt</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Trimethoprim 150 mg/m² und Sulfamethoxazol 750 mg/2 oral pro Tag über 2 Jahre</p>
10	Vergleichsintervention	Placebo
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p>x keine relevanten Subgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. benennen</i></p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>Nicht angegeben</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren monozentrisch</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben?</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>ja</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium im Mittel 382 Tage / Patient</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Diagnose PjP nach Diagnosekriterien</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Zahl von weiteren Infektionsepisoden: Sepsis, Otitis, Sinusitis, nicht-PjP-Pneumonie, Haut- Weichgewebeeinfektionen</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau Vierfeldertafel, 0,05</p>
21	Anzahl der behandelten Patienten	<p>Erreichte Fallzahl. 160</p> <p>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</p>
22	Zahl und Charakteristika	<p>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vor-</p>

	der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p>handen? ja</p> <p>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</p> <p>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? nein</p> <p>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</p> <p>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? nein</p> <p>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? nein</p> <p>in der Durchführung der Intervention? nein</p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</p> <p>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</p> <p>Hier wurde eine signifikante Überlegenheit der Cotrim – PjP Prophylaxe gegenüber Placebo gezeigt: 21% in der Placebogruppe vs. 0% in der Verumgruppe</p> <p>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion Hier wurde eine signifikante Überlegenheit der Cotrim –Prophylaxe gegenüber Placebo gezeigt hinsichtlich der Verhinderung von Infektionskomplikationen Sepsis, Otitis, Sinusitis, nicht-PjP-Pneumonie, und Haut- Weichgewebeinfektionen (jeweils $p < 0,01$)</p> <p>Eigene Berechnungen kennzeichnen</p>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<p>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</p> <p>Ja: signifikant häufigeres Auftreten von oraler Candidiasis und Mukositis in der Verumgruppe</p> <p>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? ja: Laborwertveränderungen</p> <p>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt? nein</p>
26	Fazit der Autoren	<p>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</p>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><u>Die vorliegende Publikation wird</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt</p> <p><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen</p> <p><input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</p> <p><input type="checkbox"/> Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign</p>

		<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Es liegen aussagekräftigere Studien vor.<input type="checkbox"/> Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	--

Zu Feld 24

Fisher's exact Test (mit „0“ nicht möglich, deshalb ersatzweise mit 1)

Zielkriterium	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	Verum	Kontrolle			
<i>Erfolg</i>	<i>0 / 80 (0%)</i>	<i>17 / 80 (21,25%)</i>			<i><0.00002673</i>

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>01.11.2012</u>
-----------------------	-------------------

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L: Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia. N Engl J Med. 1987 Jun 25;316(26): 1627-32.
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	randomisiert, prospektiv
3	Studientyp nach Durchsicht	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n) <input checked="" type="checkbox"/> mit Dosisgruppen <input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input checked="" type="checkbox"/> X 2⁻: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>Kontext: Patienten mit lymphatischer Leukämie, nicht HIV</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>Monozentrische IIT</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Vergleich zweier Applikationsarten von Cotrim</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Vergleich der Effektivität einer PjP Primärprophylaxe bei ALL: täglich vs 3 Tage pro Woche</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>ALL</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Cotrim - Allergie</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Trimethoprim 150 mg und Sulfamethoxazol 750 mg / qm KÖF an drei Tagen der Woche oral</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Trimethoprim 150 mg und Sulfamethoxazol 750 mg / qm KÖF täglich oral</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p>x keine relevanten Subgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. benennen</i></p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>Nicht angegeben</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren monozentrisch</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>nein</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium 2 Jahre</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Diagnose PjP nach Diagnosekriterien</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Überlebenszeit und Anteil überlebender Patienten</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau Vierfeldertafel, Fisher's exact tests; 0,05</p>
21	Anzahl der behandelten Patienten	<p>Erreichte Fallzahl. 166</p> <p>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</p>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und	<p>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vor-</p>

	ausgewerteten Patienten	<p>handen? ja</p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm</i> nein</p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?</i> ja: in jeder Gruppe ein Patient wegen Sulfa-Unverträglichkeit in der Vergangenheitachsehen</p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse?</i> ja</p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse?</i> nein</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten.</i> nein</p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p><i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen</i></p> <p>bei Studienbeginn (Baseline)? nein</p> <p>in der Durchführung der Intervention? nein</p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p><i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i></p> <p><i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i></p> <p>Hier wurde eine Äquivalenz der Cotrim – PjP Prophylaxe 7 mal pro Woche versus 3 mal Pro Woche gezeigt: in keiner der beiden Behandlungsgruppen trat eine PjP Episode auf.</p> <p><i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i></p> <p><i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i></p>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i></p> <p>Ja: signifikant häufigeres Auftreten systemischer Mykosen (n=10) in der 7x/Woche Gruppe versus der 3x/Woche Gruppe (n=1), p=0,024</p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?</i> Ja: Rash, Neutropenie</p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?</i> ja</p>
26	Fazit der Autoren	<p><i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i></p>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><u>Die vorliegende Publikation wird</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt</p> <p><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen</p> <p><input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</p> <p><input type="checkbox"/> Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign</p>

		<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Es liegen aussagekräftigere Studien vor.<input type="checkbox"/> Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	--

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>02.11.2012</u>	
Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
1	Quelle	Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, et al. Primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia: a randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapsone plus pyrimethamine. AIDS 1993;7:59-64
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	Prospektiv, randomisiert, offen
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</p> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <p><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</p> <p><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></p>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<p><input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2⁻: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u></p>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>HIV – Patienten; PjP und Toxo- Primär-Prophylaxe bei HIV und AIDS</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>spanische Monozentrische Studie in Barcelona</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Vergleich von PjP- und Toxoplasmose-Enzephalitis (TE)</p> <p>Prophylaxe Cotrim vs. Dapson/Pyrimethamin vs. Pentamidinhalation</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Auftreten von Episoden einer PjP oder cerebralen Toxoplasmose in jedem Behandlungsarm</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>HIV+, z.n. PjP, Vollbild AIDS</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Vorherige PjP oder TE; Alter <13 Jahre, Schwangerschaft</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Cotrim 160/800mg oral dreimal pro Woche</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Dapson 100mg und Pyrimethamin 25mg oral einmal wöchentlich (Montag)</p> <p>Pentamidin – Aerosol 300mg einmal monatlich</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p><input type="checkbox"/> keine relevanten Subgruppen</p> <p>x prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. Benennen</i></p> <p>Für Toxoplasmose seropositive Patienten erhielten zusätzlich Pyrimethamin und wurden extra ausgewertet</p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>nein</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren monozentrisch</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>entfällt</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>medianes follow up 1 Jahr</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Klinische Diagnosen PjP nach definierten Diagnosekriterien</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Zahl von Toxoplasmose - Episoden pro Gruppe</p> <p>Verträglichkeit</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p> <p>"log rank statistic"</p>
21	Anzahl der behandelten	<p>Erreichte Fallzahl. 331</p>

	Patienten	<i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</i>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? nein</i></p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i></p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? nein</i></p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</i></p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? nein</i></p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i></p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p><i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? nein</i></p> <p><i>in der Durchführung der Intervention? nein</i></p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p><i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i></p> <p><i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i></p> <p>PjP Episoden pro 100 py: Cotrim: 3,0 Dapson-Pyrimethamin: 8,3, Pentamidin: 5,6 (n.s.)</p> <p>Toxo Episoden: n=9; kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen</p> <p><i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i></p> <p>n.a.</p> <p><i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i></p>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i></p> <p>Ja: signifikant weniger systemische UE in der Pentamidin-gruppe verglichen mit beiden anderen Gruppen</p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? ja, Todesfälle an OI in allen Gruppen (n.s.)</i></p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt nein</i></p>
26	Fazit der Autoren	<p><i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i></p> <p>Effektivität von Cotrim und Dapson-Pyrimethamin ist Pentamidin in der Primärprophylaxe der PjP nicht unterlegen; Pentamidin ist besser verträglich</p>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><u><i>Die vorliegende Publikation wird</i></u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt</p> <p><u><i>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</i></u></p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen</p> <p><input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte</p>

		<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar<input type="checkbox"/> Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign<input type="checkbox"/> Es liegen aussagekräftigere Studien vor.<input type="checkbox"/> Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	--

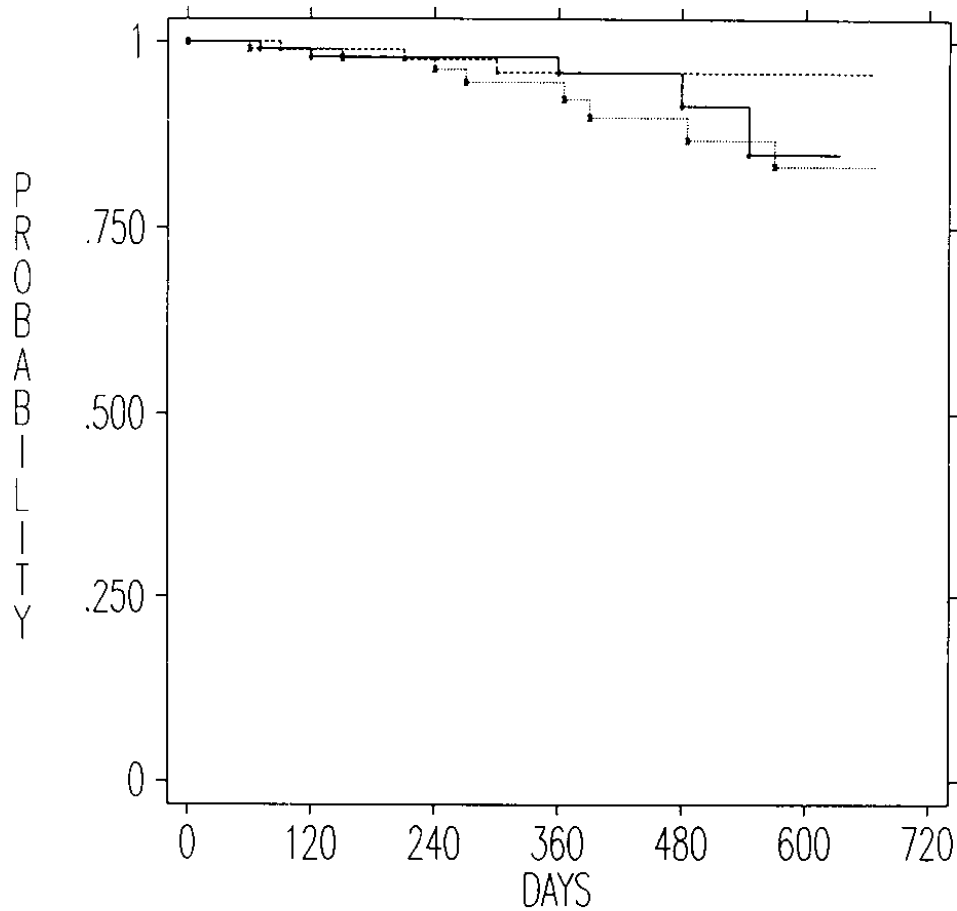


Fig. 1. Estimated cumulative probability of survival without *Pneumocystis carinii* pneumonia according to treatment group. Pentamidine (—); cotrimoxazole (---); dapsone plus pyrimethamine (·····). The difference between the treatment groups was not significant ($P = 0.3$ by the Mantel-Cox test).

Table 2. Rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) according to treatment group.

Study group	PCP episodes								
	PCP (intention to treat)					PCP (while on study drug)			
	No.	Patient-years	No.	Rate	<i>P</i> value	Patient-years	No.	Rate	<i>P</i> value
Pentamidine	108	89	5*	5.6 (0.9–10.3)	0.6 [†]	88	5	5.7 (0.8–10.6)	0.2 [†]
Cotrimoxazole	107	100	3	3 (0–6.3)	0.2 [‡]	93	1	1.1 (0–3.2)	0.08 [‡]
Dapsone plus pyrimethamine	116	97	8	8.3 (2.8–13.8)	0.7 [§]	95	7	7.4 (2.1–12.7)	0.9 [§]
Total	331	286	16	5.6 (2.8–8.3)		276	13	4.7 (2.1–7.2)	

Rates are the number of diagnoses per 100 patient-years of observation. Numbers within parentheses are 95% confidence intervals. *Of these five patients, two also received pyrimethamine, in one of whom treatment compliance was poor. [†]*P* values are for the comparison of the pentamidine group with the cotrimoxazole group. [‡]*P* values are for the comparison of the cotrimoxazole group with the dapsone plus pyrimethamine group. [§]*P* values are for the comparison of the dapsone plus pyrimethamine group with the pentamidine group.

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung		<u>02.11.2012</u>
Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	May T, Beuscart C, Reynes J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia: a prospective, randomized, controlled clinical trial. J Acquir Immune Defic Syndr 1994;7:457-62
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	Prospektiv, randomisiert, multizentrisch, offen
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</p> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <p><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</p> <p><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></p>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<p><input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>X 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>HIV – Patienten; PjP und Toxo- Primär-Prophylaxe bei HIV und AIDS</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>Französische Multicenterstudie</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Vergleich von PjP- und Toxoplasmose-Enzephalitis (TE) Prophylaxe Cotrim low dose vs. Pentamidinhalation</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Auftreten von Episoden einer PjP oder cerebralen Toxoplasmose in jedem Behandlungsarm</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>HIV+, CD4 <200 /µl</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Vorherige PjP oder TE</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Cotrim 80/400mg oral täglich</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Pentamidin – Aerosol 300mg einmal monatlich</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p>x keine relevanten Subgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. Benennen</i></p> <p>Auswertung bezüglich Auftreten von cerebraler Toxoplasmose</p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>nein</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren 14</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? nein</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>entfällt</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten; und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>Studiendauer 13 Monate (1.9.1989 bis 30.9.1990); mean follow up 278 Tage</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP und Toxoplasmose - Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Klinische Diagnosen PjP und cerebrale Toxoplasmose nach definierten Diagnosekriterien</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Verträglichkeit</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p> <p>Kaplan Meier time to event</p>
21	Anzahl der behandelten	<p>Erreichte Fallzahl. 214</p>

	Patienten	<i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</i>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? nein</i></p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i></p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? nein</i></p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</i></p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? nein</i></p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i></p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p><i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? Nein, lediglich beim Männeranteil = 88% in der Pentamidingruppe und 74% in der Cotrimgruppe</i></p> <p><i>in der Durchführung der Intervention? nein</i></p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p><i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i></p> <p><i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i></p> <p>PjP Episoden pro Beobachtungsjahr:</p> <p>Cotrim: 1,3 (absolut 2 Episoden/ 108 Patienten ITT)</p> <p>Pentamidin: 3,1 (absolut: 5 Episoden / 106 Patienten ITT)</p> <p>TE Episoden absolut 19: 10 in der Cotrim – Gruppe und 9 in der Pantamidingruppe (ITT)</p> <p>Von den 10 TE Patienten der Cotrimgruppe waren zum Zeitpunkt der TE Diagnose bereits 9 auf Pentamidin gewechselt</p> <p><i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i></p> <p>Kein Unterschied in der Mortalität</p> <p><i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i></p>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i></p> <p>Ja: mittel bis schwergradig: Cotrim signifikant häufiger (s. Tabelle)</p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? ja, Todesfälle an OI in allen Gruppen (n.s.)</i></p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt nein</i></p>
26	Fazit der Autoren	<p><i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i></p> <p>PjP: kein Signal für Effektivitätsunterschiede</p> <p>TE: kein Effektivitätsunterschied</p> <p>Verträglichkeit von Pentamidin besser als von Cotrim</p>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><u><i>Die vorliegende Publikation wird</i></u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt</p> <p><u><i>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</i></u></p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der</p>

		<p>Technologie nicht berücksichtigt</p> <ul style="list-style-type: none">□ Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen□ Keine (patienten-) relevanten Endpunkte□ Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar□ Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign□ Es liegen aussagekräftigere Studien vor.□ Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	---

TABLE 2. *Outcome of prophylactic treatment*

	Aerosolized pentamidine (<i>n</i> = 106)	TMP-SMX (<i>n</i> = 108)
Continuous follow-up (2 years)	52 (49%)	33 (31%)
Reason for discontinuation		
Diagnosis of PCP	5	0
Concomitant therapy	4	4
Intolerance ^a	5	33
Clinical adverse reaction	2	22
Biological toxicity	3	11
Inobservance	14	20
Individual decision	1	0
Death	22	11
Lost to follow-up	3	7

TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; PCP, *Pneumocystis carinii* pneumonia.

^a $p < 0.01$.

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung		<u>02.11.2012</u>
Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Nielsen TL, Jensen BN, Nelsing S et al: Randomized study of sulfamethoxazole-trimethoprim versus aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Scand J Infect Dis 1995;27:217-20
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	komparativ, offen, prospektiv, randomisiert
3	Studientyp nach Durchsicht	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n) <input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen <input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrchein-

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>lichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p>X 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>Patienten mit AIDS und Indikation zur Sekundärprophylaxe der PjP</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>Dänische Studie an zwei Zentren in Kopenhagen</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>Nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Vergleich von Sekundärprophylaxe – Arten für PjP</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Vergleich der Effektivität einer PjP Prophylaxe mit Cotrim versus inhaliertem Pentamidin</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>HIV+, AIDS z.n. PjP</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Unverträglichkeit für Cotrim; Stillperiode</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Trimethoprim 80 mg und Sulfamethoxazol 400 mg oral zweimal täglich</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Pentamidin – Aerosol 300mg einmal pro Monat</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p>x keine relevanten Subgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. benennen</i></p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>n.a.</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren bizentrisch</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>Nicht angegeben</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>im Mittel 17,2 Monate Beobachtungszeit</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP - Rezidiven pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Diagnose PjP nach Diagnosekriterien (Erregernachweis)</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Toxoplasmose Episoden</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p> <p>Kaplan Meier Überlebenskurven, 0,05</p>
21	Anzahl der behandelten Patienten	<p>Erreichte Fallzahl. 94</p> <p>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</p>

22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? ja</i></p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i></p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? nein</i></p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</i></p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? nein</i></p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i></p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p><i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? Nein</i></p> <p><i>in der Durchführung der Intervention? nein</i></p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p><i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i></p> <p><i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i></p> <p>PjP - Rezidive:</p> <p>in der Cotrim – Gruppe: 1/47 (2,1%)</p> <p>in der Pentamidin – Gruppe: 8/47 (17%)</p> <p>1 Jahres – Kumulativ – Rate: 9 % für Pentamidin und 2,4% für Cotrim (p<0,05)</p> <p><i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i></p> <p>Tendenz zu weniger Toxoplasmose Episoden in der Cotrim – Gruppe (n.s.)</p> <p>Kein Unterschied in der Mortalität</p> <p><i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i></p>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i></p> <p>Ja; Rash, Leukopenie</p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? nein</i></p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt n.a.</i></p>
26	Fazit der Autoren	<p><i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i></p> <p>Für Sekundärprophylaxe Cotrim effektiver als Inhalation</p> <p>„based on these data we recommend SMX-TMP for secondary PCP prophylaxis“</p>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><u><i>Die vorliegende Publikation wird</i></u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt</p> <p><u><i>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</i></u></p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen</p> <p><input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte</p>

		<ul style="list-style-type: none">□ Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar□ Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign□ Es liegen aussagekräftigere Studien vor.□ Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	--

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>03.11.2012</u>	
Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
1	Quelle	Podzamczar D, Santín M, Jiménez J, et al. Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. AIDS 1993;7:501-6
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	prospektiv, randomisiert, offen
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</p> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <p><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</p> <p><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></p>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<p><input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>X 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>HIV – Patienten; PjP und Toxo- Primär-Prophylaxe bei HIV und AIDS</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>Spanische monozentrische Studie in Barcelona</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Vergleich von PjP- und Toxoplasmose-Enzephalitis (TE) Prophylaxe Cotrim vs. Dapson/Pyrimethamin</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Auftreten von Episoden einer PjP oder cerebralen Toxoplasmose in jedem Behandlungsarm</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>HIV+, CD4 <200 /µl</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Vorherige PjP oder TE; Sulfonamidallergie; Hb <9 g/dl</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Cotrim 160/800mg oral jeweils 3x/Woche (Mo/Mi/Fr)</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Dapson 100mg und Pyrimethamin 25mg oral einmal wöchentlich</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p>x keine relevanten Subgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. Benennen</i></p> <p>Toxoplasmose Ak positive Patienten: Auswertung bezüglich Auftreten von cerebraler Toxoplasmose</p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>ja</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren monozentrisch</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>entfällt</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten; und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>Studiendauer 42 Monate 1988/1990, mittleres follow up 380 Tage</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Klinische Diagnosen PjP und cerebrale Toxoplasmose nach definierten Diagnosekriterien</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Zahl von Toxoplasmose - Episoden pro Gruppe</p> <p>Mortalität</p> <p>Verträglichkeit</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p>

	Endpunkte	Fisher's exact test; Mantel-Cox
21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl. 166</i> <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) ja (erhöhte Zahl von PjP im Dapson – Arm)</i>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? nein</i> <i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i> <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? nein</i> <i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</i> <i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? ja</i> <i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? Ja: niedrigerer CD4-Wert in der Cotrim-Gruppe (109 vs 127; $p=0,047$); nicht relevant, da Studien-Outcome dadurch eher unterschätzt</i> <i>in der Durchführung der Intervention? nein</i>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i> <i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i> <i>PjP Episoden signifikant weniger im Cotrim Arm ($p=0,01$):</i> <i>Cotrim: 3/81 (3,7%)</i> <i>Dapson-Pyrimethamin: 13/85 (15,2%)</i> <i>Toxo Episoden nicht unterschiedlich häufig:</i> <i>Cotrim: 2/81 (2,4%)</i> <i>Dapson-Pyrimethamin: 3/85 (3,5%)</i> <i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i> <i>Mortalität: kein signifikanter Unterschied ($p=0,27$)</i> <i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> <i>Ja: signifikant häufiger unter Cotrim</i> <i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? ja, Todesfälle an OI in allen Gruppen (n.s.)</i> <i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt nein</i>
26	Fazit der Autoren	<i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i> <i>PjP: höhere Effektivität für Cotrim als für Dapson-Pyrimethamin</i> <i>Bessere Verträglichkeit von Dapson-Pyrimethamin</i> <i>Kein Unterschied bezüglich TE und Mortalität</i>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<i><u>Die vorliegende Publikation wird</u></i> <input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt <input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt <i><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></i> <input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücks-

		<p>sichtig</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt<input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen<input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte<input type="checkbox"/> Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar<input type="checkbox"/> Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign<input type="checkbox"/> Es liegen aussagekräftigere Studien vor.<input type="checkbox"/> Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	--

PjP ITT und PP

Table 2. Rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in patients receiving cotrimoxazole (TMP-SMX) or dapsone-pyrimethamine (DP).

Regimen	No.	Intention-to-treat			While on regimen		
		Patient-years	No.	Rate (%) [*]	Patient-years	No.	Rate (%)
TMP-SMX	81	95	3 [†]	3.1 [§]	80	1	1.2 [†]
DP	85	78	13 [‡]	16.6 [§]	66	11	16.6 [†]
Total	166	173	16	9.2	146	12	8.2

^{*}Number developing PCP per 100 patient-years. [†]Two patients were receiving DP and [‡]two inhaled pentamidine when they developed PCP. [§] $P = 0.005$. [¶] $P = 0.002$.

Toxoplasmose, Überleben, Verträglichkeit:

Table 3. Outcome of patients treated with cotrimoxazole (TMP-SMX) or dapsone-pyrimethamine (DP) for *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) prophylaxis.

Outcome	No.(%) [*]		
	TMP-SMX (n = 81)	DP (n = 85)	Total (n = 166)
PCP	3 (3.7) [†]	13 (15.2) [†]	16 (9.6)
Toxoplasmosis	3 (3.7)	2 (2.3)	5 (3.0)
Death	14 (17.2)	15 (17.6)	29 (17.4)
Due to PCP	0 (0)	2 (2.3)	2 (1.2)
Not due to PCP	14 (17.2)	13 (15.2)	27 (16.2)
One or more end-points	17 (20.9)	24 (28.2)	41 (24.6)
Discontinued	30 (37.0)	26 (30.5)	56 (33.7)
Adverse reactions	10 (12.3) [†]	2 (2.3) [†]	12 (7.2)
Lost to follow-up	12 (14.8)	15 (17.6)	27 (16.2)
Other reasons [‡]	8 (9.8)	9 (10.5)	17 (10.2)

^{*}Some patients are included in more than one category. [†] $P = 0.01$.

[‡]Protocol violation or patient decision.

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>03.11.2012</u>	
Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
1	Quelle	Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of Pneumocystis pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. Ann Intern Med 1995;122:755-61
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	prospektiv, randomisiert, offen
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</p> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <p><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</p> <p><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></p>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<p><input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>X 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>HIV – Patienten; PjP und Toxo- Primär-Prophylaxe bei HIV und AIDS</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>Spanische monozentrische Studie in Barcelona</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Vergleich von PjP- und Toxoplasmose-Enzephalitis (TE) Prophylaxe Cotrim vs. Dapson/Pyrimethamin</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Auftreten von Episoden einer PjP oder cerebralen Toxoplasmose in jedem Behandlungsarm</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>HIV+, CD4 <200 /µl</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Vorherige PjP oder TE; Sulfonamidallergie; Hb <9 g/dl</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Cotrim 160/800mg oral jeweils 3x/Woche (Mo/Mi/Fr)</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Dapson 100mg und Pyrimethamin 50mg oral zweimal wöchentlich (Di/Fr)</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p>x keine relevanten Subgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. Benennen</i></p> <p>keine</p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>ja</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren monozentrisch</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>entfällt</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten; und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>Studien - Enrolment 4/1992 bis 7/1994, mittleres follow up 430 Tage [30-810]</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Klinische Diagnosen PjP und cerebrale Toxoplasmose nach definierten Diagnosekriterien</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Zahl von Toxoplasmose - Episoden pro Gruppe</p> <p>Mortalität</p> <p>Verträglichkeit</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p>

	Endpunkte	Fisher's exact test; Mantel-Cox log rank Test
21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl.</i> 230 <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe)</i> ja (erhöhte Zahl von PjP im Dapson – Arm)
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden?</i> nein <i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm</i> nein <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet?</i> Ja: 30 Patienten nicht in die Analyse einbezogen, da Entwicklung des Endpunkt kurz nach Enrolment <i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse?</i> ja <i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse?</i> ja <i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten.</i> nein
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)?</i> nein <i>in der Durchführung der Intervention?</i> nein
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i> <i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i> PjP Episoden signifikant weniger im Cotrim Arm ($p < 0,0001$): Cotrim: 0/104 (0%) Dapson-Pyrimethamin: 6/96 (6,3%) TE Episoden nicht unterschiedlich häufig: Cotrim: 1/104 (1%) Dapson-Pyrimethamin: 2/96 (2%) <i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i> Mortalität: kein signifikanter Unterschied <i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> Ja: kein signifikanter Unterschied <i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet?</i> ja, Todesfälle an OI in allen Gruppen (n.s.) <i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt</i> nein
26	Fazit der Autoren	<i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i> PjP: höhere Effektivität für Cotrim als für Dapson-Pyrimethamin Kein Unterschied bezüglich TE, Mortalität und AE-bedingtem Therapieabbruch
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<u><i>Die vorliegende Publikation wird</i></u> <input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt <input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt <u><i>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</i></u>

	<ul style="list-style-type: none">□ Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt□ Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt□ Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen□ Keine (patienten-) relevanten Endpunkte□ Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar□ Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign□ Es liegen aussagekräftigere Studien vor.□ Sonstige Gründe – und zwar:
--	---

Table 2. Outcome of Patients Treated with Trimethoprim-Sulfamethoxazole or Dapsone-Pyrimethamine*

Outcome†	TMP-SMX	DP	P
	(n = 104)	(n = 96)	Value
	<i>n</i> (%)		
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	0	6 (6.3)	<0.0001‡
Toxoplasmosis	1 (1.0)	2 (2.1)	>0.2‡
Death	15 (14.4)	14 (14.6)	>0.2§
Discontinued therapy	27 (25.9)	37 (38.5)	0.06§
Adverse reactions	10 (9.6)	9 (9.3)	>0.2§
Fever, rash, or both	7 (6.8)	7 (7.3)	>0.2§
Gastric intolerance	3 (2.9)	1 (1.0)	>0.2‡
Hepatotoxicity	0	1 (1.0)	>0.2‡
Lost to follow-up	12 (11.5)	13 (13.5)	>0.2§
No compliance	5 (4.8)	15 (15.6)	0.01§

* DP = dapsone-pyrimethamine; TMP-SMX = trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole).

† Some patients are included in more than one category.

‡ Fisher exact test.

§ Chi-square test.

|| Of the 7 patients receiving trimethoprim-sulfamethoxazole, 5 had fever and rash only, 1 had rash only, and 1 had fever only. Of the 7 patients receiving dapsone-pyrimethamine, 2 had fever and rash, and 5 had rash only.

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>03.11.2012</u>	
Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
1	Quelle	Rizzardì GP, Lazzarin A, Musicco M, et al. Risks and benefits of aerosolized pentamidine and cotrimoxazole in primary prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia in HIV-1-infected patients: a two-year Italian multicentric randomized controlled trial. <i>J Infect</i> 1996;32:123-31
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	prospektiv, randomisiert, offen, multizentrisch
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</p> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <p><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</p> <p><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></p>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<p><input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>X 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i> HIV – Patienten; PjP Primär-Prophylaxe bei HIV und AIDS <i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i> Italienische Multicenterstudie <i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i> Nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i> PjP- Prophylaxe bei HIV-Patienten</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i> Auftreten von Episoden einer PjP in jedem Behandlungsarm</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i> <u>Einschluß:</u> HIV+, CD4 <200 /µl; Krankheitsaktivitäts – Score >5 (bestehend aus HIV assoziierten Diagnosen wie Candidiasis, Haarleukoplakie oder Thrombopenie); >14 Jahre <u>Ausschluß:</u> Vorherige PjP oder TE; Sulfonamidallergie</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i> Cotrim 160/800mg oral zweimal täglich</p>
10	Vergleichsintervention	Pentamidin – Inhalation 300mg einmal monatlich
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<i>Dito</i> keine
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i> x keine relevanten Subgruppen <input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung <input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen <i>Subgruppen ggf. Benennen</i> keine</p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>Nicht angegeben</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren 23 Zentren in Italien</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>entfällt</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten; und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>2 Jahre Studiendauer, mittlere Beobachtungsdauer 307 Tage</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Klinische Diagnose PjP nach definierten Diagnosekriterien</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Toxoplasmose Enzephalitis (TE)</p> <p>Mortalität</p> <p>Verträglichkeit</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p> <p>Fisher's exact test; Kaplan-Meier time to event Kurven</p>

21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl. 220</i> <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</i>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? nein</i> <i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i> <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? Ja: 15 in der Cotrim-Gruppe und 9 in der Pentamidin-Gruppe (Medikation verweigert); nur die 196 verbleibenden Patienten wurden analysiert</i> <i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</i> <i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? ja</i> <i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? nein</i> <i>in der Durchführung der Intervention? nein</i>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i> <i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i> Nach 2 Jahren: PjP Episoden in beiden Armen gleich häufig Cotrim 6/95 (5,6%) Pentamidin 6/101 (5,9%) TE Episoden. Kein signifikanter Unterschied: Cotrim 8/95 (8,4%) Pentamidin 10/101 (9,9%) <i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i> Mortalität: kein signifikanter Unterschied <i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i>
25	Unerwünschte Therapiewirkung	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> Ja: kein signifikanter Unterschied In der Cotrim-Gruppe häufigerer Cross-Over: 41 vs 4 Therapiewechsel (p<0,001) <i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? ja, Todesfälle an OI in allen Gruppen (n.s.)</i> <i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt nein</i>
26	Fazit der Autoren	<i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i> Cotrim und Pentamidin nicht unterschiedlich effektiv in der PjP und TE Primärprophylaxe Kein Unterschied bezüglich Mortalität Häufigere Therapiewechsel unter Cotrim
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<i><u>Die vorliegende Publikation wird</u></i> <input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt <input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt <i><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></i>

	<ul style="list-style-type: none">□ Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt□ Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt□ Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen□ Keine (patienten-) relevanten Endpunkte□ Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar□ Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign□ Es liegen aussagekräftigere Studien vor.□ Sonstige Gründe – und zwar:
--	---

Outcome und Therapiewechsel:

Table II. Occurrence of end-points by regimen assigned

	Pentamidine			Cotrimoxazole		
	1st year	2nd year	Total	1st year	2nd year	Total
PCP	4	2	6	1	4	5
TE	7 (1)*	3	10	3 (2)*	5	8
Death	15	15	30	2 (1)*	16	18
Any end-point†	19 (1)*	17	36	5 (2)*‡	19	24
Crossover	4	—	4	41	—	41

* Numbers in parentheses are patients who switched the treatment arm before the occurrence of the end-point.

† Seven/19 and 3/17 patients in the pentamidine group and 1/5 and 6/19 in the cotrimoxazole group had more than one end-point during the first and second year of study, respectively.

‡ One patient, assigned to cotrimoxazole, switched the treatment and then died for an episode of TE.

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>02.11.2012</u>	
Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
1	Quelle	Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK et al: A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992;327:1836-41
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	komparativ, offen, prospektiv, randomisiert, multicenter
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n) <input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n) <input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen <input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias <input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist <input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrschein-

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>lichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p>X 2: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>HIV – Patienten; PjP Primärprophylaxe</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>Niederländische Multicenter-Studie</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Vergleich dreier Primärprophylaxe – Arten für PjP bei HIV mit CD4 <200/µl</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Vergleich der Effektivität einer PjP Primärprophylaxe mit Cotrim versus in zwei verschiedenen Dosierungen und inhaliertem Pentamidin</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>HIV, CD4 < 200/µl</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Unverträglichkeit für Cotrim, bereits früher durchgemachte PjP</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Trimethoprim 80 mg und Sulfamethoxazol 400 mg oral täglich</p> <p>Oder</p> <p>Trimethoprim 160 mg und Sulfamethoxazol 800 mg oral täglich</p>
10	Vergleichsintervention	Pentamidin – Aerosol 300mg einmal monatlich
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p>x keine relevanten Subgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p>X post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. Benennen</i></p> <p>Auswertung bezüglich Auftreten von cerebraler Toxoplasmose</p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>Nicht angegeben</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren multizentrisch, 13 Zentren</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? ja</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>Nicht angegeben</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>mittleres follow up von 264 Tagen</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP –Rezidiv - Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Diagnose PjP nach Diagnosekriterien (Erregernachweis)</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Verträglichkeit (nicht explizit als sekundäres objective benannt)</p> <p>Häufigkeit von cerebraler Toxoplasmose</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p> <p>Fisher's Exact Test, Kaplan Meier time to event Kurven, 0,05</p>

21	Anzahl der behandelten Patienten	<i>Erreichte Fallzahl. 215</i> <i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</i>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? ja</i> <i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i> <i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? Ja, 2 Patienten wurden ausgeschlossen wegen Ausschlusskriterium</i> <i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? ja</i> <i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? nein</i> <i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen</i> <i>bei Studienbeginn (Baseline)? Ja: in der Pentamidingruppe signifikant mehr Zidovudin- Anwendung (p=0,04); nicht relevant, da dies die das Ergebnis eher in die entgegengesetzte Richtung verfälschen müsste</i> <i>in der Durchführung der Intervention? nein</i>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i> <i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i> <i>PjP-Episoden in den Cotrim – Gruppen: 0/142 (0%)</i> <i>PjP-Episoden in der Pentamidin – Gruppe: 8/17 (8,4%)</i> <i>Unterschied zwischen den Cotrim – Dosisgruppen: n.s.</i> <i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i> <i>Signifikant häufigeres und schnelleres Auftreten von systemischen Nebenwirkungen unter Cotrim vs Pentamininhala-tion.</i> <i>Diesbezüglich höhere Cotrimdosis signifikant schlechter als niedrigere</i> <i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i> <i>Ja: signifikant häufigeres Auftreten von Leukopenie unter Cotrim; signifikant häufigerer Abbruch wegen Intoleranz unter Cotrim als unter Pentamidin</i> <i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? ja, Todesfälle an OI in beiden Gruppen gleich häufig</i> <i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt ja</i>
26	Fazit der Autoren	<i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i> <i>Höhere Effektivität von Cotrim im Vergleich mit Pentamidin-inhalation für die Primärprophylaxe der PjP</i>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<i><u>Die vorliegende Publikation wird</u></i> <input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt <input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt <i><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></i> <input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berück-

		<p>sichtig</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt<input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen<input type="checkbox"/> Keine (patienten-) relevanten Endpunkte<input type="checkbox"/> Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar<input type="checkbox"/> Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign<input type="checkbox"/> Es liegen aussagekräftigere Studien vor.<input type="checkbox"/> Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	--

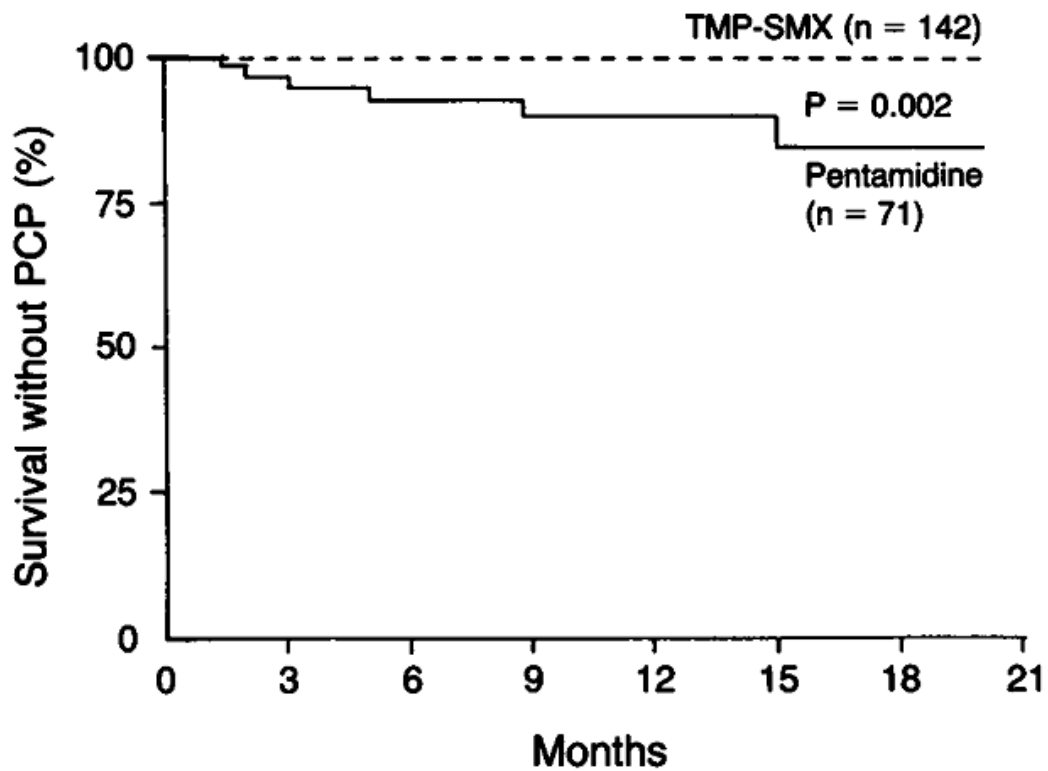


Figure 1. Probability of Survival without PCP, as a Function of Time in the Trial.

Table 2. Reasons for Discontinuation of Trial Medication by Patients.

REASON	PENTAMIDINE	TRIMETHOPRIM- SULFAMETHOXAZOLE	
		480 mg	960 mg
		<i>no. of patients</i>	
Death	8	5	5
Intolerance	2	17	18
Noncompliance	6	6	5

Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Stand der Bearbeitung	<u>02.11.2012</u>	
Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
1	Quelle	Tocchetti A, Tambini R, Allegro A, Longoni E, Rinaldi E. Four different regimens for prevention of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. AIDS 1994;8:272-4
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	Propsektiv, randomisiert, unizentrisch
3	Studientyp nach Durchsicht	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Gruppenzuteilung</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</p> <p><u>Falls Therapiestudie:</u></p> <p><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</p> <p><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></p>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<p><input type="checkbox"/> 1⁺⁺: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁺: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 1⁻: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺⁺: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 2⁺: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2⁻: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u></p>

Nr.	Feld	<i>Hinweise für die Bearbeitung</i>
		<p>von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</p>
5	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation.</i></p> <p>HIV – Patienten; PjP und Toxo- Prophylaxe bei HIV und AIDS IVDA</p> <p><i>Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution</i></p> <p>italienische Monocenterstudie</p> <p><i>Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>nein</p>
6	Indikation	<p><i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i></p> <p>Vergleich von vier PjP- und Toxoplasmose Prophylaxe – Regime hinsichtlich ihrer Assoziation mit dem Auftreten von Episoden einer PjP oder cerebralen Toxoplasmose</p>
7	Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)	<p><i>Nennen</i></p> <p>Auftreten von Episoden einer PjP oder cerebralen Toxoplasmose in jedem von 4 Behandlungsarmen</p>
8	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i></p> <p><u>Einschluß:</u></p> <p>HIV+, Toxoplasma-Ak+</p> <p><u>Ausschluß:</u></p> <p>Nicht angegeben</p>
9	Prüfintervention	<p><i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i></p> <p>Sulfamethopyrazin 500mg/ Pyrimethamin 25mg oral 2x/Woche (Gruppe 1)</p>
10	Vergleichsintervention	<p>Pentamidin – Aerosol 300mg + Pyrimethamin 25mg oral/d (Gruppe 2)</p> <p>Dapson 100mg/ Pyrimethamin 25mg oral 2x / Woche (Gruppe 3)</p> <p>Cotrim 160/800mg oral 3x/ Woche (Gruppe 4)</p>
11	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p><i>Dito</i></p> <p>keine</p>
12	Subgruppen	<p><i>Enthält die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind ?</i></p> <p>x keine relevanten Subgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung</p> <p><input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen</p> <p><i>Subgruppen ggf. Benennen</i></p> <p>Auswertung bezüglich Auftreten von cerebraler Toxoplasmose</p>

13	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme</p> <p><u>Typus:</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Parallelgruppendesign</p> <p><input type="checkbox"/> Cross-Over Design</p> <p><input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige:.....</p> <p>Geplante Fallzahl (falls angegeben)</p> <p>Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>nein</p> <p>Waren Interimanalysen geplant?</p> <p>nein</p>
14	Zentren	<p>Anzahl der Zentren monozentrisch</p> <p>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen n.a.</p>
15	Randomisierung	<p>Ausreichend beschrieben? nein</p> <p>Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sicher gestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</p> <p>entfällt</p>
16	Verblindung der Behandlung	<p><input checked="" type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung)</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet (z.B. bei Bildgebung)</p>
17	Beobachtungsdauer	<p>Bezogen auf den einzelnen Patienten;</p> <p>und auf das Hauptzielkriterium</p> <p>Mittleres follow up von 11 Monaten (2-18)</p>
18	Primäre Zielkriterien	<p>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.</p> <p>Zahl von PjP und Toxoplasmose - Episoden pro Gruppe</p> <p>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</p> <p>ja</p> <p>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</p> <p>Klinische Diagnosen PjP und cerebrale Toxoplasmose nach definierten Diagnosekriterien (Bildgebung, Mikrobiologie und Therapieeffekt)</p>
19	Sekundäre Zielkriterien	<p>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich.</p> <p>Verträglichkeit</p> <p>Anpassung an das Beratungsthema</p>
20	Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte	<p>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren</p> <p>Signifikanz-/Konfidenzniveau</p> <p>deskriptiv</p>
21	Anzahl der behandelten	<p>Erreichte Fallzahl. 60 (15 pro Gruppe)</p>

	Patienten	<i>Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe) nein</i>
22	Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten	<p><i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? nein</i></p> <p><i>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm nein</i></p> <p><i>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? nein</i></p> <p><i>Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? nein</i></p> <p><i>Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? ja</i></p> <p><i>Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten. nein</i></p>
23	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p><i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn (Baseline)? nein</i></p> <p><i>in der Durchführung der Intervention? nein</i></p>
24	Ergebnisse und ihre Darstellung	<p><i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten</i></p> <p><i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der primären Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden</i></p> <p>PjP Episoden: eine (Gruppe 3)</p> <p>2 Toxoplasmose – Encephalitis Fälle (TE): je eine in Gruppen 1 und 2, zwei Episoden in Gruppe 3 und keine in Gruppe 4 (Cotrim)</p> <p><i>Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion</i></p> <p>keine</p> <p><i>Eigene Berechnungen kennzeichnen</i></p>
25	Unerwünschte Therapie-wirkung	<p><i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet?</i></p> <p>Ja: in Gruppen 1 bis 3 Haut, hämatologisch, in Gruppe 4 (Cotrim) keine Nebenwirkungen</p> <p><i>Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? ja, Todesfälle an OI in allen Gruppen (n.s.)</i></p> <p><i>Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt nein</i></p>
26	Fazit der Autoren	<p><i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i></p> <p>PjP: kein Signal für Effektivitätsunterschiede</p> <p>Unter Cotrim keine TE im Vergleich zu den anderen Gruppen (1 bis 2 TE).</p> <p>Keine Statistische Power für Effektivitätsvergleich</p> <p>Einschränkung: nur IVDA Risikogruppe repräsentiert</p>
27	<u>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter</u>	<p><u>Die vorliegende Publikation wird</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> nicht berücksichtigt</p> <p><u>Wenn nicht berücksichtigt: Gründe angeben:</u></p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Patientengruppen nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Klinisch relevante Alternativen zum Einsatz der Technologie nicht berücksichtigt</p> <p><input type="checkbox"/> Der in der Studie abgebildete Entwicklungsstatus der Technologie entspricht nicht mehr heutigen Ansprüchen</p>

		<ul style="list-style-type: none">□ Keine (patienten-) relevanten Endpunkte□ Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar□ Erheblich eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign□ Es liegen aussagekräftigere Studien vor.□ Sonstige Gründe – und zwar:
--	--	--