

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik II der
Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele

Vergleichende Beobachtung zweier NRTI-haltiger Kollektive
mit einem NRTI-freien Kollektiv in der HIV-Primärtherapie unter
kontinuierlichem Therapeutischen Drug Monitoring
über 96 Wochen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
F. Philipp Drechsel
aus Wiesbaden

Würzburg, November 2009

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Langmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Axel Rethwilm

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2010

Der Promovend ist Arzt.

Meinen lieben Eltern, meinem Bruder Max und Anna in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Antiretrovirale Therapie	1
1.1.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	4
1.1.2 Protease-Inhibitoren	5
1.1.3 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	5
1.1.4 Entry-Inhibitoren	5
1.1.5 Integrase-Inhibitoren	6
1.2 Nebenwirkungen	7
1.3 Mitochondriale Toxizität	7
1.3.1 Hemmung der mitochondrialen γ -Polymerase	7
1.3.2 Klinisches Spektrum der mitochondrialen Toxizität	8
1.3.2.1 Myopathie	8
1.3.2.2 Hepatotoxizität	9
1.3.2.3 Periphere Polyneuropathie	10
1.3.2.4 Hyperlaktatämie und Laktatazidose	10
1.3.2.5 Lipodystrophie	11
1.4 Therapeutisches Drug Monitoring	13
1.5 NRTI-Sparing	15
1.5.1 Monotherapie mit Protease-Inhibitoren	15
1.5.2 Divergentes NRTI-Sparing an vorbehandelten Patienten	16
1.5.3 NRTI-Sparing in der Primärtherapie	17
1.6 Fragestellung	18
2 ABKÜRZUNGEN	20
3 METHODIK UND PATIENTEN	23
3.1 Patienten und Kollektive	23
3.2 Patienten und individuelles Therapieregime	24

	Seite
3.3 Datenerhebung	25
3.4 Bestimmung der Plasmaspiegel	26
3.5 Ein- und Ausschlusskriterien	27
3.6 Beobachtungszeitraum und Therapieabbruch	28
3.7 Statistische Methoden	29
4 ERGEBNISSE	32
4.1 Patientendemographie	32
4.2 Status der HIV-Erkrankung und Baseline	33
4.3 Therapie	36
4.3.1 Therapiegruppen	36
4.3.2 HIV-Befund und Therapiegruppe	37
4.3.3 Vergleich der antiretroviralen Therapiekombinationen	37
4.3.4 Medikamentenumstellung und Therapiegruppe	38
4.4 Dosierung	39
4.4.1 Therapie und Dosierung von Lopinavir	39
4.4.2 Therapie und Dosierung von Efavirenz	40
4.4.3 Therapie und Dosierung von Nevirapin	41
4.5 Therapeutisches Drug Monitoring	42
4.5.1 Intraindividuelle Plasmaspiegel	42
4.5.2 Absolute Plasmaspiegel im Verlauf	45
4.5.2.1 Lopinavir-Plasmaspiegel	45
4.5.2.2 Atazanavir-Plasmaspiegel	46
4.5.2.3 Plasmaspiegel weiterer Protease-Inhibitoren	46
4.5.2.4 Efavirenz-Plasmaspiegel	47
4.5.2.5 Nevirapin-Plasmaspiegel	48
4.5.3 Prozentuale Verteilung der Plasmaspiegel	49
4.5.4 Prozentuale Verteilung und Therapiegruppe	52
4.5.5 Absolute LPV-Plasmaspiegel und Therapiegruppe	53
4.5.6 Absolute EFV-Plasmaspiegel und Therapiegruppe	54
4.5.7 Absolute NVP-Plasmaspiegel und Therapiegruppe	55

	Seite	
4.6	Effektivität und Laborparameter	56
4.6.1	Viruslast und CDC-Stadien	56
4.6.2	CD4-positive Lymphozyten und CDC-Stadien	57
4.6.3	Viruslast und Therapiegruppe	58
4.6.4	CD4-positive Lymphozyten und Therapiegruppe	61
4.7	Laborparameter des Fettstoffwechsels	62
4.7.1	Cholesterin und Therapiegruppe	62
4.7.2	HDL-Cholesterin und Therapiegruppe	63
4.7.3	LDL-Cholesterin und Therapiegruppe	64
4.7.4	Triglyceride und Therapiegruppe	65
4.8	Laborparameter des Leberstoffwechsels	66
4.8.1	GPT und Therapiegruppe	66
4.8.2	GOT und Therapiegruppe	67
4.8.3	GGT und Therapiegruppe	68
4.9	Hämoglobin	70
4.9.1	Hämoglobin und Patienten	70
4.9.2	Hämoglobin und Therapiegruppe	70
5	DISKUSSION	72
5.1	Antiretrovirale Therapie und Patientenkollektiv	72
5.2	Baseline	74
5.3	Dosierung und Dosisanpassung	76
5.4	Therapeutisches Drug Monitoring	78
5.4.1	Kollektive	78
5.4.2	PI-Plasmaspiegel	79
5.4.3	NNRTI-Plasmaspiegel	81
5.4.4	Prozentuale Verteilung der Plasmaspiegel	83
5.4.5	Plasmaspiegel in den Therapiegruppen	84
5.5	NRTI-Sparing als Option in der Primärtherapie	87
5.5.1	Virologischer und immunologischer Therapieerfolg	87
5.5.2	Effektivität in den Therapiegruppen und in der Literatur	89

	Seite
5.6 Langfristige NRTI-Sparing-Einflüsse auf Laborparameter	94
5.6.1 Parameter des Fettstoffwechsels und Nebenwirkungen	94
5.6.2 Hepatologische Parameter und Nebenwirkungen	96
5.6.3 Hämatologische Veränderungen	100
6 ZUSAMMENFASSUNG	102
7 LITERATURVERZEICHNIS	104

1 Einleitung

Weltweit sind rund 33 Millionen Menschen mit HIV infiziert. Davon leben allein 22 Millionen in Gebieten südlich der Sahara, wobei die Mehrheit der Infizierten im Gegensatz zu anderen Weltregionen weiblich ist (59%). Seit dem Beginn der Epidemie im Jahr 1981 sind mehr als 25 Millionen Menschen an AIDS verstorben - allein 2,1 Millionen Menschen im Jahr 2007. Obwohl die Zahl HIV-infizierter Kinder, die mit antiretroviralen Medikamenten versorgt werden können, seit 2005 um 150 Prozent gestiegen ist, sterben immer noch 800 Kinder täglich an den Folgen von AIDS.

Für das Jahr 2008 wurden in Deutschland 2806 neu diagnostizierte HIV-Infektionen bei einer Gesamtzahl von 63500 HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen gemeldet. Damit blieb die Zahl der HIV-Neudiagnosen verglichen mit dem Vorjahr erstmals seit dem Jahr 2000 nahezu unverändert. Allerdings liegt die Zahl nur unwesentlich über der Anzahl an Kindern, die weltweit täglich mit HIV infiziert werden [1,2].

1.1 Antiretrovirale Therapie

Drei Jahre nach der Entdeckung des HI-Virus begann 1987 mit Zidovudin (AZT), einem Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI), die Ära der antiretroviralen Therapie (ART). Die Concorde-Studie 1994 zeigte, dass sich die mit hochdosiertem AZT verbundenen Therapieerwartungen aufgrund schwerer Nebenwirkungen, vermehrter Resistenzbildung und erhöhter Mortalität nicht realisieren ließen [3]. In den folgenden Jahren wurden weitere Wirkstoffe dieser Substanzklasse entwickelt. Die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit zwei NRTI im Gegensatz zur Monotherapie zeigten 1995 vorläufige Ergebnisse der Delta-Studie [4] und der ACTG 175-Studie [5]. Mit den Protease-Inhibitoren (PI) und den ebenfalls neuentwickelten Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) standen Mitte der neunziger Jahre zwei weitere Substanzklassen zur Verfügung.

Eine nachhaltige Virussuppression sowie ein Überlebensvorteil für die Patienten konnten erstmalig für eine Kombinationstherapie bestehend aus NRTI und PI nachgewiesen werden [6, 7].

Die Möglichkeit Medikamente verschiedener Wirkstoffklassen miteinander zu kombinieren und dadurch eine deutlich verbesserte Prognose und einen Rückgang der Mortalität zu erzielen prägte den Begriff der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) [8, 9].

Es zeigte sich, dass mit Dreifachtherapien, bestehend aus zwei NRTI („Nuke-Backbone“) kombiniert mit einem PI oder einem NNRTI, eine rasche und teilweise über Jahre andauernde Senkung der Plasmavirämie unter die Nachweisgrenze erzielt werden konnte. Zudem wurde ein signifikanter Anstieg der CD4-Zellzahlen auch bei sehr niedrigen Ausgangswerten beobachtet [10, 11, 12, 13].

Im Vergleich dazu scheint ein Vierfachregime keinen zusätzlichen Erfolg zu haben bezogen auf Effektivität und Therapiedauer [14].

Eine anfängliche Hoffnung auf Eradikation der HI-Viren innerhalb weniger Therapiejahre konnte indes nicht erfüllt werden.

Durch die rasche Senkung der Morbidität und Mortalität von 30,7 auf 2,5 Todesfälle/100 Patientenjahre zwischen 1994 und 1998 gewannen die Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralen Therapie mit einem Male an Bedeutung, die zuvor durch die schnelle Progredienz zum Vollbild AIDS und Tod der Patienten nicht oder nur geringfügig aufgefallen waren [15]. Durch die weitverbreitete Anwendung mit hohen Dosierungen und die längere Therapiedauer der HAART wurde ein Abbruch oder eine Umstellung der Therapie neben akuten Begleiterscheinungen wie allgemeine Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinalen Beschwerden immer häufiger auch aufgrund chronischer Nebenwirkungen wie Laktatazidose, Lipodystrophie, Myelotoxizität und Polyneuropathie notwendig [16].

Neben der Effektivität bei fortdauernder Therapie rückte in den letzten Jahren vor allem die Reduktion ihrer Toxizität in den Vordergrund, um dem Patienten

bei guter Gesundheit auch eine höchstmögliche Lebensqualität zu gewährleisten.

Die zunehmenden Therapieoptionen machten die Behandlung jedoch auch komplizierter und komplexer. Eine Vielzahl an Kombinationen der mittlerweile 27 Einzelpräparate [17] ist denkbar aber nur eine kleine Anzahl auch sinnvoll.

Die Erwartungen an eine Primärtherapie sind groß. Hauptziel ist es, die Viruslast möglichst schnell und dauerhaft unter die Nachweisgrenze von 20 - 50 HIV-RNA-Kopien/ml zu senken, um eine weitestgehende Hemmung der Virusreplikation zu erreichen [18]. Dieser Zustand wird auch als virologischer Therapieerfolg bezeichnet. Je schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto länger und effektiver bleibt die Wirksamkeit der antiretroviralen Wirkstoffe erhalten [19, 20].

Nach drei bis vier Monaten sollten Werte unterhalb der Nachweisgrenze erreicht sein. Wenn dies auch nach sechs Monaten nicht eintritt, ist von einem virologischen Therapieversagen auszugehen. Mangelhafte Compliance, also die fehlende Therapietreue des Patienten sowie antiretrovirale Vorbehandlung stellen die größten Risikofaktoren dar. In beiden Fällen wird die Entstehung von Resistenzen und damit ein virologisches Therapieversagen begünstigt [21, 22].

Neben der Anforderung an eine hohe antivirale Aktivität und die individuelle Compliance ist bei dem Beginn einer Primärtherapie vor allem auf Begleiterkrankungen, die Verträglichkeit der Medikamentenkombination, die Begleitmedikation und mögliche Interaktionen sowie auf die Bedürfnisse des Patienten zu achten.

Die Guidelines der DHHS 2008 (Department of Health and Human Service) [23] empfehlen eine initiale Kombinationstherapie bestehend aus

- Einem NNRTI und 2 NRTI oder
- Einem PI und 2 NRTI

Dabei werden fast alle PI mit niedrig dosiertem (meist 100 mg bid) Ritonavir (r) kombiniert („geboostert“, PI/r), um die antivirale Potenz zu verstärken [24].

Bevorzugte Medikamentenkombinationen sind demnach:

Doppel-NRTI wie TNF/FTC oder 3TC oder ABC/3TC oder ddI/3TC oder FTC oder AZT/3TC mit

(EFV oder ATV/r oder DRV/r oder FPV/r oder LPV/r oder NVP oder ATV oder SQV/r)

Eine Kombination aus drei NRTI kann in bestimmten Situationen eine Alternative bilden (z.B. mangelhafte Compliance, interaktionsreiche Komedikation), ist aber den beiden Kombinationstherapien unterlegen [25].

Eine Kombinationstherapie bestehend aus drei verschiedenen Substanzklassen hat sich als Dauertherapie ebenfalls nicht durchgesetzt [14, 26].

Neben der Effektivität bei fortdauernder Therapie rückte deshalb in den letzten Jahren vor allem die Reduktion ihrer Toxizität in den Vordergrund, um dem einzelnen virussupprimierten Patienten auch eine höchstmögliche Lebensqualität zu gewährleisten.

1.1.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Seit über 20 Jahren stellen die NRTI die Eckpfeiler der ART dar. Mit keiner anderen Substanzklasse wurden so viele Erfahrungen gemacht. Der Ansatzpunkt für die Wirkung der NRTI ist das HIV-Enzym Reverse Transkriptase. NRTI werden auch als „Pro-Drugs“ bezeichnet, da sie unverändert von der Zelle aufgenommen und erst durch intrazelluläre Phosphorylierung wirksam werden [27]. Dabei werden ihnen schrittweise zwei oder drei Phosphatreste angehängt. Aufgrund hoher Affinität zur RT konkurrieren die NRTI als alternative Substrate mit den physiologischen Nukleosiden um den Einbau in die virale DNA. Durch das Einfügen eines NRTI in eine entstehende DNA wird ein Kettenabbruch induziert, da die NRTI keine stabilen Phosphodiesterbindungen eingehen können. Im Folgenden kommt es zu einer Unterbrechung der Synthese der proviralen DNA.

Abhängig von dem Phosphorsäurerest wird zwischen Nukleosidanaloga und Nukleotidanaloga wie Tenofovir (TDF) unterschieden. Um aktiviert zu werden

benötigt TDF im Gegensatz zu den übrigen NRTI nur zwei intrazelluläre Phosphorylierungsschritte [28].

1.1.2 Protease-Inhibitoren

Die Therapie der HIV-Infektion wurde 1996 durch die Einführung der PI revolutioniert, da die HIV-Replikation durch eine Kombination mit NRTI wesentlich effizienter unterbunden werden konnte. Studien mit klinischen Endpunkten belegten dies [7, 11, 29]. Dabei greifen die PI in die letzte Phase der Virusreplikation ein, indem sie das aktive Zentrum der HIV-Protease binden. Die HIV-Protease spaltet das virale gag-pol-Polyprotein. Unterbleibt die proteolytische Aufspaltung durch die Blockade der HIV-Protease können nur unreife, nicht-infektiöse Viruspartikel gebildet werden. Weitere Zellen werden nicht infiziert [30, 31, 32].

1.1.3 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Die NNRTI wirken wie die NRTI an der Reversen Transkriptase. Sie stellen jedoch keine „falschen Bausteine“ dar, sondern binden direkt und nicht-kompetitiv an das Enzym. Die Bindungsstelle liegt nahe der Substratbindungsstelle der NRTI und verändert die dreidimensionale Struktur des Enzyms. Dabei entsteht ein Komplex, der eine katalytisch aktive Bindungsstelle der RT blockiert, wodurch eine Kettenverlängerung deutlich verlangsamt und die Virusreplikation gehemmt wird. NNRTI müssen im Gegensatz zu den NRTI nicht erst von der Zelle aktiviert werden.

1.1.4 Entry-Inhibitoren

Medikamente dieser Familie verhindern den Eintritt von HIV in die Wirtszelle an drei Schlüsselstellen:

1. Dabei wirken **Attachment-Antagonisten** durch die Hemmung der Bindung des Virus über das Hüllprotein gp120 an den CD4-Rezeptor („attachment“). Ihre Wirksamkeit befindet sich noch in klinischer Erprobung.
2. **Korezeptor-Antagonisten** unterbinden die Bindung des Virus an Korezeptoren. Für den Eintritt in die Zelle benötigt das HI-Virus neben dem Hauptrezeptor

CD4 auch weitere sogenannte Korezeptoren. Die wichtigsten sind die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4. Dabei benutzen HIV-Varianten entweder CCR5- oder CXCR4-Rezeptoren, weshalb diese entsprechend ihrem Rezeptortropismus kurz als R5- und X4-Viren bezeichnet werden. Der Rezeptortropismus korreliert mit dem Infektstadium. Je höher die CD4-Zellzahl und je niedriger die Viruslast desto eher liegen R5-Viren vor [33, 34]. Deshalb wird empfohlen CCR5-Antagonisten im frühen Krankheitsverlauf einzusetzen. Seit September 2007 ist mit Maraviroc der bisher erste und einzige CCR5-Antagonist zugelassen.

3. Das Verschmelzen der Virushülle mit der Zellmembran und somit das Eindringen des HI-Virus in die Immunzelle wird durch **Fusionsinhibitoren** verhindert. Dabei wird das virale Transmembranprotein gp41, das als Intermediärprodukt bei der Fusion von Virus und Zielzelle entsteht, gebunden.

Als Prototyp steht T-20 (Enfuvirtide) seit Mai 2003 antiretroviral vorbehandelten Patienten bei Therapieversagen und Mehrfachresistenzen zur Verfügung. Es wirkt spezifisch gegen HIV-1 und hat keine Aktivität gegen HIV-2 [35, 36].

1.1.5 Integrase-Inhibitoren

Neben der RT und der Protease stellt die Integrase ein weiteres Schlüsselenzym im HIV-1-Replikationszyklus dar. Sie bedingt den Einbau der viralen DNA in die Wirts-DNA und ist unverzichtbar für die Replikation des Virus. Die Wirkstoffe der Substanzklasse der Integrase-Inhibitoren binden an das Enzym und hemmen ihre Aktivität. Als Folge können keine Virusproteine gebildet werden. Raltegravir ist als erster Vertreter der Integrase-Inhibitoren seit Dezember 2007 (EU) zugelassen und aufgrund seiner außerordentlichen antiviralen Potenz von großer Bedeutung gegen multiresistente Viren [37].

Mit dem Präparat Elvitegravir befindet sich ein weiterer vielversprechender Wirkstoff in klinischer Entwicklung.

1.2 Nebenwirkungen

Trotz einer immer effektiveren HAART stellen unerwünschte Wirkungen ein großes Problem für die subjektive Lebensqualität der Patienten dar, und sind neben mangelnder Compliance der meistgenannte Grund, eine Therapie zu beenden oder das Regime zu wechseln [38, 39, 40]. Während sich Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der Erstapplikation von Retrovirustatika bei therapie-naiven Patienten noch relativ gut zuordnen lassen, können Langzeitnebenwirkungen verschiedener Substanzen und deren Kombination den behandelnden Arzt vor große diagnostische und therapeutische Probleme stellen. Gastrointestinale Beschwerden, die bei fast allen antiretroviralen Medikamenten besonders in der Anfangsphase auftreten können, gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen. Dabei treten Diarrhoen vor allem unter Ritonavir geboosterten PI auf. Zu den schwerwiegenden Folgeerscheinungen der ART gehören allergische Reaktionen und Exantheme, hämatologische Veränderungen, Dyslipidämie, erhöhte Leberwerte bis hin zu Leberversagen und Laktatazidose, Myopathie sowie Neuropathie, Lipoatrophie und Lipodystrophie. Außerdem sind Nephrotoxizität, Kardiomyopathien und Pankreatitiden zu nennen. Letztere können beispielsweise bei längerer Didanosin-Therapie auftreten [41].

In einer Kohortenstudie, an der über 800 therapienaive Patienten teilnahmen, unterbrachen 25% der Patienten aufgrund von Medikamententoxizität innerhalb des ersten Jahres ihre Therapie [39].

1.3 Mitochondriale Toxizität

1.3.1 Hemmung der mitochondrialen γ -Polymerase

Eine Vielzahl der Langzeitnebenwirkungen wird durch NRTI verursacht. Dabei wird vermutet, dass die Ursache der Toxizität der NRTI in der Schädigung der Mitochondrien liegt. DNA-Polymerasen spielen bei der DNA-Replikation eine zentrale Rolle. In den Mitochondrien übernimmt die γ -Polymerase die Vervielfältigung der mitochondrialen DNA (mtDNA). Weitere vier beschriebene Polymerasen sind im Zellkern lokalisiert. NRTI können in ihrer aktiven, triphosphorylier-

ten Form nicht nur die RT, sondern auch die mitochondriale γ -Polymerase inhibieren. Dies führt zu einer quantitativen Verminderung (Depletion) der Anzahl an vorliegender mtDNA in jedem Mitochondrium, wobei durch die gestörte Atmungskette auch eine intrazelluläre Lipidakkumulation beschrieben wird [27]. Es ist wahrscheinlich, dass die mitochondriale Schädigung der NRTI neben der direkten Inhibition der γ -Polymerase auch noch auf weiteren Mechanismen wie Kettenabbruch nach Einbau der NRTI in die mtDNA oder der Persistenz eingebauter NRTI beruht [42].

Walker et al. konnten in *in vitro* Versuchen zeigen, dass die mitochondriale Toxizität sowohl einer dosis- als auch einer zeitabhängigen Kinetik unterliegt. Mit erhöhter Dosis und Einnahmedauer der NRTI verstärkt sich auch die mtDNA-Depletion [43]. Die initial transiente Dysfunktion kann zu einer irreversiblen Schädigung der Mitochondrien führen. Für die Nukleosid- und Nukleotidanaloga zeigen sich quantitative Unterschiede bezüglich der Potenz für die Inhibition der γ -Polymerase. Besonders stark hemmend wirken dabei die Dideoxynukleosidanaloga („D-Drugs“) Zalcitabin, Didanosin und Stavudin auf die mitochondriale γ -Polymerase (ddC>ddI>d4T>>AZT>3TC \geq ABC \geq TDF) [27, 44, 45]. Bei der Gabe mehrerer NRTI besteht zudem ein additiver Effekt die mitochondriale Toxizität betreffend [43, 46].

1.3.2 Klinisches Spektrum der mitochondrialen Toxizität

1.3.2.1 Myopathie

Die vor allem durch Zidovudin (AZT) verursachte Myopathie war die erste Nebenwirkung, die mit einer potenziellen mitochondrialen Beteiligung in Verbindung gebracht wurde [47, 48]. Dabei stellt AZT einen Sonderfall dar, da es weniger durch Inhibition der γ -Polymerase als durch andere pathophysiologisch-oxidative Mechanismen toxisch auf die Mitochondrien wirkt [49, 50, 51]. Zusätzlich kann ein Teil von AZT *in vivo* zu d4T (Stavudin) umgesetzt werden [52].

Nach mehrmonatiger Therapie können belastungsabhängige Skelettmuskelschwäche, Muskelschmerzen sowie ein Abbau von Muskelmasse, begleitet von einer Erhöhung der Kreatinkinase, beobachtet werden.

Dabei ließ sich eine gewebespezifische Toxizität für quergestreifte Muskulatur sowohl im Myokard als auch an der Skelettmuskulatur darstellen [53, 54]. Histologisch ist die AZT-induzierte Myopathie mit so genannten ragged-red fibres von der HIV-assoziierten Polymyopathie zu differenzieren, bei der typischerweise CD8-T-Lymphozyten zu finden sind [48, 55, 56]. Selten treten schwerwiegende Krankheitsbilder wie Rhabdomyolyse oder hypertrophische Kardiomyopathie auf.

1.3.2.2 Hepatotoxizität

Potentiell weisen alle zur HIV-Therapie zugelassenen Substanzklassen eine mehr oder weniger starke Hepatotoxizität auf. Zu beachten ist das zeitliche Auftreten: Die unter NRTI durch mitochondriale Toxizität verursachte hepatische Steatosis kann nach länger als 6 Monaten bestehender Therapie auftreten [57]. Im Gegensatz dazu zeigen sich Leberwerterhöhungen unter NNRTI vor allem während der ersten 8 bis 12 Wochen nach Therapiebeginn. Die Angaben in der Literatur zum Auftreten Nevirapin-assoziiierter Hepatotoxizitäten schwanken zwischen 2 und 17% wobei das Spektrum von klinisch asymptomatischen Transaminasenerhöhungen über gastrointestinale Syndrome und Exantheme bis zum seltenen tödlichen Leberversagen reichen kann [58, 59, 60, 61].

PI können zu jedem Therapiezeitpunkt eine Leberzellschädigung verursachen. Dies ist insbesondere bei Patienten mit chronisch viraler Hepatitis oder bei Therapie mit geboostertem ATV, IDV oder Tipranavir zu beobachten [62].

Insgesamt sind hepatotoxische Reaktionen unter NRTI selten und lassen sich auf die hohe mitochondriale Toxizität, wie sie insbesondere unter den „D-Drugs“ beschrieben wird, zurückführen. Durch die verminderte mtDNA-Depletion im Lebergewebe und Hemmung der Fettsäureoxidation kommt es zur Akkumulation von Fetttröpfchen in den Leberzellen. Bei Patienten, die mit d4T, ddl aber

auch AZT behandelt wurden, ließ sich histologisch eine makro- oder mikrovesikuläre Steatose mit abnormen Mitochondrien darstellen [63, 64, 65].

Mitochondriale Funktionsstörungen können neben anderen Ursachen auch in der Pathogenese der Steatohepatitis ohne Zeichen einer Laktatazidose eine Rolle spielen [66].

1.3.2.3 Periphere Polyneuropathie

Durch HIV-Infektion, opportunistische Infektionen, eine Therapie mit NRTI oder durch andere multifaktorielle Ursachen hervorgerufen, können verschiedene Typen von peripherer Polyneuropathie beobachtet werden. Die vorwiegend an Füßen und Händen symmetrisch auftretende sensible PNP verursacht Parästhesien, Schmerzen und distalen Gefühlsverlust [67]. Sie wird vor allem durch prolongierte Einnahme von ddC, d4T und ddl hervorgerufen und tritt bei 11-66% der Patienten mit einer NRTI-haltigen Therapie auf [68]. Damit ist die medikamententoxische PNP die häufigste mit der HIV-Infektion in Zusammenhang stehende PNP. Sie kann von der durch HIV verursachten Polyneuropathie am ehesten durch einen rapid progressiven Verlauf mit unter Umständen erhöhten Laktatwerten, dem zeitlichen Zusammenhang mit Beginn einer NRTI-Therapie bzw. der Besserung nach Absetzen der Medikamente differenziert werden [69].

1.3.2.4 Hyperlaktatämie und Laktatazidose

NRTI können die Laktathomöostase stören, da sie in den Mitochondrien der Hepatozyten den anaeroben Stoffwechsel beeinträchtigen, wodurch vermehrt Laktat als Endprodukt der Glykolyse entsteht. Das Spektrum dieser Störung reicht von asymptomatischen Hyperlaktatämien mit Laktatwerten bis 2,5 mmol, die bei 15-35% der NRTI-behandelten Patienten zu finden sind, über die symptomatische Hyperlaktatämie bis zur lebensgefährlichen aber selten vorkommenden Laktatazidose [70, 71]. Letztere wird vor allem unter einer Therapie mit d4T, ddl und AZT beobachtet, seltener unter ABC und 3TC [63, 72, 73].

Côté et al. konnten zeigen, dass der mtDNA-Gehalt bei Patienten mit einer symptomatischen NRTI-assoziierten Hyperlaktatämie signifikant erniedrigt ist.

Nach Unterbrechung der Therapie wurde ein Anstieg der mtDNA beobachtet [74]. Die klinische Symptomatik einer Hyperlaktatämie oder Laktatazidose ist unspezifisch und kann sich durch Müdigkeit, abdominale Beschwerden, Gewichtsverlust, Übelkeit, Dyspnoe und Myalgien äußern. Risikofaktoren stellen Adipositas, weibliches Geschlecht, Schwangerschaft sowie eine Komedikation mit Ribavirin oder Hydroxyurea dar [75]. Eine routinemäßig durchgeführte Laktatbestimmung ist nicht notwendig, da asymptomatische Hyperlaktatämie und Laktatazidose nicht miteinander assoziiert scheinen [76].

1.3.2.5 Lipodystrophie

Das HIV-assoziierte „Lipodystrophiesyndrom“ stellt einen vielfältigen Symptomkomplex aus Fettverteilungsstörungen und metabolischen Veränderungen dar, der durch eine antiretrovirale Behandlung verursacht werden kann [77]. Bei den Fettverteilungsstörungen lassen sich eine variable Zunahme des Fettgewebes im Bereich des Abdomens, Nackens und der Mammae von einem subkutanen Fettverlust (Lipoatrophie) im Gesicht, am Gesäß und den Extremitäten unterscheiden [78]. Bei den metabolischen Veränderungen spielen vor allem der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel mit den möglichen Folgen periphere Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie und erniedrigtem „high-density lipoprotein“ (HDL) eine Rolle.

Glaubte man in den ersten Jahren nach Erstbeschreibung des Lipodystrophiesyndroms an eine alleinige Ursache durch PI, so geht man mittlerweile von unterschiedlich ausgeprägten und synergistisch wirkenden Effekten in der Entstehung von Lipoatrophie und Lipoakkumulation durch NRTI, NNRTI und PI aus [79, 80, 81]. Neben gemeinsamen Risikofaktoren wie Therapiedauer, Dosis, Patientenalter und dem Ausmaß der Immunstörung zeigt sich, dass PI vor allem für die Lipoakkumulation sowie verstärkt für die metabolischen Veränderungen verantwortlich gemacht werden können [82, 83, 84, 85, 86].

Erstmalig berichteten Hengel et al. 1997 über das Auftreten einer Fettakkumulation im Nackenbereich (Stiernacken, „buffalo hump“) unter einer Kombinationstherapie aus NRTI und PI [87]. Für den Patienten können morphologische

Veränderungen eine erhebliche psychosoziale Belastung mit Stigmatisierung und Verlust an Lebensqualität darstellen.

Im Hinblick auf die Langzeittherapie mit PI müssen Dyslipoproteinämien und Insulinresistenz auch im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen betrachtet werden [88]. Zwischen 1983 und 1998 wurden in der Frankfurter Kohorte 4993 HIV-Patienten behandelt und retrospektiv bezüglich der Inzidenz von Myokardinfarkten ausgewertet. Eine erhöhte Inzidenz myokardialer Ereignisse scheint mit einer langjährigen HAART zusammenzuhängen [89].

Nicht vollständig geklärt ist der Zusammenhang in wie weit der Anstieg des kardiovaskulären Risikoprofils durch die chronische HIV-Infektion oder Nebenwirkungen der ART verursacht wird [90].

Im Gegensatz zur verstärkten Lipoakkumulation durch PI besteht unter den Thymidinanaloga Stavudin und Zidovudin das erhöhte Risiko eine Lipoatrophie zu entwickeln. Die NRTI-assoziierte mitochondriale Toxizität scheint eine wesentliche Ursache für das Auftreten der Lipoatrophie zu sein. Bei HIV-Patienten mit Lipoatrophie konnte im Vergleich zu Patienten ohne Lipoatrophie ein signifikant verminderter mtDNA-Gehalt im subkutanen Fettgewebe nachgewiesen werden [43, 91, 92]. Am deutlichsten zeigte sich diese Reduktion unter Stavudin und Zidovudin [93]. Ein Therapiewechsel von Stavudin auf Abacavir, das eine geringere mitochondriale Toxizität aufweist, oder auch auf Zidovudin scheint einen Anstieg der mtDNA, Reduktion der Apoptoserate von Adipozyten und Verbesserung der Lipoatrophie zu bewirken [74, 94, 95].

Von der australischen Arbeitsgruppe um Carr et al. wurden für die Lipodystrophie Diagnosekriterien mit multifaktorieller Genese vorgeschlagen, die vor allem patienteneigene Faktoren und weniger die metabolischen Veränderungen beschreiben [96]. Eine weltweit einheitliche Definition der heterogenen Lipodystrophie konnte bislang allerdings ebenso wenig formuliert werden wie über grundlegende Faktoren der Pathogenese, standardisierte Verfahren zur Diagnosestellung und eine effektive Therapie Übereinstimmung herrscht.

1.4 Therapeutisches Drug Monitoring

Unter Therapeutischem Drug Monitoring wird das Messen systemischer Plasmakonzentrationen von Medikamenten verstanden. Therapieüberwachend und -begleitend können Dosisanpassungen einer antiretroviralen Medikation das virologische Ansprechen und den therapeutischen Erfolg bestätigen [97, 98]. Toxische oder subtherapeutische Plasmakonzentrationen im Rahmen der ART können individuell angeglichen werden [99].

Allerdings erreichen NRTI ihre Wirksamkeit erst intrazellulär. Dabei werden sie in mehreren Schritten zu aktiven Triphosphaten metabolisiert. Obwohl Fletcher et al. einen Zusammenhang zwischen intrazellulären Plasmaspiegeln und anti-retroviralem Effekt für Zidovudin und Lamivudin darstellen konnten, lassen unzureichende Datenlage, hoher Aufwand der Analytik sowie hohe Kosten dieses Verfahren zum gegenwärtigen Zeitpunkt als nicht sinnvoll umsetzbar erachten [100].

Im Gegensatz dazu bestehen besonders bei PI und in geringerem Maße auch bei NNRTI direkte Zusammenhänge zwischen den Plasmakonzentrationen der jeweiligen Wirkstoffe und der Effizienz bzw. Toxizität der ART [101, 102, 103, 104]. Bei folgenden Indikationen sollte eine Messung der Plasmaspiegelkonzentrationen von PI bzw. NNRTI durchgeführt werden, um das Risiko eines Therapieversagens oder einer ART-Toxizität frühzeitig zu erkennen [105, 106, 107]:

- Interaktionen durch komplexe Wirkstoffkombinationen / Komedikation
- mangelhafte Wirksamkeit
- intestinale Absorptionsstörung
- fehlerhafte Medikamenteneinnahme / ungenügende Therapieadhärenz
- Therapieversagen (DD Resistenz)
- Medikamentennebenwirkungen
- deutlich eingeschränkte Leberfunktion
- erheblich unter- oder übergewichtige Patienten

- HAART bei Kindern, Therapie in der Schwangerschaft
- Once daily Regime
- Einsatz neuer Substanzen

Die Bestimmung der Plasmaspiegel kann mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) oder Gas-Chromatographie (GC) erfolgen [108, 109, 110, 111].

Von entscheidender Bedeutung ist der jeweilige Talspiegel einer Substanz, der am Anfang bzw. am Ende eines Dosierungsintervalls, z.B. morgens vor Einnahme der nächsten Dosis gemessen wird. Ausreichende Plasmaspiegel zu diesem Zeitpunkt lassen auf eine suffiziente antivirale Wirkung über den gesamten Tag schließen. Die Aussagefähigkeit der Messwerte hängt unmittelbar von den zuverlässigen Angaben des Patienten ab.

Talspiegel werden gemessen, um eine mangelnde Effizienz der ART zu erkennen. Das Messen von sogenannten Spitzenspiegeln eine bis drei Stunden nach Einnahme der Medikamente lässt Rückschlüsse auf die maximale Konzentration und damit auf die Toxizität der ART ziehen.

Die große Varianz der PI-Plasmakonzentrationen wird mit dem intensiven Metabolismus durch Cytochrom P450 Enzyme und Interaktionen mit Nahrungsmittelbestandteilen und anderen Medikamenten erklärt. Plasmakonzentrationen antiretroviraler Substanzen variieren bei gleichbleibender Dosierung intra- und interindividuell sehr stark voneinander [112]. Sehr hohe Plasmaspiegel, die ein 10-faches ihres therapeutischen Bereichs überschreiten können, korrelieren mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen [113, 114].

Anforderungen für ein erfolgreiches TDM beinhalten genau definierte therapeutische Bereiche, eine enge Korrelation zwischen Medikamentenspiegeln und therapeutischem Effekt ermittelt aus großen randomisierten Studien, eine hohe interindividuelle und eine niedrige intraindividuelle Schwankung der Plasmakonzentrationen, standardisierte Messverfahren sowie klinische Endpunkte nach Langzeittherapie unter unzureichenden Wirkstoffkonzentrationen [115, 116].

1.5 NRTI-Sparing

Seit Beginn der ART gehört die Gabe von mindestens zwei NRTI kombiniert mit einer weiteren Substanzklasse zum Standard in der Primärtherapie. Hinter dem Begriff „Nuke-Sparing“ verbirgt sich der Versuch auf die Substanzklasse der NRTI im Rahmen der HIV-Therapie zu verzichten. Ein Hauptgrund besteht darin, Nebenwirkungen durch die NRTI-induzierte mitochondriale Toxizität zu vermeiden bzw. zu reduzieren. Zu diesen überwiegend Langzeitnebenwirkungen gehören Lipodystrophie, Stoffwechselstörungen wie Diabetes oder ein vermindertes Ansprechen auf Insulin, Laktatazidose, Neuropathie und Myopathie. Unter AZT besteht außerdem die größte hämatotoxische Potenz, die meist innerhalb der ersten Behandlungswochen auftritt und therapielimitierend sein kann [117, 118]. Als weiterer Nachteil für NRTI werden mögliche Kreuzresistenzen zwischen NRTI genannt, die eine spätere Salvage-Therapie (Rettung) erschweren würden [119]. Für einen Therapiestart ohne NRTI spricht auch, dass im Fall eines Therapieversagens auf diese sehr effektive Substanzklasse zurückgegriffen werden kann [120].

Als NRTI-freie Therapien kommen sowohl Doppel-PI-Kombinationen als auch divergente Regime bestehend aus einem PI und einem NNRTI in Frage. Bei insgesamt nur geringer Studienanzahl muss zwischen Studien unterschieden werden, die nach Versagen eines NRTI-haltigen Regimes auf Doppel-PI beziehungsweise einen PI und einen NNRTI wechselten und Studien, die bei therapienaiven Patienten mit einer NRTI-freien Behandlung begonnen hatten.

1.5.1 Monotherapie mit Protease-Inhibitoren

Mit dem Ziel Tablettenzahl und Toxizität zu reduzieren wurden PI als Fortsetzung einer klassischen ART untersucht. Die Möglichkeit einer Monotherapie aus geboostertem LPV im Sinne einer Erhaltungstherapie wurde in einer kleinen Anzahl an randomisierten Studien mit durchgängig NRTI-haltigen Regimen verglichen. Eine virologische Suppression blieb nach dem Wechsel meist erhalten [121]. Um die Gefahr des virologischen Therapieversagens zu reduzieren wurde ein Wechsel auf PI-Monotherapie tendenziell bei erhöhter CD4-Zellzahl favorisiert. Patienten mit niedrigen Virämien kamen in den Studien-

armen mit Monotherapie häufiger vor als in der Kombinationstherapie. Insgesamt scheinen PI-Monotherapien etwas weniger effizient als klassische Dreifachkombinationen zu sein und werden generell nicht als Switch-Strategie empfohlen [122, 123].

1.5.2 Divergentes NRTI-Sparing an vorbehandelten Patienten

In einigen kleineren Studien an vorbehandelten Patienten konnte NRTI-Sparing bestehend aus einem NNRTI und einem geboostertem PI erfolgreich eingesetzt werden. Lopez-Cortes et al. zeigten ein gutes virologisches Ansprechen einer Kombination aus einmal täglich dosiertem geboostertem Saquinavir und Efavirenz bei Patienten, die eine klassische Kombinations-Therapie mit NRTI aufgrund von Nebenwirkungen und virologischem Versagen abgebrochen hatten [124]. Eine Studie an 101 Patienten mit peripherer Lipoatrophie unter einem thymidinhaltigen Regime zeigte signifikante Vorteile nach Wechsel auf ein Abacavir- oder ein NRTI-Sparing-Regime. Es kam zu einer Zunahme des subkutanen Fettgewebes an Bauch und Oberschenkeln und Abnahme des viszeralen Fettgewebes. Der Anstieg der CD4-Helferzellen war ausgeprägter im NRTI-freien Kollektiv bestehend aus NVP und LPV/r [125, 126].

Eine signifikante Verbesserung der Lipoatrophie an Extremitäten konnten auch Tebas et al. nach einem Switch auf NRTI-Sparing feststellen. Allerdings kam es zu einem Anstieg der Serumlipide bei Patienten, die mit der Kombination aus EFV und LPV/r behandelt wurden [127]. Zunehmendes subkutanes Fettvolumen unter NRTI-Sparing bei vortherapierten Patienten mit Lipoatrophie wurde auch in der ANRS 108-Studie von Valantin et al. beobachtet [128].

Dass die Studienlage zum Wechsel auf NRTI-Sparing bislang uneinheitlich ist zeigte eine Studie von Fischl et al. Bei Patienten, die eine Kombination aus EFV und LPV/r erhielten, kam es zu vermehrtem virologischen Versagen und höheren Abbruchraten verglichen mit einem Patientenkollektiv, dass mit NRTI und EFV behandelt wurde [129].

1.5.3 NRTI-Sparing in der Primärtherapie

Hinweise, ob sich NRTI-Sparing auch als Option wirkungsvoll in der Primärtherapie etablieren könnte, zeigten Ergebnisse Ende der 90er Jahre von Staszewski et al. [130]. Erstmals wurden in der randomisierten Multi-Center 006-Studie mit einer größeren Patientenkohorte an 450 überwiegend therapie-naiven Patienten zwei NRTI-haltige und ein NRTI-freies Regime bezüglich virologischer Effektivität, Nebenwirkungen und Therapieversagen verglichen. Dabei wurden über einen Zeitraum von 48 Wochen in zwei Kollektiven jeweils Efavirenz und Indinavir mit Zidovudin und Lamivudin und in dem dritten Kollektiv Efavirenz und Indinavir kombiniert. Zwischen EFV kombiniert mit zwei NRTI und den beiden übrigen Therapieregimen bestanden signifikante Unterschiede bezüglich Therapieerfolg und Nebenwirkungen. Insgesamt waren Nebenwirkungen und Therapieabbrüche im NRTI-freien Kollektiv geringer als in der Kombination aus NRTI und PI.

Die bislang größte Studie mit überzeugenden Daten zu NRTI-Sparing in der Primärtherapie der HIV-Infektion war ACTG 5142 von Riddler et al. [131, 132]. In der prospektiven randomisierten Studie wurden 753 therapie-naive Patienten auf drei Therapiearme verteilt. Davon wurden 253 Patienten mit einer NRTI-freien Kombination aus EFV und LPV/r behandelt. Die übrigen Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit EFV oder LPV/r und jeweils zwei NRTI. Das auf EFV basierende NRTI-Regime zeigte einen signifikant höheren Prozentsatz an Patienten, deren Viruslast nach 96 Wochen unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml lag verglichen mit dem Therapiearm, in dem Patienten mit LPV/r und NRTI behandelt wurden. Die Zeitspanne bis zum virologischen Versagen war zudem im LPV/r-haltigen Regime kürzer. Allerdings wurde der deutlichste Anstieg der CD4-Zellzahl nach 96 Wochen verglichen mit der Baseline im LPV/r-haltigen Kollektiv gemessen. Sowohl bei der Effektivität der antiretroviralen Therapie nach 96 Wochen als auch bei dem Anstieg der CD4-Zellzahl lag das NRTI-freie Kollektiv überraschend zwischen den beiden NRTI-haltigen Kollektiven. Die geringste Tendenz zu Lipoatrophie zeigte sich im NRTI-freien Regime. Gleichzeitig wurden jedoch höhere Serum-Cholesterinwerte gemessen und vermehrt lipidsenkende Begleitmedikationen verabreicht [133].

1.6 Fragestellung

In der vorliegenden Untersuchung sollen Daten zum Stellenwert einer NRTI-freien Primärtherapie anhand eines Vergleiches mit NRTI-haltiger Therapie vorgelegt werden.

Nicht vorbehandelte HIV-infizierte Patienten werden in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg entsprechend Leitlinien bevorzugt mit einer Kombinationstherapie antiretroviraler Medikamente aus den Substanzklassen der NRTI und PI beziehungsweise der NRTI und NNRTI behandelt.

Diesen Therapieregimen entsprechend wurden zwei Kollektive aus therapienaiven Patienten gebildet und teilweise retrospektiv, teilweise prospektiv über 96 Wochen beobachtet.

Ein drittes Kollektiv mit NRTI-freier Therapie, die sich aus PI und NNRTI zusammensetzte, bestand aus 19 prospektiv beobachteten Patienten, die in einer Schwerpunktpraxis in Stuttgart auf eigenen Wunsch eine solche Primärtherapie begonnen hatten.

Die drei Kollektive wurden in dieser Langzeitbeobachtung anhand statistischer Auswertung bezüglich virologischen Ansprechens, messbaren Veränderungen von metabolischen und hämatologischen Laborparametern und Therapeutischem Drug Monitoring verglichen.

Ziel der Arbeit ist es, Effektivität, Verträglichkeit, Langzeittoxizität und TDM in den drei Therapiegruppen darzustellen.

Folgende Fragestellungen sollen bearbeitet werden:

- Vergleich zwischen drei primären Therapieregimen über 96 Wochen: Gruppe 1 (NRTI+PI), Gruppe 2 (NRTI+NNRTI), Gruppe 3 (PI+NNRTI)
- Therapeutisches Drug Monitoring: Verlauf von PI- und NNRTI-Plasmaspiegeln und Vergleich zwischen den Therapiegruppen
- Deskriptiver Vergleich von metabolischen und hämatologischen Laborparametern in den Therapiegruppen

- Kann ein NRTI-Verzicht Effektivität und virologisches Ansprechen einer auf NRTI-basierten antiretroviralen Therapie erreichen?
- Kann divergentes NRTI-Sparing bei nicht vorbehandelten Patienten auch erfolgreich als Langzeitoption eingesetzt werden?

2 Abkürzungen

3TC	Lamivudin (NRTI)
ABC	Abacavir (NRTI)
AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome
APV	Amprenavir (PI)
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir (PI)
ART	Antiretrovirale Therapie
AZT	Zidovudin (NRTI)
bid	lat.: bis in die, zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
CBV	Combivir (Kombinationspräparat AZT/3TC)
CD4-Zellen	CD4-rezeptortragende Zellen (T-Zellen und Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems)
CDC	Centers for Disease Control
CI	Konfidenzintervall
d4T	Stavudin (NRTI)
ddC	Zalcitabin (NRTI)
ddl	Didanosin (NRTI)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EFV	Efavirenz (NNRTI)
FPV	Fosamprenavir (PI)
GOP	Aspartataminotransferase
GPT	Alaninaminotransferase
Gr	Gruppe

HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
Hb	Hämoglobin
HDL	High density lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IDV	Indinavir (PI)
Kop	Kopien
LD	Lipodystrophie
LDL	Low density lipoprotein
LDS	Lipodystrophiesyndrom
log	Logarithmus
LPV	Lopinavir (PI)
m	männlich
MDR	multi drug resistance
mtDNA	mitochondriale DNA
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NFV	Nelfinavir (PI)
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin (NNRTI)
NW	Nebenwirkungen
Pat	Patient
PI	Protease-Inhibitor
PNP	Polyneuropathie
RNA	Ribonukleinsäure

RTV	Ritonavir (PI)
sem	engl.: standard error of the mean, Standardfehler, Standardabweichung des Mittelwertes
sid	lat.: semel in die, einmal täglich
SGC	Soft-Gelatine-Kapsel
SQV	Saquinavir (PI)
ST	Standardabweichung
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
tid	lat.: ter in die, dreimal täglich
Vk	Variationskoeffizient
w	weiblich
Wo	Wochen

3 Methodik

3.1 Patienten und Kollektive

In der hepato-infektiologischen Ambulanz der Medizinischen Poliklinik II der Universität Würzburg wurden Krankenakten von 371 HIV-infizierten Patienten gezählt und evaluiert.

Um die Langzeitverträglichkeit der ART untersuchen zu können, wurden nach Ein- und Ausschlusskriterien teilweise retrospektiv und teilweise prospektiv die Krankenakten von 41 Patienten über 96 Wochen analysiert und ausgewertet. Zur Datenauswertung wurden die Patienten entsprechend ihrer antiretroviralen Kombinationstherapie in zwei Kollektive eingeteilt.

Kollektiv 1 enthielt 23 Patienten, die mit Medikamenten aus den Klassen der Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit Protease-Inhibitoren (PI) behandelt wurden. In Kollektiv 2 wurden 18 Patienten betrachtet, die mit Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) behandelt wurden.

Alle Patienten wurden erstmals antiretroviral behandelt. Sie werden im Folgenden als therapienaiv bezeichnet.

In ein drittes Kollektiv wurden 19 therapienaive Patienten aufgenommen, die in der Allgemeinärztlichen Gemeinschaftspraxis mit Schwerpunkt HIV von Dr. Eiko Schnaitmann und Dr. Andreas Trein, Schwabstrasse 57, 70197 Stuttgart, betreut und behandelt werden. Diese Patienten begannen die Primärtherapie auf eigenen Wunsch mit einer Kombination antiretroviraler Medikamente, die keine NRTI enthielt (NRTI-Sparing). Jeweils ein Medikament aus den Substanzklassen der PI und NNRTI wurde in diesem NRTI-freien Doppel-Regime verwendet. Die Patienten wurden prospektiv ebenfalls über 96 Wochen beobachtet, analysiert und ausgewertet.

Bezüglich virologischem Ansprechen und Versagen, Laborparameter und Plasmaspiegel wurden die drei Gruppen untereinander verglichen.

Für den Vergleich der drei Therapiegruppen wurden in den Abbildungen der vorliegenden Untersuchung die Farben blau für Gruppe 1, magenta für Gruppe 2 und türkis für Gruppe 3 ausgewählt.

3.2 Patienten und individuelles Therapieregime

In Tabelle 1 sind die verschiedenen Medikamentenkombinationen der Primärtherapie mit der Anzahl der Patienten in den unterschiedlichen Gruppen dargestellt.

Gruppe 1 (NRTI+PI)		Gruppe 2 (NRTI+NNRTI)		Gruppe 3 (PI+NNRTI)	
Drugs	n	Drugs	n	Drugs	n
ABC/3TC+FPV/r	1	AZT/3TC/ABC+NVP	2	ATV/r + EFV	1
AZT/3TC+LPV/r	3	AZT/3TC/+NVP	3	LPV/r + EFV	7
AZT/3TC/ABC+LPV/r	4	AZT/3TC+EFV	7	LPV/r + NVP	11
AZT/3TC+IDV	2	AZT/3TC/ABC+EFV	1		
AZT/3TC+SQV	2	AZT/3TC/TDF+EFV	1		
AZT/3TC+APV/r	2	TDF/FTC+NVP	1		
AZT/3TC+ATV/r	1	TDF/FTC+EFV	3		
AZT/3TC+NFV	1				
AZT/3TC/ABC+NFV/r	1				
ddl/d4t+IDV/r	1				
TDF/3TC+LPV/r	1				
TDF/3TC+ATV/r	1				
TDF/FTC+SQV/r	1				
TDF/FTC+APV	1				
TDF/FTC+ATV/r	1				
total	23		18		19

Tabelle 1. Medikamentenkombination und Anzahl der Patienten bei Therapiebeginn in den drei Gruppen.

Die Dosierung erfolgte mit der Standarddosis entsprechend der jeweiligen Produktinformation.

3.3 Datenerhebung

Nach Beginn der ART wurden die Patienten aller drei Kollektive in den ersten vier und zwölf Wochen sowie im weiteren Verlauf alle drei Monate zur Therapiekontrolle einbestellt. An diesen Terminen wurden die ambulanten Patienten zu Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Medikamente befragt und klinisch untersucht. Um die Effektivität, den virologischen sowie den immunologischen Therapieerfolg der antiretroviralen Therapie zu überprüfen, wurden regelmäßig Viruslast, CD4-Zellzahl, Blutbild und metabolische Parameter sowie Medikamentenplasmaspiegel erfasst. Bei Unverträglichkeit, fehlender Wirksamkeit oder auch fehlender Compliance wurden Teile der Kombinationstherapie verändert oder die ART komplett umgestellt.

Die folgenden Daten wurden aus den Krankenakten der ambulanten gegebenenfalls auch stationären Patienten entnommen:

Alter, Geschlecht, CDC-Stadium, CD4-Zellzahl und Viruslast, Nebenwirkungen, Komedikation, Begleiterkrankungen, Gründe für Therapieabbrüche oder Therapiewechsel, Zusammensetzung der ART und folgende Laborparameter:

Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, GPT, GOT, GGT, Hämoglobin und der jeweilige Plasmaspiegel der ART.

Dabei wurden in Kollektiv 1 die Medikamentenplasmaspiegel der PI und in Kollektiv 2 diejenigen der NNRTI analysiert. Für Patienten in Kollektiv 3, die in Stuttgart NRTI-frei behandelt wurden, wurden sowohl PI- als auch NNRTI-Plasmaspiegel bestimmt. Die Laborwerte wurden im wissenschaftlichen Labor des Schwerpunkts Infektiologie der Universität Würzburg ausgewertet

Laborparameter, deren Bestimmung zum Zeitpunkt Woche 0 oder vor Therapiebeginn lag, werden in der vorliegenden Untersuchung als Ausgangs- oder Baselinewerte bezeichnet.

3.4 Bestimmung der Plasmaspiegel

Insgesamt wurden 585 Medikamentenplasmaspiegel analysiert und in die Studie aufgenommen. Dabei wurden in Kollektiv 1 für die Protease-Inhibitoren LPV, ATV, APV, FPV, SQV, IDV und NFV 173 Plasmaspiegel gemessen. Da FPV selbst nicht wirksam ist und bereits während der Resorption zum Metaboliten APV hydrolysiert wird, werden keine FPV- sondern APV-Plasmaspiegel gemessen. In Kollektiv 2 wurden für die Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren EFV und NVP 139 Plasmaspiegel bestimmt. Schließlich wurden in dem NRTI-freien Kollektiv 3 sowohl die Daten von 135 PI- als auch von 138 NNRTI-Plasmaspiegeln ausgewertet.

Bei 23 Patienten in Kollektiv 1 wurden zwischen 3 und 9 PI-Plasmaspiegelmessungen pro Patient gemessen (im Durchschnitt 7,5 Messungen). In Kollektiv 2 wurden bei 18 Patienten ebenfalls zwischen 3 und 9 NNRTI-Plasmaspiegelmessungen bestimmt (im Durchschnitt 7,7 Messungen).

In dem NRTI-freien Kollektiv 3 lagen bei einem Patienten keine Plasmaspiegel vor. Für die insgesamt 19 Patienten konnten zwischen 0 und 9 PI- (im Durchschnitt 7,1 Messungen) und ebenfalls zwischen 0 und 9 NNRTI-Plasmaspiegelmessungen (im Durchschnitt 7,3 Messungen) ausgewertet werden.

Um die Plasmaspiegel der verschiedenen PI und NNRTI mit dem jeweiligen substanzspezifischen therapeutischen Bereich anschaulich darzustellen und vergleichen zu können, wurden in der folgenden Untersuchung absolute Werte und die prozentuale Verteilung der Plasmaspiegel verwendet. Patienten, deren antiretrovirale Medikation umgestellt wurde, hätten nach dem Therapiewechsel nicht in einen Vergleich der absoluten Plasmaspiegel einbezogen werden können, da sonst die Patientenzahl variiert hätte. Um alle erhobenen Plasmaspiegel adäquat zu berücksichtigen, wurde ein Darstellungsrahmen mit Grenzen für die Wirkungsbereiche in Prozent gewählt:

Subtherapeutischer Bereich <100%, therapeutischer Bereich 100-200%, toxischer Bereich >200%.

Für die prozentuale Verteilung der Plasmaspiegel konnten deshalb alle Messungen der verschiedenen Substanzen mit ihren jeweils spezifischen therapeutischen Bereichen im Verlauf ausgewertet werden.

Da es keine standardisierten Grenzen für den therapeutischen Bereich der Medikamentenplasmaspiegel gibt, wurden in der vorliegenden Studie Erfahrungsgrenzwerte der hepato-infektiologischen Ambulanz der Medizinischen Poliklinik II der Universität Würzburg verwendet [107, 134, 135].

In der Untersuchung wurden nur Talspiegel berücksichtigt, d.h. Plasmaspiegel vor Einnahme der nächsten Dosierung. Der Verlauf absoluter Plasmaspiegel über 96 Wochen wurde ab einer Mindestanzahl von 15 Patienten graphisch dargestellt. Zusätzlich wurden die ATV-Plasmaspiegel von 3 Patienten aus Gruppe 1 und einem weiteren Patienten aus Gruppe 3 in einem Liniendiagramm beschrieben.

Für die Bestimmung der Medikamentenspiegel werden etwa 8 ml Vollblut entnommen und bei 4000 U/min zentrifugiert. Anschließend werden 2-3 ml Serum in ein Probenröhrchen gegeben [135] und eingefroren oder wie bei Patienten aus Kollektiv 3 direkt in einem Sicherheitscontainer auf dem Postweg nach Würzburg versandt. Die Messung der Plasmaspiegel der PI und NNRTI erfolgte mit einer im wissenschaftlichen Labor des Schwerpunktes Hepatologie und Infektiologie entwickelten Methode mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie und Gaschromatographie [111].

3.5 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren therapienaive Patienten, die ab dem 01.01.2000 mit einer antiretroviralen Therapie behandelt wurden. Des Weiteren wurde festgelegt, dass die Patienten aller drei Kollektive mindestens 6 Monate mit Medikamentenkombinationen aus ihrer ursprünglichen Substanzklasse therapiert wurden, bevor sie möglicherweise auf antiretrovirale Medikamente anderer Substanzklassen wechselten.

In die vorliegende Untersuchung wurden Patienten jenseits des 18. Lebensjahres mit einer Viruslast von mindestens 8000 Kopien/ml einbezogen.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten Patienten, die bereits eine ART erhalten hatten oder in anderer Weise vorbehandelt waren und somit nicht mehr als therapienaiv galten sowie Patienten, die vor dem 01.01.2000 mit einer Therapie begonnen hatten. Patienten, die sich in einer Therapiepause befanden oder in anderen Studien einbezogen waren (z.B. intermittierend Interleukin-2 in der ESPRIT-Studie), wurden ebenfalls bei der Zusammenstellung der Kollektive ausgeschlossen.

Von den insgesamt 371 gezählten und evaluierten Krankenakten HIV-infizierter Patienten konnten 60 Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden und in zwei klassische NRTI-haltige- und ein NRTI-freies Regime (nuke-free) unterteilt werden.

3.6 Beobachtungszeitraum und Therapieabbruch

Von 23 Patienten in Gruppe 1 beendeten 21 Patienten den Beobachtungszeitraum von 96 Wochen (91%). Dabei wurde die Therapie bei einem Patienten aufgrund mangelnder Compliance in der 60. Woche abgebrochen. Ein weiterer Patient wurde in der 36. Therapiewoche aufgrund einer schweren Nierenkolik als Nebenwirkung durch den PI Indinavir auf ein Regime bestehend aus zwei NRTI und einem NNRTI umgestellt. Die Laborwerte dieses Patienten wurden nach dem Substanzklassenwechsel nicht weiter ausgewertet und aus dem Gruppenvergleich der Studie ausgeschlossen. Die gesamten Medikamentenplasmaspiegel konnten als prozentuale Verteilung dargestellt werden.

In Gruppe 2 konnten 17 (94%) von 18 Patienten über 96 Wochen beobachtet werden. Eine Patientin unterbrach nach 84 Therapiewochen vorübergehend die ART, da sie sich in der 6. Schwangerschaftswoche befand.

In der NRTI-freien Gruppe 3 beendeten 15 (78%) von 19 Patienten den Beobachtungszeitraum über 96 Wochen. Drei Patienten bevorzugten auf eigenen Wunsch den Wechsel in eine Therapiepause. Der Zeitpunkt des Abbruchs lag bei zwei Patienten in der 36. und einem dritten Patienten in der 60. Therapiewoche. Bei keinem dieser Patienten wurden Hinweise auf Nebenwirkungen der ART bei maximal supprimierter Viruslast gefunden. Ein weiterer Patient der

Gruppe 3 wechselte unmittelbar vor Erreichen der 36. Therapiewoche die Substanzklassen und wurde auf ein Regime, bestehend aus den NRTI Zidovudin und Lamivudin sowie dem NNRTI Nevirapin, umgestellt. Auch bei diesem Patienten konnten keine Unverträglichkeiten oder virologisches Therapieversagen festgestellt werden. Wie obenbeschriebener Patient mit einem Substanzklassenwechsel in Gruppe 1 wurden auch die Laborwerte dieses Patienten nach dem Wechsel nicht weiter in den Vergleich der drei Gruppen einbezogen. Mit Hilfe der prozentualen Verteilung konnten die Medikamentenplasmaspiegel auch unter dem neuen Therapieregime analysiert werden.

3.7 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Office Excel 2008. Für die Erstellung dieses Dokuments wurde Microsoft Office Word 2008 verwendet. Zur Datengewinnung der Plasmaspiegel wurde neben Datenblättern in den Patientenakten auch auf eine bestehende Microsoft Access Datenbank des Leber- und Infektionslabors der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg zurückgegriffen. Die Datenbank enthält neben Patientennamen und Plasmaspiegel des verwendeten PI oder NNRTI, Einsendedatum, Dosis sowie Zeitpunkt der Blutentnahme nach Medikamenteneinnahme.

Folgende Tests wurden zur Beschreibung der Ergebnisse dieser teils retrospektiven teils prospektiven deskriptiv projizierten Studie verwendet:

Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen der Chi-Quadrat-Test nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringer Feldbesetzung beziehungsweise bei zu geringen Erwartungswerten wurde bei einer 4-Felder-Tafel der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates berechnet und bei größeren Tafeln der exakte Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Mit dem U-Test nach Mann und Whitney wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen. Wenn eine Gaußsche Normalverteilung der Meßwerte vermutet wurde, wurde der mächtigere unverbundene t-Test verwendet. Bei

geringen Fallzahlen unter 20 Patienten, wurde anstelle des gewöhnlichen, approximativen U-Tests der exakte U-Test gerechnet.

Die einfaktorielle Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis ersetzte den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren.

Die Rangvarianzanalyse mit Messwiederholungen nach Friedman verglich mehrere Messungen beim gleichen Individuum, wenn keine Gaußverteilung der Parameter angenommen wurde.

Die zweifaktorielle Rangvarianzanalyse mit Meßwiederholungen auf einem Faktor nach Puri und Sen diente zum Test einer Meßreihe. Diese Analyse setzt keine Gaußverteilung voraus.

Ein Konfidenzintervall wurde berechnet, um die Güte eines Schätzwertes zu beurteilen. Der ermittelte Schätzwert aus einer Stichprobe repräsentiert vermutlich nicht den tatsächlichen Wert der Grundgesamtheit, und es ist nicht zu erwarten, dass dieser Schätzwert mit der wahren Sensitivität der Grundgesamtheit exakt übereinstimmt. Es ist aber zu vermuten, dass die wahre Sensitivität in der näheren Umgebung des Schätzwertes liegt. Das Konfidenzintervall, welches auch als Vertrauensbereich bezeichnet werden kann, präzisiert den unscharfen Ausdruck „nähere Umgebung“, da ein Hinweis auf die Genauigkeit des errechneten Ergebnisses geliefert wird. Ein 95%-Konfidenzintervall gibt den Bereich an, der mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ den ermittelten Parameter überdeckt.

Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Liliefors verwendet.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant bezeichnet und das Ergebnis als wesentlich interpretiert. Die p-Werte wurden mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$p < 0.05$ mit *, $p < 0.01$ mit ** und $p < 0.001$ mit ***.

Bei jeder Auswertung zu den unterschiedlichen Messterminen wurden nur die Patienten berücksichtigt, für die entsprechende Informationen zur Verfügung standen, sodass die Patientenzahl variierte.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendemographie

Insgesamt wurden 60 therapienaive HIV-infizierte Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Dabei setzte sich das Patientenkollektiv aus 52 männlichen (87%) und 8 weiblichen (13%) Patienten zusammen. Bei Therapiebeginn waren knapp die Hälfte der Patienten zwischen 30 und 39 Jahre alt (s. Abb. 1).

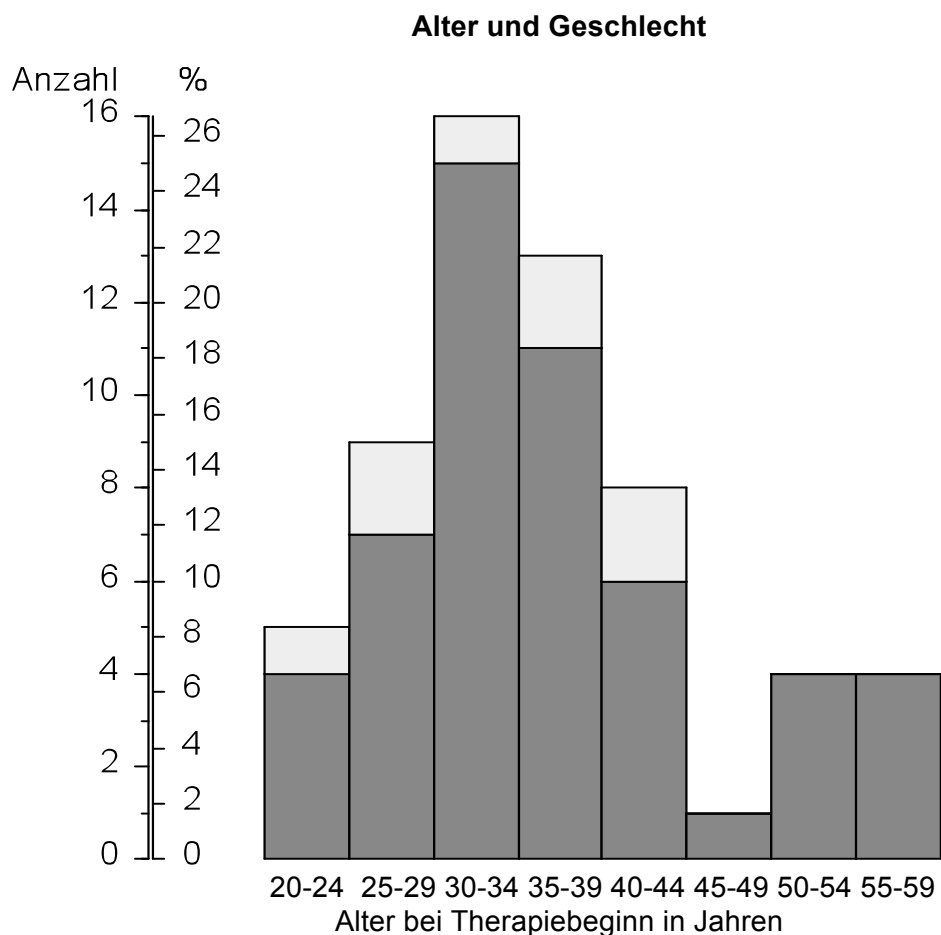


Abbildung 1. Alter der Patienten bei Therapiebeginn. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der 60 Patienten dar, gruppiert nach vollendeten Lebensjahren. Die Säulen sind nach Geschlecht unterteilt, ■ = männlich, □ = weiblich.

Im Mittel waren die Patienten zu diesem Zeitpunkt $36,6 \pm 9,3$ Jahre alt wobei der jüngste Patient 20 und der älteste Patient 59 Jahre alt waren. Das Alter ist, wenn nicht anders vermerkt, als Jahre und Jahresbruchteile angegeben.

	n	MW	ST	min	max
Alter [Jahre]	60	36.630	9.327	20.047	59.597
Größe [cm]	41	173.512	7.524	145	186
Gewicht [kg]	41	70.585	10.686	43	99
BMI [$\text{kg} \times \text{m}^{-2}$]	41	23.361	2.678	19.487	32.327

Tabelle 2. Alter, Body Mass Index (BMI), Gewicht und Größe der Patienten. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung.

Von 41 Patienten mit bekannten Körpermaßen aus den Kollektiven 1 und 2 waren 35 (85%) normalgewichtig, 5 Patienten waren leicht übergewichtig und ein Patient adipös. Der BMI lag zwischen 19,5 und 32,3 kg/m^2 und betrug im Mittel $23,4 \pm 2,7$ kg/m^2 (Tab. 2). Es fand sich kein Unterschied von Alter oder BMI zwischen Männern und Frauen. Ebenso wenig ließ sich ein Zusammenhang zwischen BMI, Größe oder Gewicht und dem Alter bei diesen 41 Patienten darstellen.

4.2 Status der HIV-Erkrankung und Baseline

Bei Beginn der ART befanden sich 33 der 60 Patienten (55%) im Stadium A der CDC-Klassifikation. Dreizehn Patienten (21,6%) befanden sich im Stadium B und 14 Patienten (23,4%) im Stadium C der CDC-Klassifikation. Zweistellige Patientenzahlen wurden dem Stadium A2 (28,3%), A3 (21,7%) und C3 (21,7%) zugeordnet. In Tabelle 3 sind Anzahl und Prozentsatz der 60 Patienten in dem jeweiligen CDC-Stadium dargestellt.

CDC	Anzahl	%	Summe	%-Summe
A1	3	5.0 %	3	5.0 %
A2	17	28.3 %	20	33.3 %
A3	13	21.7 %	33	55.0 %
B1	3	5.0 %	36	60.0 %
B2	2	3.3 %	38	63.3 %
B3	8	13.3 %	46	76.7 %
C1	0			
C2	1	1.7 %	47	78.3 %
C3	13	21.7 %	60	100.0 %

Tabelle 3. CDC-Klassifikation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den CDC-Stadien

Tab. 4 zeigt die Dauer von Erstdiagnose bis Therapiebeginn sowie die Viruslast und die CD4-Zellzahl zur Baseline. Im Mittel wurde eine Therapie 72 Tage nach Diagnose der HIV-Infektion begonnen. Der kürzeste Zeitraum zwischen klinischer Erstuntersuchung mit Diagnose und Behandlungsbeginn einer ART betrug 3 Tage, der längste über 12 Jahre.

	n	gMW	gMW/gST	gMW×gST	min	max
Dauer [Jahre]	60	0.203	0.043	0.953	0.008	12.274
VL [Kopien/ml]	60	219314	59926	802631	8000	6300000
CD4 [μ l]	60	129.079	41.079	405.598	10	801

Tabelle 4. Dauer der Erkrankung, Viruslast (VL) und CD4-Zellzahl zur Baseline. gMW = geometrisches Mittel, gST = geometrische Standardabweichung.

Sowohl die Erkrankungsdauer bis zum Beginn einer ART als auch Viruslast und Zahl der CD4-positiven Lymphozyten waren stark linksschief und annähernd log-normal verteilt. Die Viruslasten der Patienten lagen bei Behandlungsbeginn zwischen 8000 und 6,3 Mio. Kopien/ml und betragen im Mittel 219314 Kopien/ml. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls lag bei 59926 Kopien/ml, die obere bei 802631 Kopien/ml. Die Zahl der CD4-positiven Lymphozyten war bei einigen Patienten bei Therapiebeginn bis auf 10 CD4-Zellen/ μ l abgefallen und betrug maximal 801 CD4-Zellen/ μ l. Im Mittel betrug die CD4-Zellzahl 129/ μ l und das Konfidenzintervall lag zwischen 41 und 406 CD4-Zellen/ μ l.

Abb. 2 zeigt die beiden Surrogatmarker Viruslast und CD4-Zellzahl der 60 Patienten zu der Baseline, welche dem Zeitpunkt Woche 0 entspricht. Jeder Punkt stellt einen der Patienten dar. Die Kombination der Substanzklassen, aus denen sich die ART zusammensetzte, bestimmte die Zugehörigkeit zum Therapiekollektiv. In Kollektiv 1 wurden Patienten mit einer Medikamentenkombination aus den Klassen der NRTI und PI zusammengefasst. Patienten, die mit NRTI und NNRTI behandelt wurden, wurden Kollektiv 2 zugeordnet. Eine NRTI-freie Therapie erhielten Patienten in Kollektiv 3, die mit PI und NNRTI behandelt wurden. Patienten in den Kollektiven 1 und 3 wiesen im Gegensatz zu Kollektiv 2 bei Therapiebeginn vermehrt CD4-Zellzahlen unterhalb von 200/ μ l bei gleichzeitig hoher Viruslast auf.

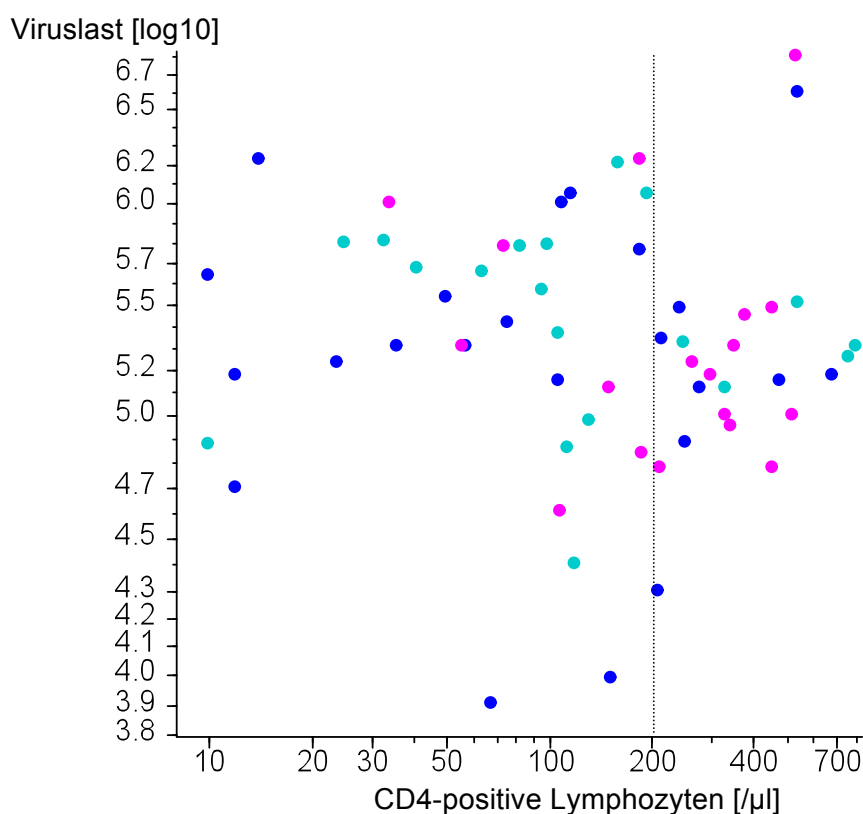


Abbildung 2. Viruslast und CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn. Jeder Punkt stellt einen der 60 Patienten dar. Die Punkte sind je nach Therapiegruppe farblich markiert: ● = Gruppe 1 (NRTI und PI), ● = Gruppe 2 (NRTI und NNRTI), ● = Gruppe 3 (PI und NNRTI). Beide Achsen sind logarithmiert.

4.3 Therapie

4.3.1 Therapiegruppen

In der vorliegenden Untersuchung wurden drei Therapiegruppen unterschieden (s. Tab. 5).

Therapie-Gruppe		n	%
1	NRTI und PI	23	38.3%
2	NRTI und NNRTI	18	30.0%
3	NNRTI und PI	19	31.7%

Tabelle 5. Therapiegruppen. Anzahl der Patienten und Prozentsatz, bezogen auf alle 60 Patienten.

In Gruppe 1 wurden 23 Patienten (38,3%) mit einer ART aus den Wirkstoffklassen der NRTI und PI behandelt. Gruppe 2 enthielt 18 Patienten (30%), die mit Substanzen der NRTI und NNRTI therapiert wurden. Weitere 19 Patienten (31,7%) wurden in Gruppe 3 mit einem NRTI-freien Regime bestehend aus NNRTI und PI versorgt.

Tab. 6 zeigt die Zeit von der Erstdiagnose der HIV-Infektion bis Therapiebeginn in den unterschiedlichen Gruppen. Patienten der Gruppe 2 begannen im Mittel 163 Tage nach Diagnosestellung eine Therapie. Der Unterschied zu Patienten in Gruppe 1 und 3, die im Mittel zwischen 45 und 64 Tagen nach Therapiebeginn erstmals antiretroviral therapiert wurden war signifikant ($p=0.040^*$).

Therapie - Gruppe		Zeit von Erstdiagnose bis Therapie [Jahre]			p
		n	gMW	gST	
1	NRTI und PI	23	0.122	3.672	0.040*
2	NRTI und NNRTI	18	0.459	5.680	
3	NNRTI und PI	19	0.174	3.951	

Tabelle 6. Therapiegruppe und Dauer der Erkrankung. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

4.3.2 HIV-Befund und Therapiegruppe

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die individuelle klinische Situation in der jeweiligen Therapiegruppe wieder. Tendenziell wurden mit fortschreitender HIV-Infektion häufiger Patienten mit NRTI und PI, bzw. mit NNRTI und PI therapiert. In den CDC-Stadien A1-A3 wurden 8/33 Patienten (35%) mit NRTI und PI behandelt, in den Stadien B1-B3 8/13 (62%) und in den Stadien C2-C3 7/14 (50%). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich in Gruppe 3, während sich Patienten in Gruppe 2 überwiegend im CDC-Stadium A befanden.

Sowohl bei der Betrachtung der einzelnen CDC-Stadien aufgeteilt nach Labor-kategorien (1,2,3) als auch bei der alleinigen Betrachtung der klinischen Kate-gorien (A,B,C) lagen signifikante Unterschiede im Vergleich der drei Gruppen untereinander vor ($p=0.041^*$, $p=0.0016^{**}$ im Chi-Quadrat-Test).

		1		2		3		
		NRTI/PI		NRTI/NNRTI		NNRTI/PI		
		(n = 23)		(n = 18)		(n = 19)		
		n	%	n	%	n	%	p
CDC	A1	0	0.00%	1	33.33%	2	66.67%	0.041*
	A2	5	29.41%	9	52.94%	3	17.65%	
	A3	3	23.08%	5	38.46%	5	38.46%	
	B1	2	66.67%	1	33.33%	0	0.00%	
	B2	2	100.00%	0	0.00%	0	0.00%	
	B3	4	50.00%	2	25.00%	2	25.00%	
	C2	1	100.00%	0	0.00%	0	0.00%	
	C3	6	46.15%	0	0.00%	7	53.85%	
	A 1-3	8	24.24%	15	45.45%	10	30.30%	
B 1-3	8	61.54%	3	23.08%	2	15.38%		
C 2,3	7	50.00%	0	0.00%	7	50.00%		

Tabelle 7. Therapiegruppe und klinisches Stadium. Anzahl und Prozentsatz der Patienten bezogen auf die CDC-Klasse. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

4.3.3 Vergleich der antiretroviralen Therapiekombinationen

In Tabelle 8 werden die Kombinationstherapien der einzelnen Substanzgruppen bei Therapiebeginn und die Verteilung in den drei Gruppen gezeigt: 11/23 (48%) Patienten in Gruppe 1 und 10/18 (56%) Patienten in Gruppe 2 erhielten eine Doppel-NRTI-Therapie bestehend aus AZT und 3TC kombiniert mit einem

PI bzw. NNRTI, 18/19 (95%) Patienten in Gruppe 3 wurden mit einer Kombinationstherapie aus LPV mit EFV (42%) oder NVP (58%) behandelt.

Klasse	Medikament		Anzahl in Gruppe		
			1	2	3
NRTI	AZT, 3TC	Zidovudin, Lamivudin	11	10	
	AZT, 3TC, ABC	Zidovudin, Lamivudin, Abacavir	5	3	
	ABC, 3TC	Abacavir, Lamivudin	1		
	TDF, FTC	Tenofovir, Entricitabin	3	4	
	TDF, 3TC	Tenofovir, Lamivudin	2		
	AZT, 3TC, TDF	Zidovudin, Lamivudin, Tenofovir		1	
	ddl, d4T	Didanosin, Stavudin	1		
PI	LPV	Lopinavir	8		18
	NFV	Nelfinavir	2		
	ATV	Atazanavir	3		1
	IDV	Indinavir	3		
	SQV	Saquinavir	3		
	APV	Amprenavir	4		
NNRTI	EFV	Efaviranz		12	8
	NVP	Nevirapin		6	11

Tabelle 8. Medikamentenkombination der drei Gruppen bei Therapiebeginn. Anzahl der n = 60 Patienten.

4.3.4 Medikamentenumstellung und Therapiegruppe

Tabelle 9 zeigt 12 Patienten der drei Gruppen mit Medikamentenumstellung. Dargestellt sind ursprüngliche Medikamentenkombination, neues Therapie-regime und Zeitpunkt der Umstellung. Bei 12 Patienten wurde eine Medikamentenumstellung zwischen 4 Tagen und 1,64 Jahren nach Therapiebeginn notwendig. Die mittlere Zeit von Therapiebeginn bis Wechsel betrug $0,59 \pm 0,53$ Jahre. Umgestellt wurden 8/23 (35%) Patienten in Gruppe 1, 2/18 (11%) Patienten in Gruppe 2 und ebenfalls 2/19 (11%) Patienten in der NRTI-freien Gruppe 3. Ein Patient aus Gruppe 1 wechselte seine Medikation sowohl in der NRTI- als auch in der PI-Klasse. Vier Therapiewechsel in Gruppe 1 sind auf eine Reduktion von Abacavir zurückzuführen. Jeweils zweimal in Gruppe 1 und einmal in Gruppe 2 war Zidovudin Ursache für eine Umstellung. Unter einer Tenofovirhaltigen Therapie bei 10 Patienten in den Kollektive 1 und 2 wurden keine Therapiewechsel über 96 Wochen beobachtet.

	Ursprüngliche Medikation			nach Umstellung			Zeit (Wo.)
	NRTI	PI	NNRTI	NRTI	PI	NNRTI	
Gruppe 1	AZT/3TC/ABC	LPV		AZT/3TC	LPV		0.6
	AZT/3TC/ABC	LPV		AZT/3TC	LPV		85.9
	AZT/3TC/ABC	NFV		AZT/3TC	NFV		41.3
	AZT/3TC/ABC	LPV		3TC/d4T	LPV		52.6
	AZT/3TC	LPV		3TC/ddI	LPV		12.2
	TDF/3TC	SQV		TDF/FTC	LPV		62.9
	AZT/3TC	NFV		TDF/FTC	ATV		28.9
	ABC/3TC	APV		TDF/FTC	APV		22.9
Gruppe 2	TDF/FTC		NVP	TDF/FTC		EFV	4.5
	AZT/3TC		NVP	3TC/d4T		NVP	11.4
Gruppe 3		LPV	EFV		LPV	NVP	54.6
		LPV	NVP		LPV	EFV	11.0

Tabelle 9. Medikamenten-Umstellung und Therapiegruppe, Zeitpunkt der Umstellung in Wochen. Die Medikamente vor und nach der Umstellung sind fettgedruckt.

Von 52 männlichen Patienten benötigten 8 (15%) eine Therapieumstellung. Von 8 Patientinnen wurde bei 4 (50%) die Therapie geändert ($p=0.031^*$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates).

Jeweils ein Patient aus Gruppe 1 und Gruppe 3 wurde in Tabelle 9 nicht berücksichtigt, da bei der Therapieumstellung ein Wechsel in eine andere Substanzklasse vorgenommen wurde. Insgesamt kam es zu 5 Therapieabbrüchen (8,3%). Jeweils ein Therapieabbruch wurde in den Gruppe 1 (4,5%) und 2 (5,6%) beobachtet. In Gruppe 3 wurden drei Therapieabbrüche (15,8%) gezählt.

4.4 Dosierung

4.4.1 Therapie und Dosierung von Lopinavir

In den folgenden Abbildungen mit Liniendiagrammen ist parallel zu dem zeitlichen Verlauf der x-Achse die variierende Anzahl (n) der ausgewerteten Patienten zum jeweiligen Messtermin dem Diagramm vorangestellt.

In Abb. 3 ist die Tagesdosis von LPV über 96 Wochen in den Gruppen 1 und 3 dargestellt. In Gruppe 1 wurde im Mittel mit Dosen um 800 mg/d therapiert. Pa-

tienten in Gruppe 3 erhielten höhere Dosen von 1000 mg/d, da eine Dosisanpassung von LPV/r für die Kombination mit NNRTI aufgrund von Interaktionen beim Metabolismus über das CYP450-System notwendig war. Ritonavir wurde ebenfalls angepasst. Die Höhe der Dosierung blieb in der jeweiligen Therapiegruppe im Verlauf konstant und annähernd parallel. Eine einschleichende Dosierung war mit LPV in keiner Gruppe notwendig.

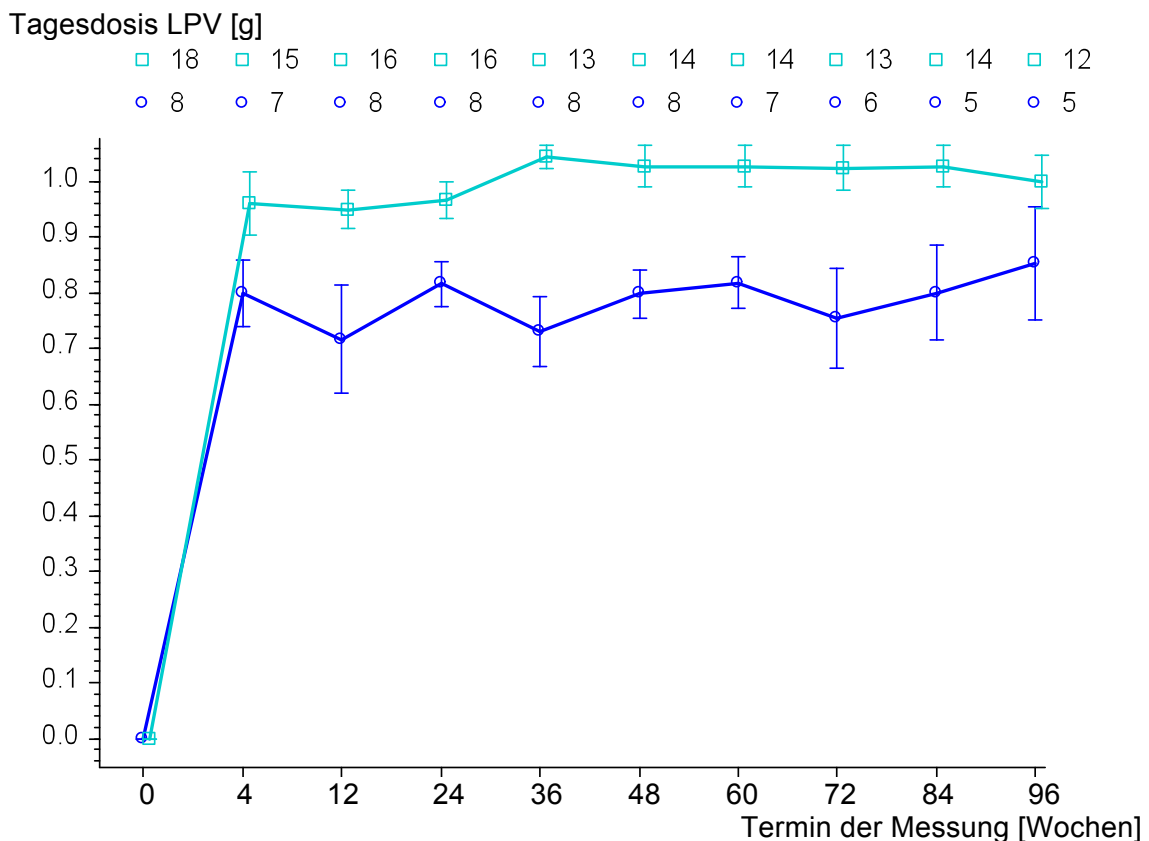


Abbildung 3. Tagesdosis Lopinavir zu den Messterminen, getrennt nach Therapiegruppe und Patientenzahl. ○ = 1 (NRTI und PI), □ = 3 (PI und NNRTI). Dargestellt sind Mittelwerte mit s_{em} der Dosis.

4.4.2 Therapie und Dosierung von Efavirenz

Die Höhe der Dosierung von Efavirenz in den Gruppen 2 und 3 sowie der Verlauf über 96 Wochen sind in Abb. 4 dargestellt.

Für beide Therapiegruppen zeigte sich kein Unterschied in der täglichen Dosierung von 600 mg Efavirenz. Zwei Patienten mit Spitzendosierungen von bis zu

1400 mg/d ab Woche 48 gehörten zur Gruppe 3. Von einem Patienten aus der NRTI-freien Gruppe 3 lagen keine Informationen über die Höhe der Dosierung vor.

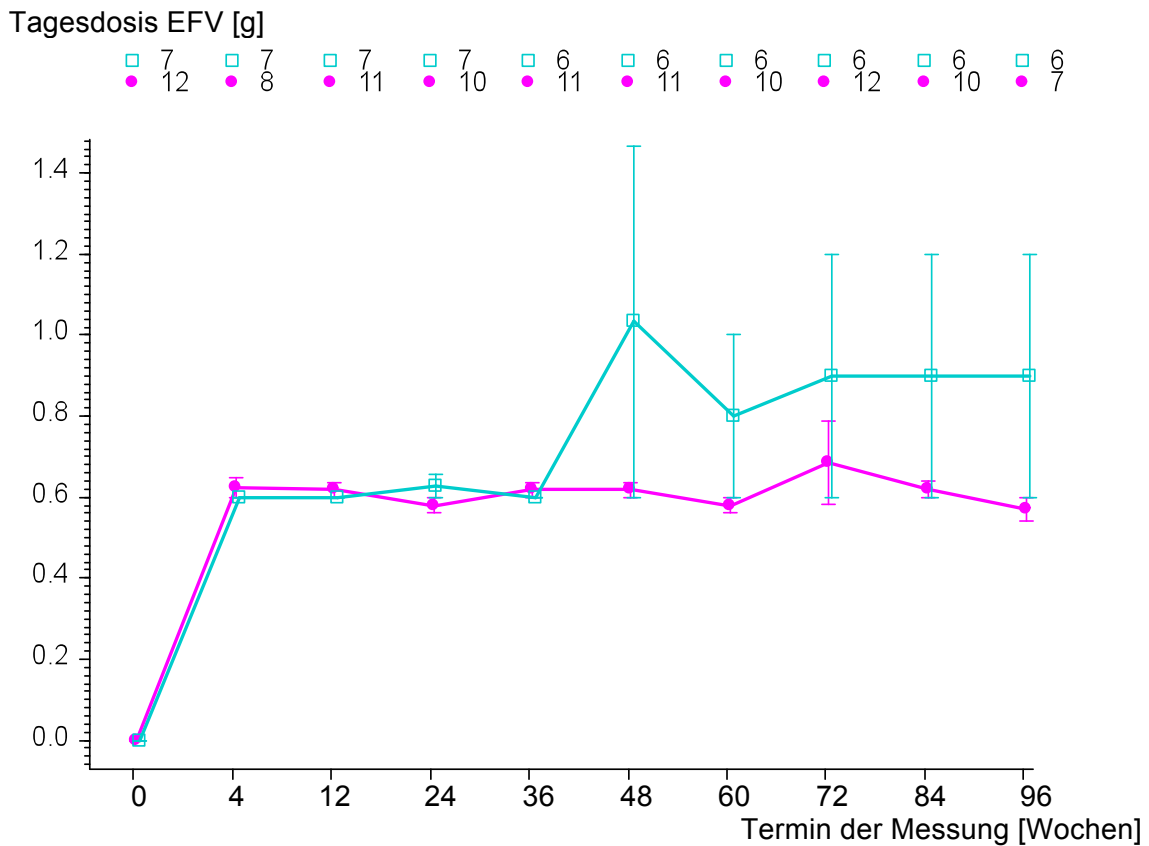


Abbildung 4. Tagesdosis Efavirenz, getrennt nach Therapiegruppe. ● = 2 (NRTI und NNRTI), □ = 3 (PI und NNRTI). Dargestellt sind Mittelwerte mit s_{em} der Dosis.

4.4.3 Therapie und Dosierung von Nevirapin

Abb. 5 zeigt die Tagesdosis von Nevirapin in den Gruppen 2 und 3 über 96 Wochen. Alle Patienten in Gruppe 2 wurden über 96 Wochen mit 400 mg/d Nevirapin behandelt. In Gruppe 3 wurden Dosisschwankungen bei im Durchschnitt unter 400 mg/d liegenden Mittelwerten beobachtet. Jeweils ein Patient aus beiden Gruppen mit einem Medikamentenwechsel wurde aus der Beobachtung ausgeschlossen. In Gruppe 3 wurde ab Woche 84 eine Dosisanpassung auf ebenfalls 400 mg/d Nevirapin durchgeführt.

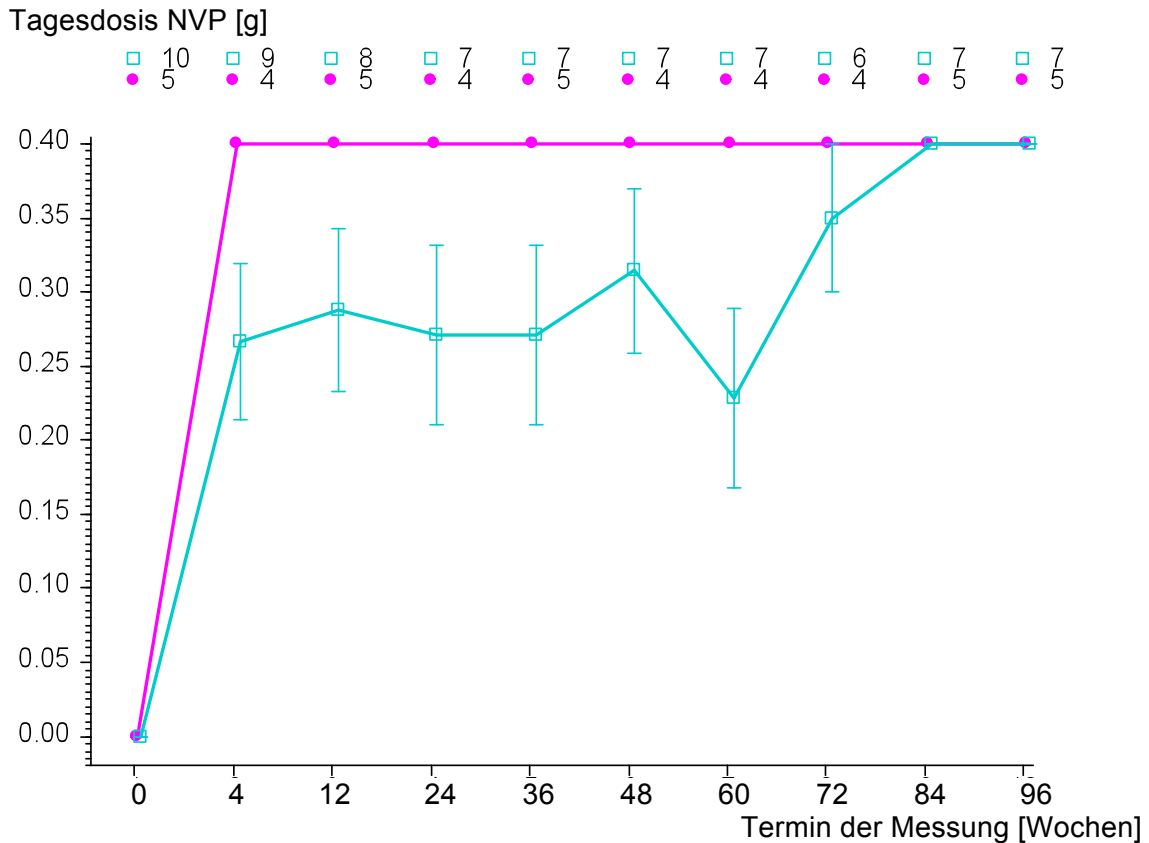


Abbildung 5. Tagesdosis Nevirapin, getrennt nach Therapiegruppe. ● = 2 (NRTI und NNRTI), □ = 3 (PI und NNRTI). Je ein Patient mit Medikamentenwechsel ist ausgeschlossen. Dargestellt sind Mittelwerte mit s_{em} der Dosis.

4.5 Therapeutisches Drug Monitoring

4.5.1 Intraindividuelle Plasmaspiegel

Bei 59 von 60 Patienten wurden insgesamt 308 PI- und 277 NNRTI Plasmaspiegel im Steady State gemessen.

Vor dem Vergleich der Plasmaspiegel getrennt in den drei Kollektiven erfolgt ein Überblick gruppenübergreifend über die gesamten Messergebnisse.

Tab. 10 zeigt die einzelnen Medikamente der PI und NNRTI mit Mittelwerten, Standardabweichungen, Streuungen und Variationskoeffizienten für alle vorhandenen Plasmaspiegel.

Dabei setzt sich das Mittel wie folgt zusammen: Für jeden einzelnen Patienten wurde zuerst der Mittelwert der maximal neun Plasmaspiegel intraindividuell

errechnet. Die so gewonnenen Zahlen wurden innerhalb der einzelnen Medikamente der PI und NNRTI gemittelt und verglichen. Der LPV-Plasmaspiegel für 25 Patienten lag bei $5625,3 \pm 1821$ ng/ml. Der Unterschied für die gemittelten MW mit ST zwischen den sechs PI war signifikant ($p=0.00099^{***}$).

Auch die Streuung der Plasmaspiegel wurde zunächst für jeden Patienten individuell bestimmt und anschließend zwischen den Patienten mit gleicher Medikation gemittelt und vergleichend dargestellt. Die Streuung von LPV betrug $2035,3 \pm 973,1$ ng/ml. Der Vergleich der einzelnen PI bezüglich ihrer Streuung war nicht signifikant ($p=0.35$). Der Variationskoeffizient zur Darstellung als relatives Maß der Standardabweichung bezogen auf den Mittelwert war zwischen den PI nicht signifikant ($p=0.073$).

Die Mittelwerte der NNRTI-Plasmaspiegel betrugen $2058,1 \pm 800,1$ ng/ml für Efavirenz und $5301 \pm 2008,1$ ng/ml für Nevirapin und unterschieden sich im Vergleich signifikant ($p=<0.000005^{***}$). Auch der Vergleich der Streuungen zwischen EFV und NVP war signifikant ($p=0.00046^{***}$). Der Vergleich der Variationskoeffizienten zwischen den beiden NNRTI war nicht signifikant.

Insgesamt war die relative Schwankung der NNRTI-Plasmaspiegel von NVP und EFV mit 23,7 und 25,6% deutlich geringer als bei PI. Abgesehen von einem mit NFV-therapierten Patienten waren die Schwankungen der PI unter LPV mit 38,2% am geringsten. Am höchsten waren die Schwankungen unter Saquinavir-haltiger Therapie.

		n	MW	ST	p
PI					
Mittel [ng/ml]	LPV, Lopinavir	25	5625.264	1821.040	0.00099***
	NFV, Nelfinavir	1	4271.200	–	
	ATV, Atazanavir	4	3151.977	1166.406	
	IDV, Indinavir	3	2417.398	1054.203	
	SQV, Saquinavir	2	434.389	354.418	
	APV, Amprenavir	4	3742.448	1077.928	
Streuung [ng/ml]	LPV, Lopinavir	25	2035.322	973.104	0.35
	NFV, Nelfinavir	1	1217.792	–	
	ATV, Atazanavir	4	1420.957	1217.933	
	IDV, Indinavir	3	1740.675	751.114	
	SQV, Saquinavir	2	617.047	780.040	
	APV, Amprenavir	4	1882.907	539.661	
VarKo [%]	LPV, Lopinavir	25	38.195	18.777	0.073
	NFV, Nelfinavir	1	28.512	–	
	ATV, Atazanavir	4	41.839	24.083	
	IDV, Indinavir	3	72.536	4.876	
	SQV, Saquinavir	2	103.114	95.441	
	APV, Amprenavir	4	50.435	8.261	
NNRTI					
Mittel [ng/ml]	EFV, Efavirenz	19	2058.092	800.087	<0.000005***
	NVP, Nevirapin	14	5300.992	2008.110	
Streuung [ng/ml]	EFV, Efavirenz	19	580.587	610.069	0.00046***
	NVP, Nevirapin	14	1334.895	1270.665	
VarKo [%]	EFV, Efavirenz	19	25.568	14.634	0.90
	NVP, Nevirapin	14	23.674	11.460	

Tabelle 10. Medikamente in Gruppen: Mittelwerte, Streuungen und Variationskoeffizienten aller Plasmaspiegel. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis bzw. dem U-Test nach Mann und Whitney.

Die Plasmakonzentrationen der 41 Patienten aus den Gruppen 1 und 3, die einen PI im Therapieregime beinhalteten, wiesen mit 1854 ± 941 ng/ml eine größere Schwankungsbreite sowie mit 47,1% einen größeren Variationskoeffizienten auf als die NNRTI-Plasmakonzentrationen von 36 Patienten aus den Gruppen 2 und 3, deren Schwankungsbreite bei 930 ± 983 ng/ml und deren Variationskoeffizient bei 26,9% lag. Der Vergleich der Substanzklassen bezüglich Mittelwert, Schwankung und Variationskoeffizient war nicht signifikant.

4.5.2 Absolute Plasmaspiegel im Verlauf

4.5.2.1 Lopinavir-Plasmaspiegel

Abb. 6 zeigt die gesamten absoluten Lopinavir-Plasmaspiegel der Patienten aus den Gruppen 1 und 3 im zeitlichen Verlauf über 96 Wochen. Der therapeutische Bereich zwischen 3500 und 6000 ng/ml ist grau schattiert dargestellt. Im Mittel betragen die LPV-Plasmaspiegel $5625,3 \pm 1821$ ng/ml. Der Unterschied im Verlauf war in der Rangvarianz nach Friedman nicht signifikant ($p=0.27$). Von einem mit LPV-behandelten Patienten aus Gruppe 3 lagen keine Plasmakonzentrationen vor. Therapiewechsel des PI in einem mit LPV begonnenen Therapieregime wurden nicht beobachtet.

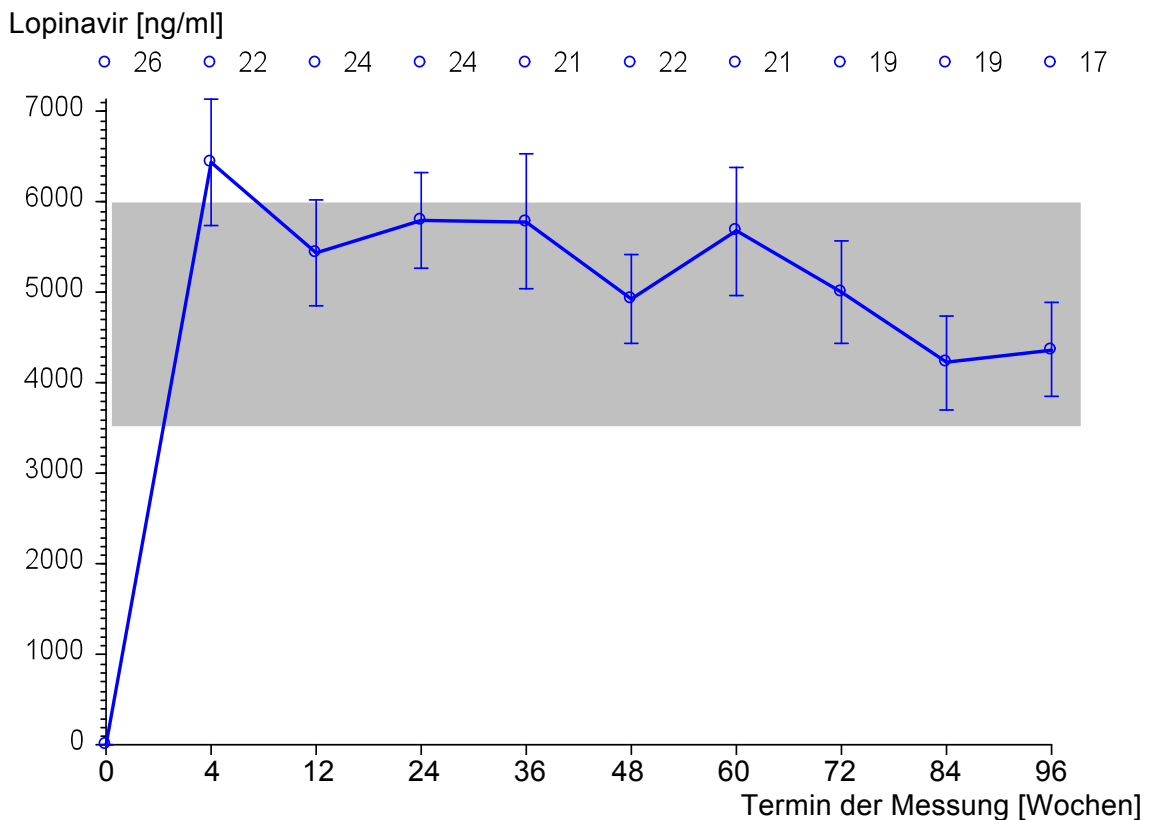


Abbildung 6. Medikament-Plasmapiegel von Lopinavir zu den Messterminen aus den Gruppen 1 und 3. Dargestellt sind Mittelwerte mit s_{em} . Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

4.5.2.2 Atazanavir-Plasmaspiegel

Abb. 7 zeigt absolute Plasmaspiegel von Atazanavir bei 4 Patienten im Verlauf über 96 Wochen. Jedes Liniendiagramm entspricht dem Verlauf der Plasmakonzentration eines Patienten. Drei Patienten stammten aus Gruppe 1 und ein Patient aus Gruppe 3. Letzterer wies ATV-Plasmaspiegel zwischen 1500 und 2500 ng/ml auf. Die Plasmaspiegel lagen dem therapeutischen Bereich der Substanz zwischen 150 und 1000 ng/ml am nächsten und annähernd parallel mit der geringsten Schwankungsbreite. Gemittelt lagen die 4 intraindividuellen Plasmaspiegel unter ATV bei 3152 ± 1166 ng/ml (s.Tab.10). Hohe Plasmaspiegel hatten höhere Streuungen zur Folge. Therapieumstellungen fanden nicht statt.

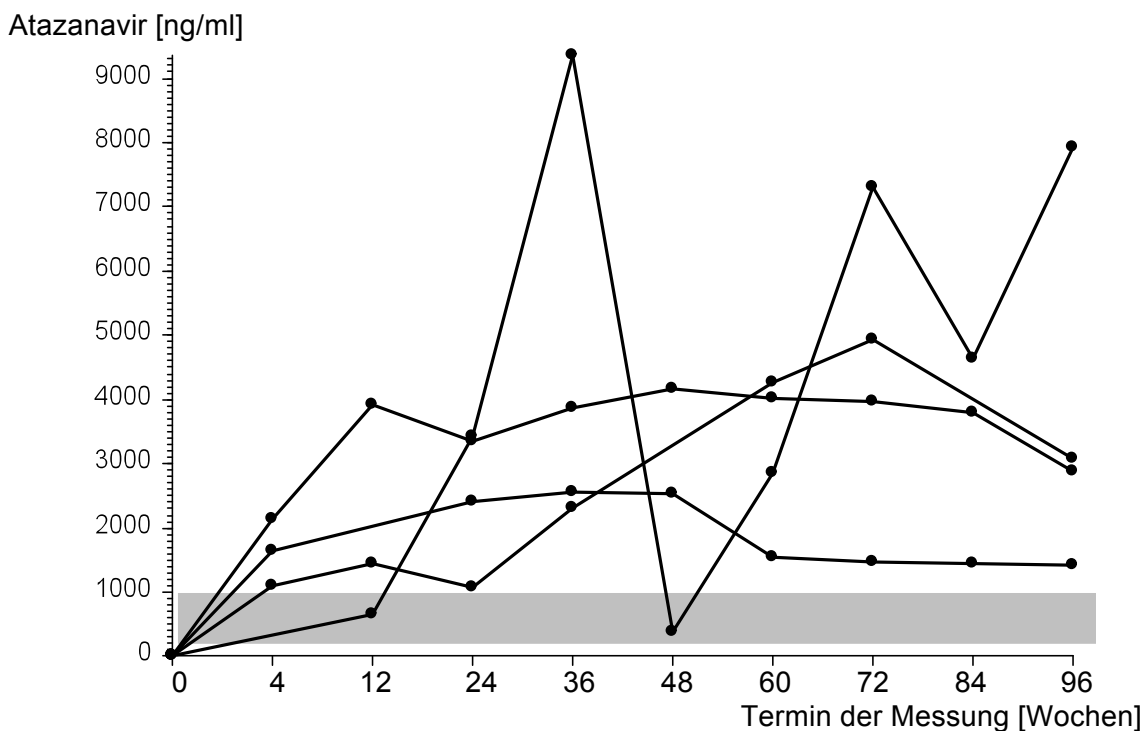


Abbildung 7. Medikament-Plasmaspiegel Atazanavir zu den Untersuchungsterminen. Dargestellt sind die Einzelwerte der 4 Patienten. Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

4.5.2.3 Plasmaspiegel weiterer Protease-Inhibitoren

Ein Patient, der mit NFV über 96 Wochen behandelt wurde, hatte einen mittleren Plasmaspiegel von 4271,2 ng/ml und lag damit über dem therapeutischen

Bereich zwischen 1000 bis 2500 ng/ml (Tab. 10). Für drei mit IDV behandelte Patienten wurden Plasmaspiegel von $2417,4 \pm 1054,2$ ng/ml gemessen, die deutlich über den Grenzen von 300 – 800 ng/ml lagen. Zwei mit SQV behandelte Patienten erreichten Plasmaspiegel von $434,4 \pm 354,4$ ng/ml und befanden sich zwischen den empfohlenen Grenzen des therapeutischen Bereichs von 100 – 800 ng/ml. Bei vier mit APV bzw. FPV behandelten Patienten wurden Plasmaspiegel von $3742,5 \pm 1078$ ng/ml mit einem therapeutischen Bereich zwischen 750 und 2500 ng/ml gemessen.

4.5.2.4 Efavirenz-Plasmaspiegel

Die Plasmaspiegel von Efavirenz aus den Gruppen 2 und 3 sind in Abb. 8 im Verlauf über 96 Wochen dargestellt. Im Mittel wurden Plasmaspiegel von 2058 ± 800 ng/ml gemessen. Trotz eines therapeutischen Bereichs zwischen 1000 und 4000 ng/ml schienen die Plasmaspiegel konstant zwischen 1750 und 2250 ng/ml zu liegen. Die Schwankung war unter EFV im Vergleich zu anderen PI und NNRTI am geringsten und betrug 580 ± 610 ng/ml.

Aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Bereiche wurde der Verlauf eines Patienten, der ab Woche 48 von EFV auf NVP umgestellt wurde, graphisch getrennt dargestellt. Vor dem Therapiewechsel wurden vereinzelt unzureichende Plasmakonzentrationen unterhalb der unteren Grenze des therapeutischen Bereichs von 1000 ng/ml gemessen.

Efavirenz [ng/ml]

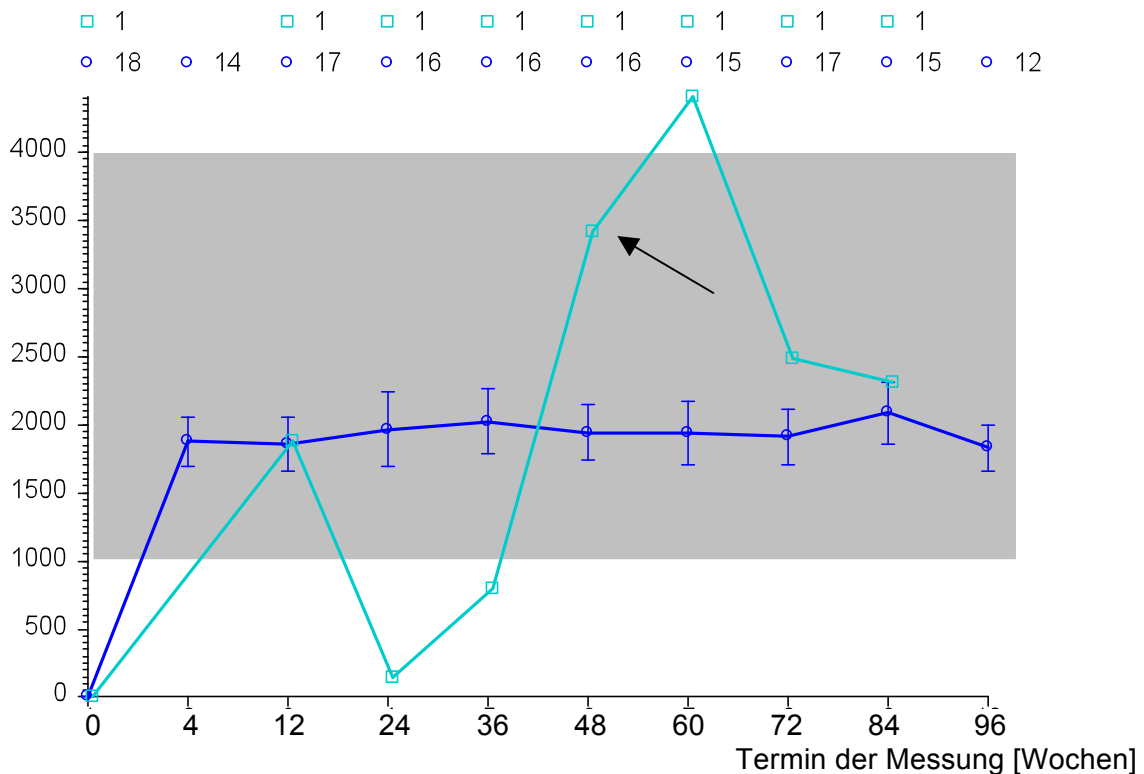


Abbildung 8. Medikament-Plasmaspiegel Efavirenz zu den Messterminen, getrennt nach Therapiewechsel ○ = keine Umstellung von PI, □ = Umstellung auf NVP ab Woche 48 (s. Pfeil). Dargestellt sind Mittelwerte mit s_{em} . Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

4.5.2.5 Nevirapin-Plasmaspiegel

Der zeitliche Verlauf von Nevirapin-Plasmaspiegeln über 96 Wochen ist in Abb. 9 dargestellt. Dabei wurden je nach Messtermin 10 bis 13 Patienten aus den Gruppen 2 und 3 gemeinsam betrachtet. Das schwarze Liniendiagramm zeigt MW und SD im oder knapp oberhalb des therapeutischen Bereichs zwischen 3000 und 5000 ng/ml. Im Mittel betrug die intraindividuelle NVP-Plasmakonzentration 5300 ± 2008 ng/ml. Die Schwankungsbreite lag bei 1335 ± 1271 ng/ml (s. Tab. 10).

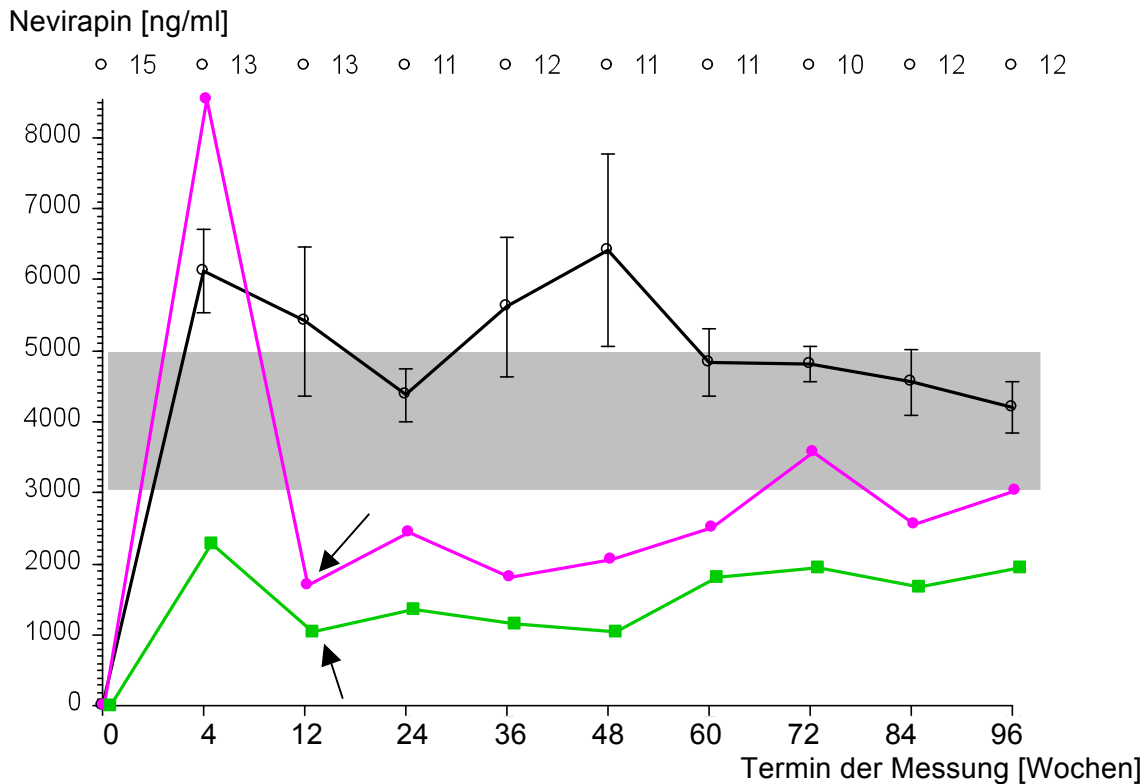


Abbildung 9. Medikament-Plasmaspiegel Nevirapin zu den Messterminen, getrennt nach Therapiewechsel, ○ = keine Umstellung von NVP, ● = Umstellung auf EFV ab Termin 2, ■ = Umstellung auf EFV ebenfalls ab Termin 2 (s. Pfeile). Dargestellt sind Mittelwerte mit s_{em} . Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

Zwei weitere Patienten, die eine Therapie mit NVP begonnen hatten und in Woche 12 auf ein EFV-basiertes Regime wechselten sind farblich dargestellt. Dabei wurden bei einem Patienten aus Gruppe 2 toxische Plasmaspiegel von 8527 ng/ml gemessen. Der Grund für einen Wechsel war eine NVP-assoziierte allergische Hautreaktion (Rash).

Im Verlauf konnten bei beiden Patienten EFV-Plasmakonzentrationen im therapeutischen Bereich zwischen 1000 und 4000 ng/ml beobachtet werden. Von einem Patienten in Gruppe 3 lagen keine NVP-Plasmaspiegel vor,

4.5.3 Prozentuale Verteilung der Plasmaspiegel

In Abb. 11 ist die prozentuale Verteilung aller gemessenen PI-Plasmaspiegel im Verlauf über 96 Wochen für jedes Medikament getrennt dargestellt.

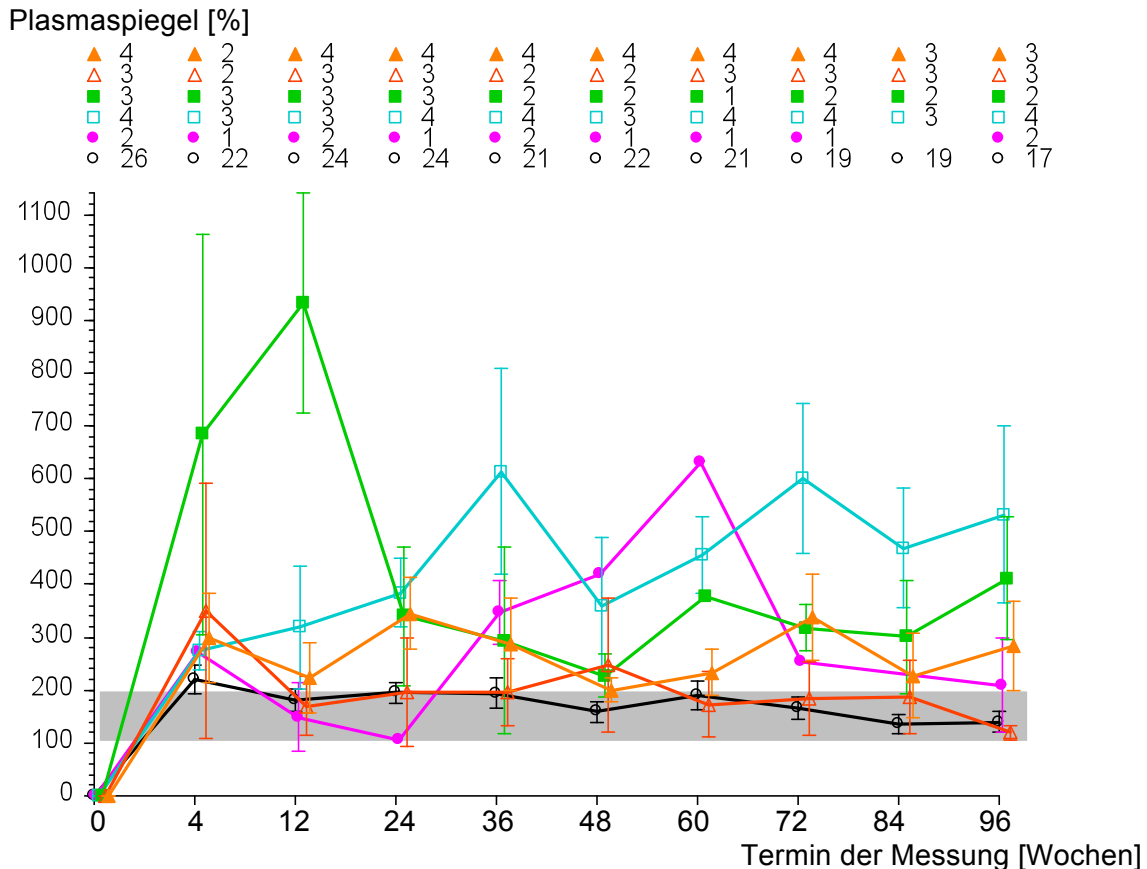


Abbildung 10. Relative PI-Plasmaspiegel zu den Messterminen. Die Linien sind getrennt nach O = LPV, ● = NFV, □ = ATV, ■ = IDV, △ = SQV, ▲ = APV. Dargestellt sind Mittelwerte mit s_{em} . Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

Zu unterscheiden sind die Substanzen Lopinavir, Nelfinavir, Atazanavir, Indinavir, Saquinavir und Amprenavir. Die Patientenanzahl zum jeweiligen Messtermin ist ebenfalls dargestellt. Der grau schattierte Bereich zwischen 100 und 200 Prozent begrenzt den therapeutischen Bereich. Durch die prozentuale Verteilung konnten auch Plasmaspiegel von Patienten, deren PI oder NNRTI gewechselt wurde, nach der Umstellung mit dem jeweiligen substanzspezifischen therapeutischen Bereich über den gesamten Verlauf dargestellt werden.

Es zeigte sich der Trend, dass Patienten mit einer Lopinavir-haltigen Therapie im Vergleich zu anderen PI geringeren Plasmaspiegelschwankungen unterliegen. Über 96 Wochen wurden LPV-Plasmaspiegel nahezu konstant im therapeutischen Bereich gemessen. Zu berücksichtigen war die geringere Patientenanzahl der übrigen PI. Im Verlauf der Messungen bestanden signifikante Unterschiede aber keine Gruppenunterschiede zwischen den Medikamenten

($p=0.010^*$ im Friedman-Test, $p=0.37$ für Gruppenunterschiede, $p=0.20$ für Interaktion in der zweifaktoriellen Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen).

Ebenfalls als prozentuale Verteilung der Plasmaspiegel ist der Vergleich zwischen den beiden NNRTI EFV und NVP mit Mittelwerten und Standardabweichungen in Abb. 11 dargestellt. Betrachtet über 96 Wochen zeigte EFV einen nahezu konstanten Verlauf innerhalb der unteren Hälfte des therapeutischen Bereichs mit einer tendenziell geringeren Schwankungsbreite als NVP.

Im Verlauf der Messungen insgesamt waren signifikante Unterschiede in der Schwankungsbreite der Plasmaspiegel zu erkennen ($p=0.015^*$ im Friedman-Test). Der Gruppenunterschied zwischen EFV und NVP war ebenfalls signifikant ($p=0.019^*$). Dieser war im Verlauf zu allen Messterminen ungefähr gleich ($p=0.12$ für Interaktion im Test nach Puri und Sen).

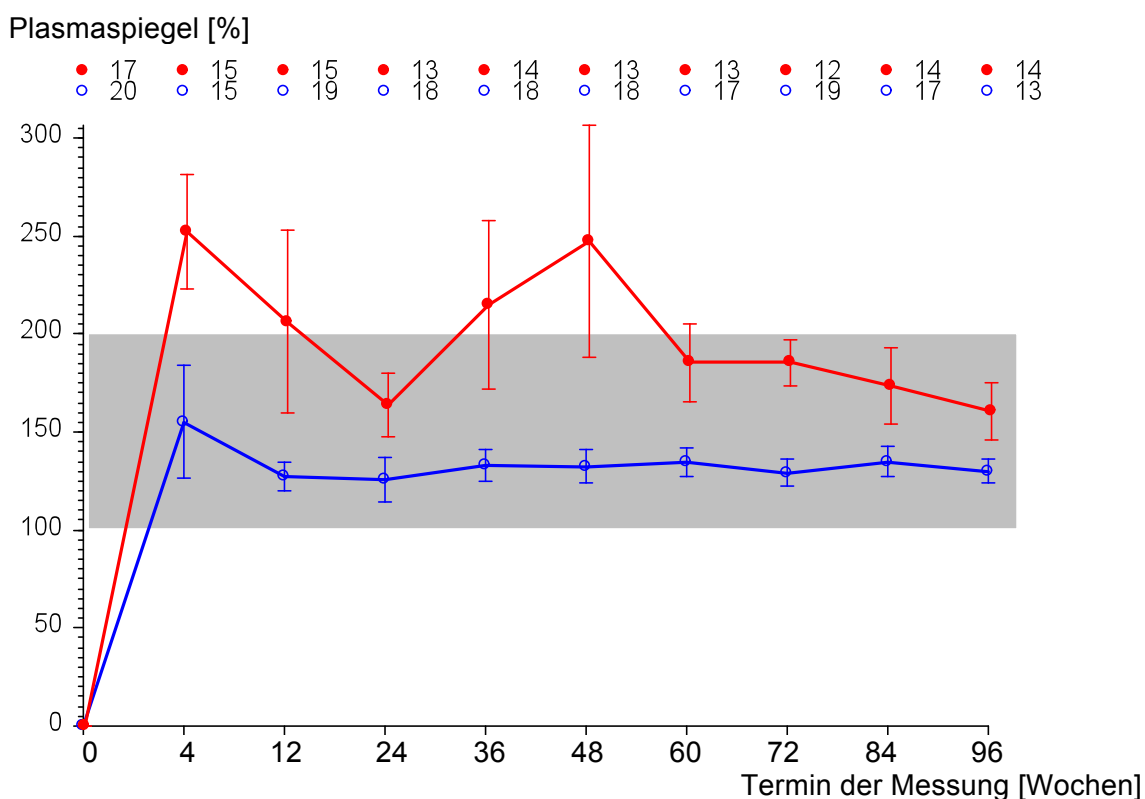


Abbildung 11. Relative NNRTI-Plasmaspiegel zu den Messterminen. Die Linien sind getrennt nach \circ = EFV, \bullet = NVP. Dargestellt sind Mittelwerte mit s_{em} . Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

Bei 5 Patientinnen lag der prozentuale NNRTI-Plasmaspiegel mit $268 \pm 149\%$ signifikant höher als bei den männlichen Patienten mit $149 \pm 43\%$ ($p=0.027^*$ im U-Test nach Mann und Whitney).

4.5.4 Prozentuale Verteilung und Therapiegruppe

Die Darstellung der Plasmaspiegel anhand der prozentualen Verteilung ermöglichte den Einschluss aller gemessenen Plasmaspiegel einschließlich der Patienten, die ihr Therapieregime wechseln mussten.

Die prozentuale Verteilung der PI-Plasmaspiegel aus Gruppe 1 und Gruppe 3 wird in Abb. 12 mit dem 68%-CI des Medians im Verlauf mit MW und SD vergleichend dargestellt. Beide Therapiegruppen wiesen ausreichend therapeutisch effiziente Plasmaspiegel auf. Das Liniendiagramm zeigt einen Trend zu niedrigeren Plasmaspiegeln in Gruppe 3.

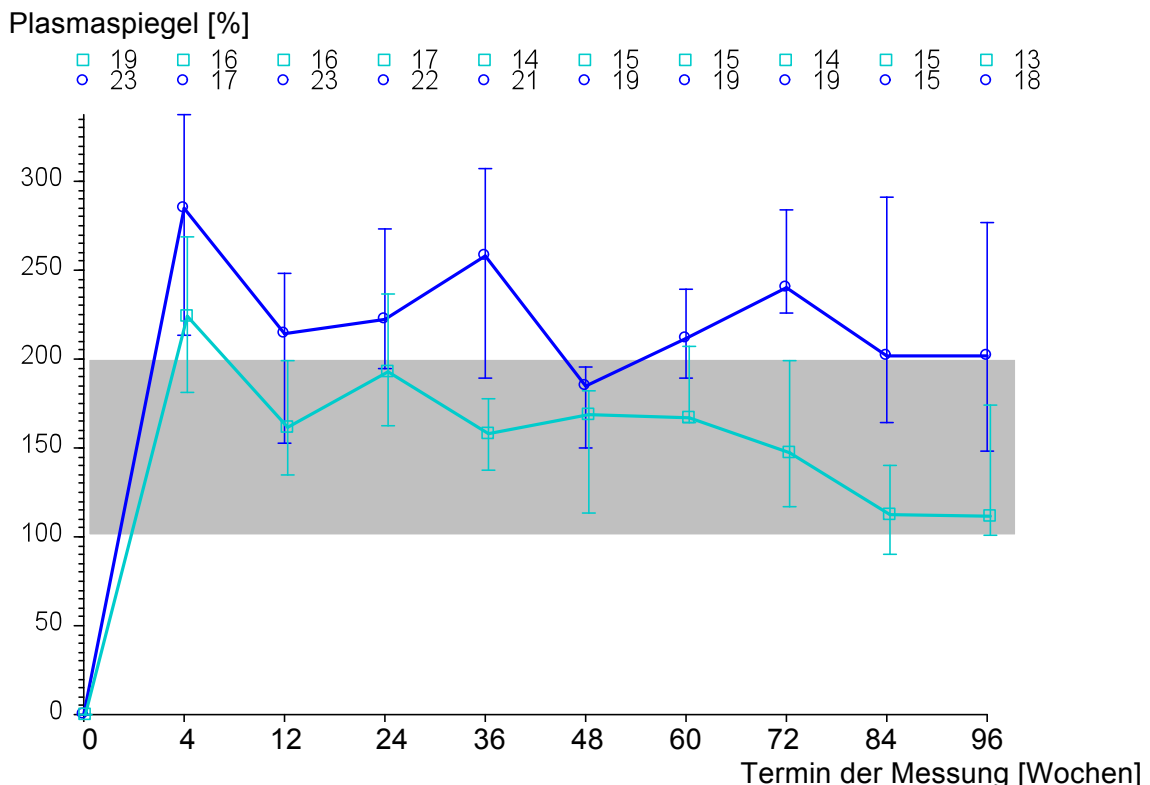


Abbildung 12. Relative PI-Plasmaspiegel zu den Messterminen. ○ = Gruppe 1 (NRTI und PI), □ = Gruppe 3 (PI und NNRTI). Dargestellt sind Mittelwerte mit s_{em} . Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

Mit einer Ausnahme von Atazanavir wurden in Gruppe 3 LPV-Plasmaspiegel gemessen. Der Unterschied der beiden Gruppen im Verlauf war nicht signifikant.

Im Vergleich der Gruppen 2 und 3 fand sich bezüglich der relativen NNRTI-Plasmaspiegel kein signifikanter Unterschied (s. Abb. 13). Die prozentuale Verteilung der NNRTI-Plasmaspiegel beider Therapiegruppen lag konstant im therapeutischen Bereich.

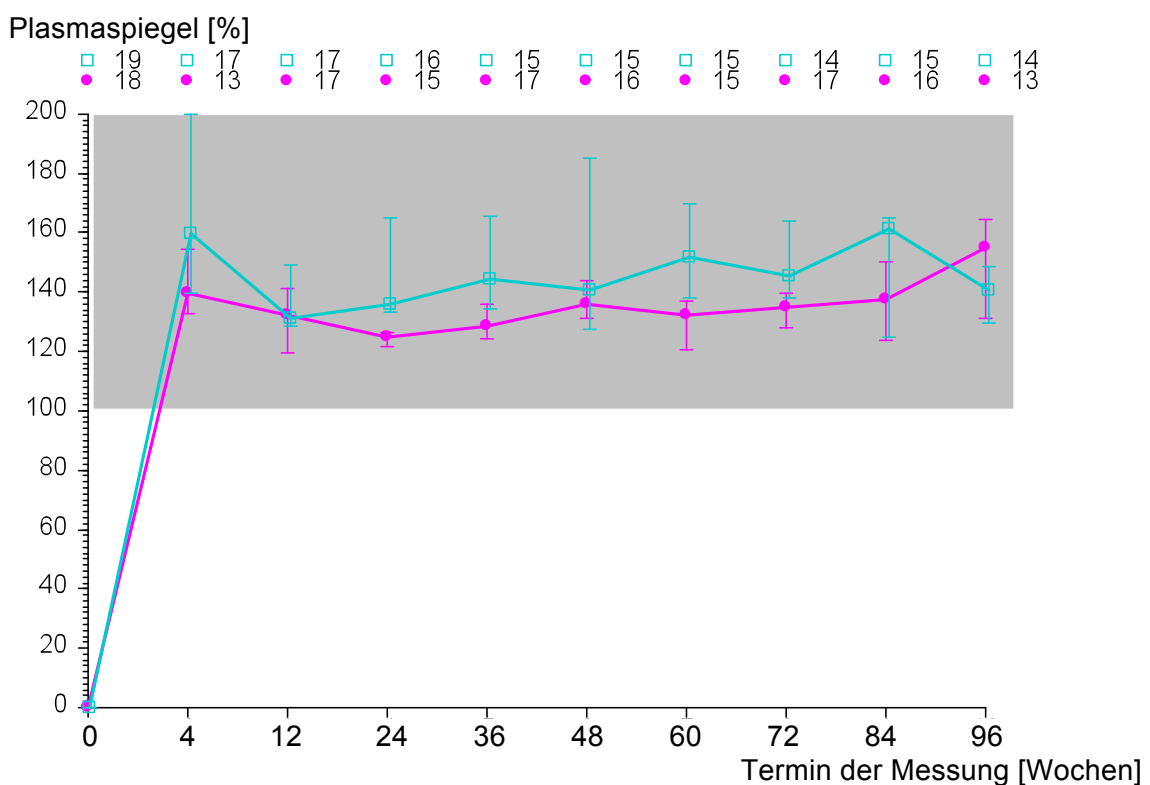


Abbildung 13. Relative NNRTI-Plasmaspiegel zu den Messterminen. ● = Gruppe 2 (NRTI und NNRTI), □ = Gruppe 3 (PI und NNRTI). Dargestellt ist der Median mit dem 68%-CI des Medians. Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

4.5.5 Absolute LPV-Plasmaspiegel und Therapiegruppe

Patienten, behandelt mit einem Lopinavir-haltigen Regime, zeigten im Vergleich der Gruppen 1 und 3 keinen signifikanten Unterschied in der Höhe und Schwankung der absoluten Plasmaspiegel (s. Abb. 14). Der Mittelwert der mittleren Plasmaspiegel betrachtet über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug $5742,1 \pm 2054$ ng/ml in Gruppe 1 und $5570,3 \pm 1766$ ng/ml in Gruppe 3.

In beiden Therapiegruppen wurden über den gesamten Verlauf LPV-Plasmakonzentrationen im therapeutischen Bereich zwischen 3500 und 6000 ng/ml gemessen. Von einem Patienten in Gruppe 3 lagen keine Plasmaspiegel vor.

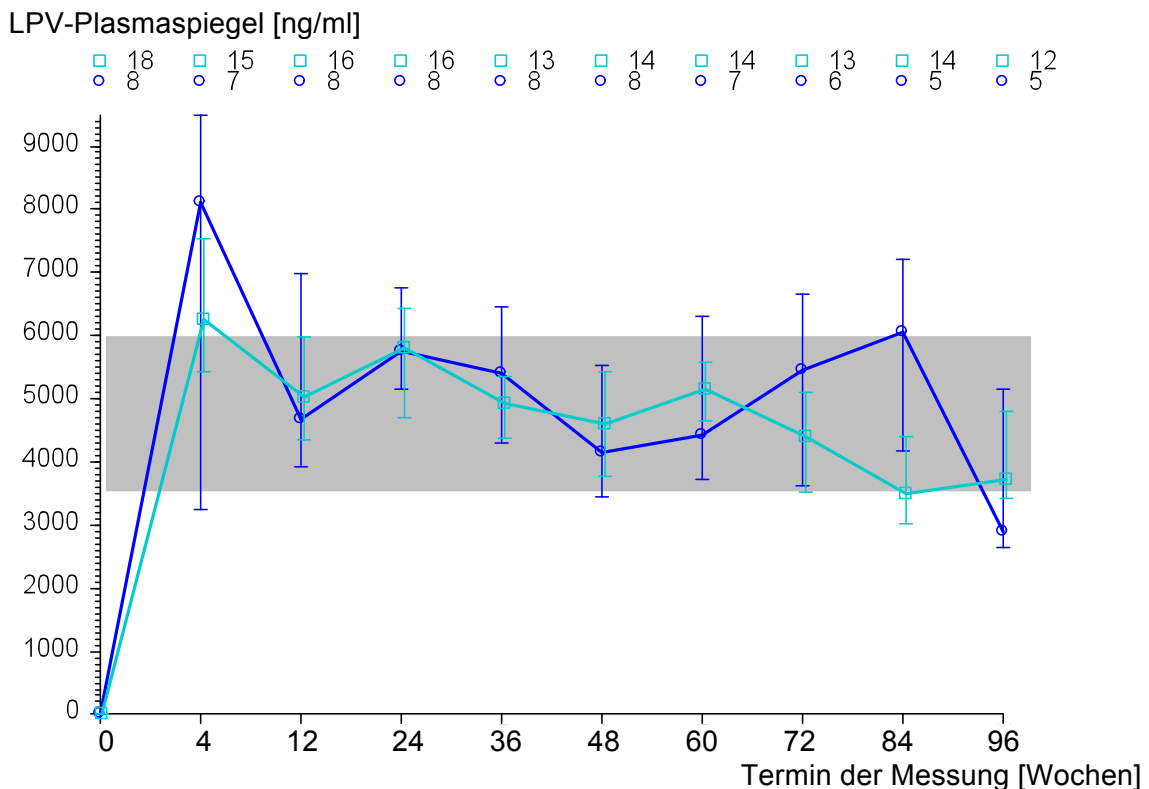


Abbildung 14. Absolute LPV-Plasmaspiegel. ○ = Gruppe 1 (NRTI und PI), □ = Gruppe 3 (PI und NNRTI). Dargestellt ist der Median mit dem 68%-CI des Medians. Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

4.5.6 Absolute EFV-Plasmaspiegel und Therapiegruppe

Der Vergleich von Efavirenz zwischen den Gruppen 2 und 3 zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Höhe der gemessenen Plasmaspiegel über 96 Wochen. Die Darstellung der Mediane in Abb. 15 zeigt konstant ausreichende Plasmakonzentrationen von EFV im therapeutischen Bereich zwischen 1000 und 4000 ng/ml in beiden Therapiegruppen mit einem Trend zu niedrigeren Plasmakonzentrationen in Gruppe 2. Dieser Trend bestätigte sich auch im Vergleich der gemittelten Mittelwerte der Plasmaspiegel mit $1739,2 \pm 442,7$ ng/ml in Gruppe 2 und $2554,9 \pm 941$ ng/ml in Gruppe 3.

EFV-Plasmaspiegel [ng/ml]

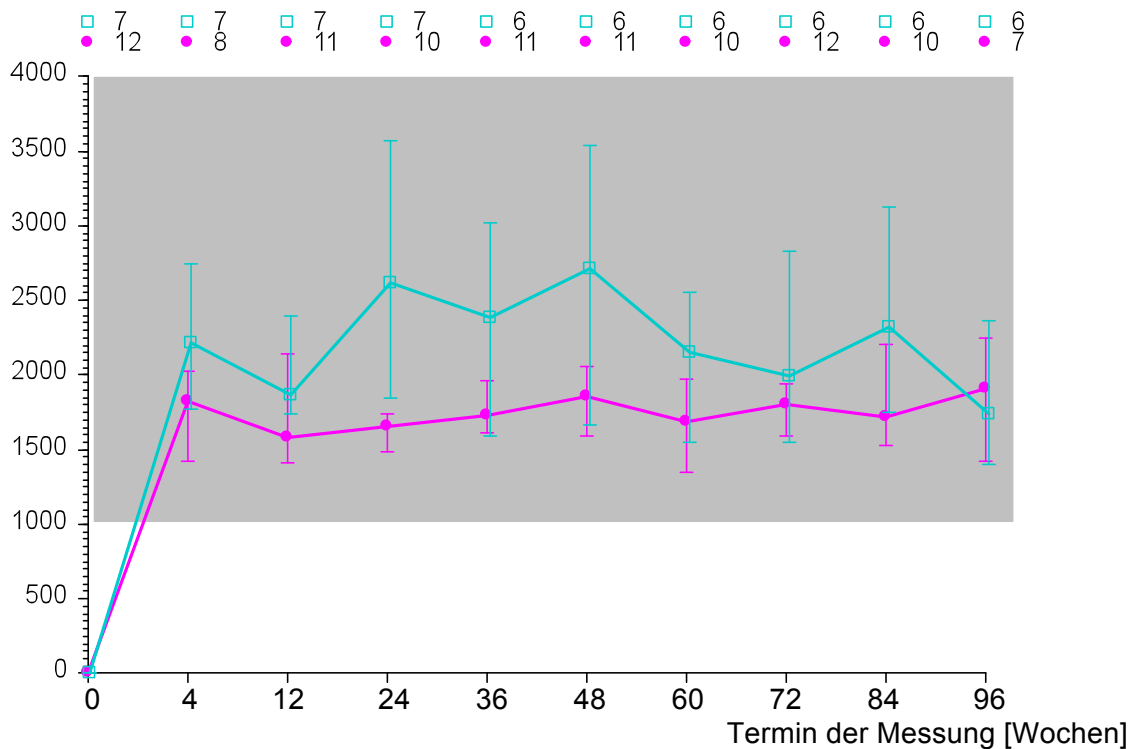


Abbildung 15. Absolute EFV-Plasmaspiegel. ● = Gruppe 2 (NRTI und NNRTI), □ = Gruppe 3 (PI und NNRTI). Dargestellt ist der Median mit dem 68%-CI des Medians. Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

4.5.7 Absolute NVP-Plasmaspiegel und Therapiegruppe

Auch der zweite NNRTI Nevirapin zeigte ausreichend hohe Plasmaspiegelkonzentrationen im therapeutischen Bereich zwischen 3000 und 5000 ng/ml und einen konstanten Verlauf der Mediane über 96 Wochen. Der Unterschied zwischen den Therapiegruppen 2 und 3 war nicht signifikant (Abb. 16). Der gemittelte Plasmaspiegel für NVP in Gruppe 2 betrug $4701,6 \pm 1544,3$ ng/ml und $5073,4 \pm 2500,1$ ng/ml in Gruppe 3.

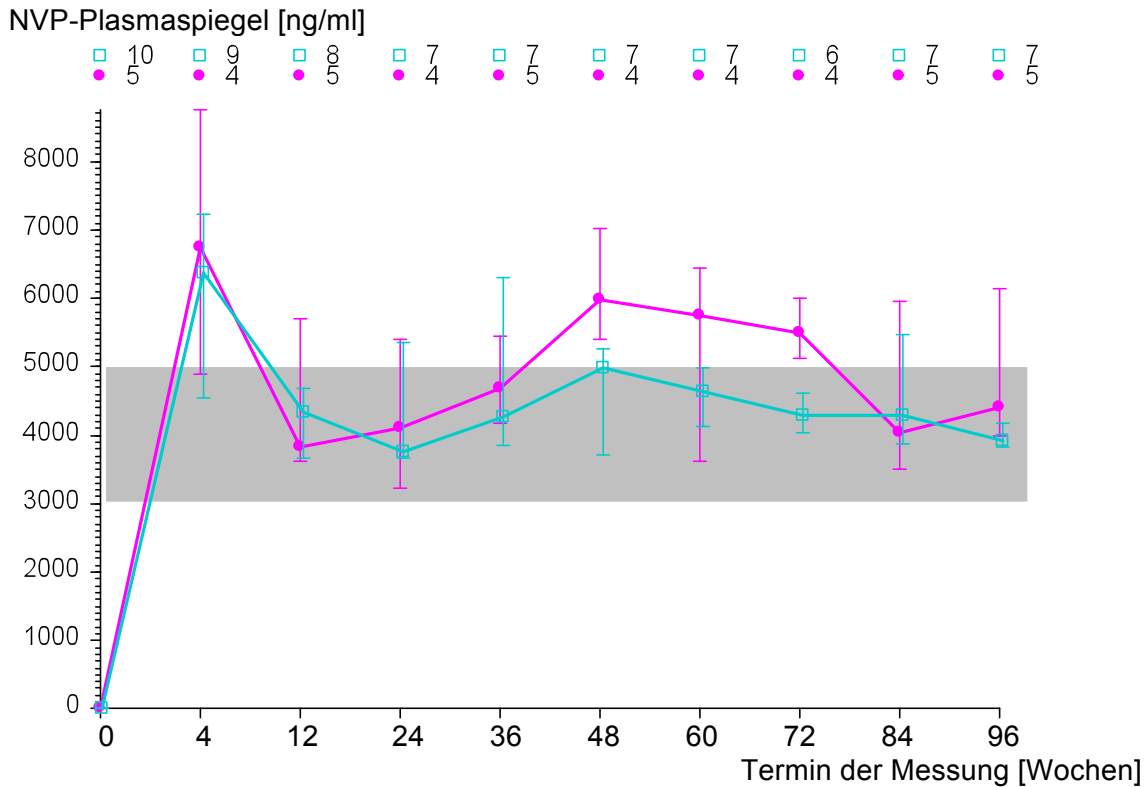


Abbildung 16. Absolute NVP-Plasmaspiegel. ● = Gruppe 2 (NRTI und NNRTI), □ = Gruppe 3 (PI und NNRTI). Dargestellt ist der Median mit dem 68%-CI des Medians. Der grau schattierte Bereich begrenzt den therapeutischen Bereich.

4.6 Effektivität und Laborparameter

4.6.1 Viruslast und CDC-Stadien

In Abb. 17 ist die CDC-Klassifikation der 60 Patienten dem Abfall der Viruslast im Verlauf über 96 Wochen gegenübergestellt. Patienten im Stadium B2 schießen rascher mit der Viruslast abzufallen. Allerdings befanden sich lediglich zwei Patienten in diesem Stadium.

Die Viruslast von 13 Patienten, die sich im klinischen Stadium C3 befanden, konnte bis zur 24. Therapiewoche im Mittel auf <100 Kopien/ml gesenkt werden. Insgesamt zeigte sich eine Suppression der Viruslast um die Nachweisgrenze in allen CDC-Stadien. Zwischen den einzelnen CDC-Stadien bestanden keine signifikanten Unterschiede.

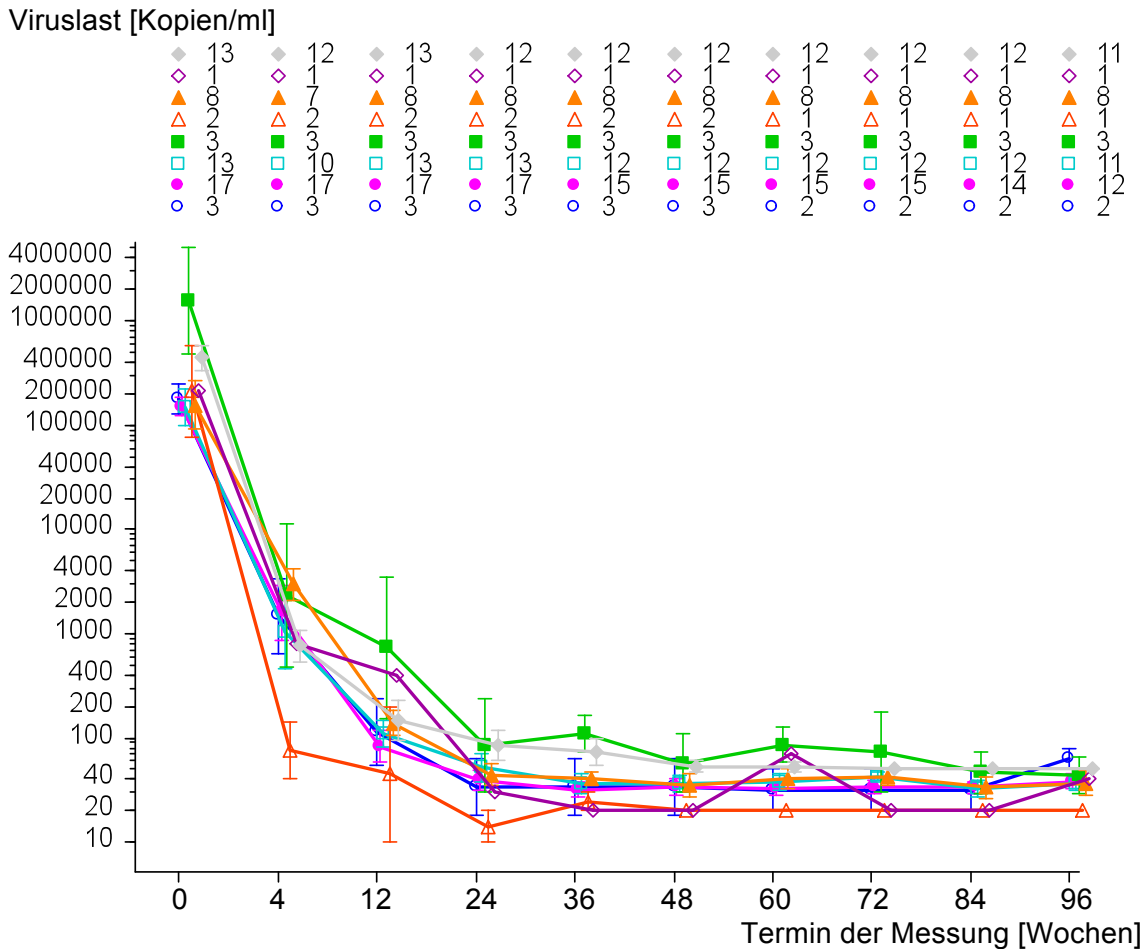


Abbildung 17. Verlauf der Viruslast, aufgeteilt nach CDC-Klassen; ○ = A1, ● = A2, □ = A3, ■ = B1, △ = B2, ▲ = B3, ◇ = C2, ◆ = C3. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes für die zu den angegebenen Zeiten linear interpolierten Werte. Die y-Achse ist logarithmisch transformiert.

4.6.2 CD4-positive Lymphozyten und CDC-Stadien

Der Verlauf über 96 Wochen mit Anstieg der CD4-positiven Lymphozyten in den unterschiedlichen CDC-Stadien ist in Abb. 18 dargestellt. In allen CDC-Stadien konnte ein deutlicherer Anstieg der CD4-Zellzahl in den ersten Wochen beobachtet werden, der sich mit zunehmender Therapiedauer abflachte. Patienten in den CDC-Stadien A1 und B1 begannen eine Therapie mit CD4-Zellzahlen um 600/μl und wiesen auch über den gesamten Beobachtungszeitraum die höchsten CD4-Zellzahlen auf. Zu Therapiebeginn wurden bei Patienten im CDC-Stadium A3 im Mittel CD4-Zellzahlen <200/μl und in den CDC-Stadien B3 und C3 <70/μl gemessen. Niedrigste CD4-Zellzahlen kamen im CDC-Stadium B3 vor.

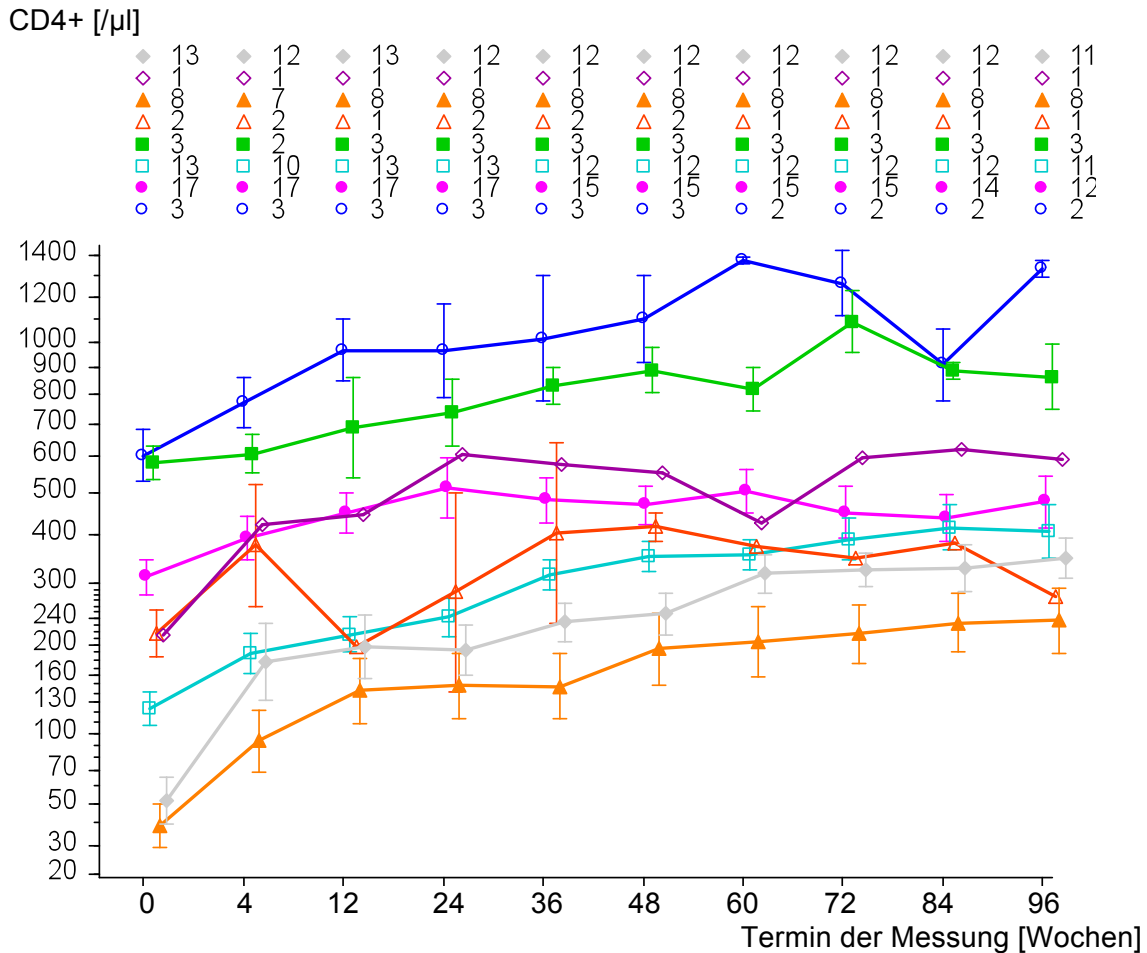


Abbildung 18. Verlauf der Zahl der CD4-positiven Lymphozyten, aufgeteilt nach CDC-Klassen; \circ = A1, \bullet = A2, \square = A3, \blacksquare = B1, \triangle = B2, \blacktriangle = B3, \diamond = C2, \blacklozenge = C3. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes für die zu den angegebenen Zeiten linear interpolierten Werte. Die y-Achse ist mit der Kubikwurzel transformiert.

4.6.3 Viruslast und Therapiegruppe

Abb. 19 zeigt den zeitlichen Verlauf der Viruslast in den drei Therapiegruppen. Der Abfall der Viruslast aller Gruppen folgte einer biphasischen Kinetik. Initial erfolgte ein rascher Abfall um mehr als zwei „Logstufen“ in den ersten vier bis sechs Wochen. Gruppe 2 fiel dabei etwas weniger steil ab. Während der Phase bis zum Erreichen der Nachweisgrenze nahm Gruppe 2 stärker ab und erreichte ab Woche 24 niedrigste Viruslasten.

Viruslast [Kopien/ml]

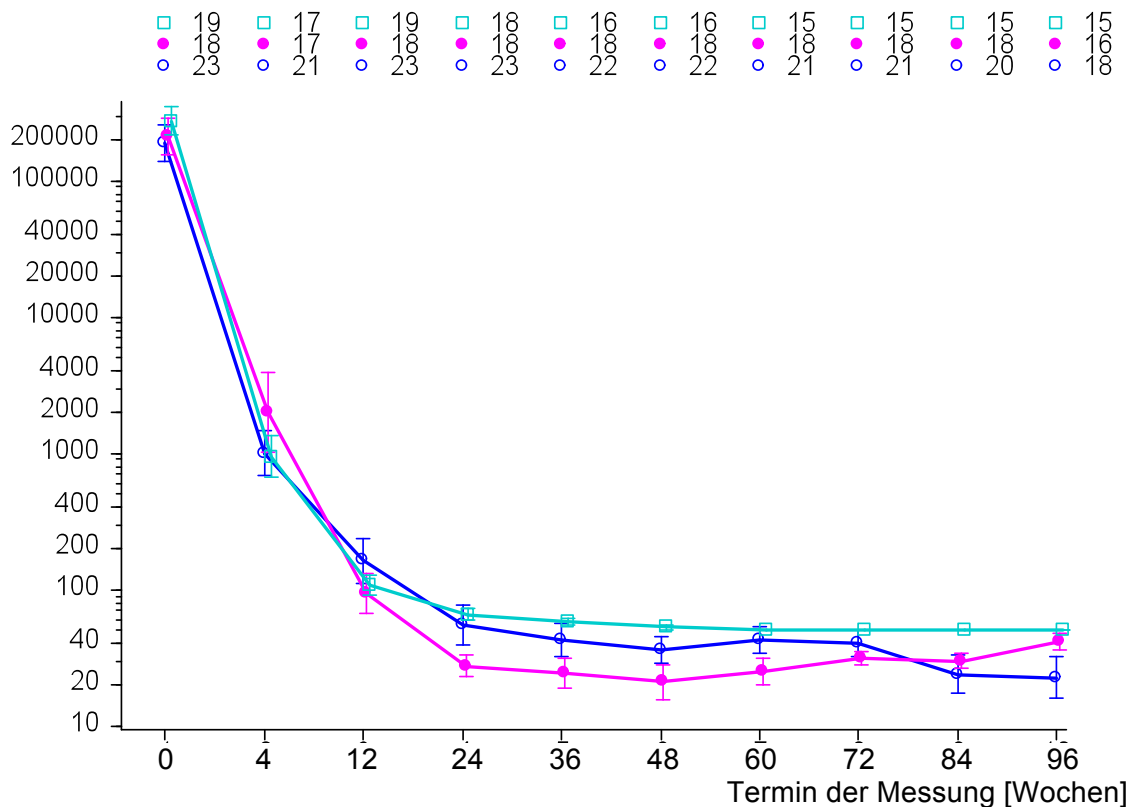


Abbildung 19. Verlauf der Viruslast, aufgeteilt nach Therapiegruppe; ○ = 1 (NRTI und PI), ● = 2 (NRTI und NNRTI), □ = 3 (NNRTI und PI). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes. Die y-Achse ist logarithmisch transformiert.

Die Viruslast konnte innerhalb von 24 Wochen bei allen Patienten in Gruppe 2 und im NRTI-freien Regime auf <200 Kopien/ml gesenkt werden. In Gruppe 1 wurde zu diesem Zeitpunkt bei 3 (13%) Patienten eine Viruslast >200 Kopien/ml beobachtet. Für 20 (87%) Patienten gelang eine Suppression der HIV-RNA <200 Kopien/ml. Im weiteren Verlauf wurden in allen Gruppen kontinuierlich Werte um die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml gemessen ($p=0.13$ für Gruppenunterschiede, $p=0.026^*$ für Interaktion).

Um die Suppression der Viruslast in den drei Gruppen im Bereich um die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml darzustellen, wurden die Gruppen getrennt nach der Höhe ihrer Viruslast im Behandlungsverlauf betrachtet (Tab. 11).

In Woche 12 war die Viruslast bei der Hälfte der Patienten in Gruppe 2 bereits auf <50 Kopien/ml gesenkt im Vergleich zu 26,1% und 15,8% der Patienten in den Gruppen 1 und 3.

Wo	Gr	Viruslast				p	Viruslast				P
		>100 Kop/ml		≤100 Kop/ml			>50 Kop/ml		≤50 Kop/ml		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
4	1	19	90.5	2	9.5	0.700	20	95.2	1	4.8	0.500
	2	14	82.3	3	17.7		15	88.2	2	11.8	
	3	14	82.3	3	17.7		17	100.0	0	0.0	
12	1	13	56.5	10	43.5	0.140	17	73.9	6	26.1	0.068
	2	8	44.4	10	55.6		9	50.0	9	50.0	
	3	5	26.3	14	73.7		16	84.2	3	15.8	
24	1	6	26.1	17	73.9	0.340	10	43.5	13	56.5	0.110
	2	2	11.1	16	88.9		3	16.7	15	83.3	
	3	2	11.1	16	88.9		8	44.4	10	55.6	
36	1	3	13.6	19	86.4	0.170	5	22.7	17	77.3	0.180
	2	1	5.6	17	94.4		2	11.1	16	88.9	
	3	0	0.0	16	100.0		6	37.5	10	62.5	
48	1	3	13.6	19	86.4	0.170	4	18.2	18	81.8	0.460
	2	1	5.6	17	94.4		1	5.6	17	94.4	
	3	0	0.0	16	100.0		2	12.5	14	87.5	
60	1	3	14.3	18	85.7	0.100	5	23.8	16	76.2	0.032*
	2	0	0.0	18	100.0		1	5.6	17	94.4	
	3	0	0.0	15	100.0		0	0.0	15	100.0	
72	1	2	9.5	19	90.5	0.330	3	14.3	18	85.7	0.100
	2	0	0.0	18	100.0		0	0.0	18	100.0	
	3	0	0.0	15	100.0		0	0.0	15	100.0	
84	1	1	5.0	19	95.0	1.000	1	5.0	19	95.0	1.000
	2	0	0.0	18	100.0		1	5.6	17	94.4	
	3	0	0.0	15	100.0		0	0.0	15	100.0	
96	1	0	0.0	18	100.0	0.630	1	5.6	17	94.4	0.100
	2	1	6.2	15	93.8		3	18.7	13	81.3	
	3	0	0.0	15	100.0		0	0.0	15	100.0	

Tabelle 11. Verteilung der Viruslast. Dargestellt wurden alle Patienten oberhalb und unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml, sowie oberhalb und unterhalb von 100 Kopien/ml, getrennt in den Therapiegruppen im Verlauf über 96 Wochen.

Der Unterschied zwischen den drei Gruppen war nicht signifikant ($p=0.068$). Nach 12 Therapiewochen war die Viruslast von 73,7% der Patienten in Gruppe 3 bereits auf <100 Kopien/ml supprimiert verglichen mit 43,5% der Patienten in Gruppe 1. Im Verlauf zeigte sich, dass die Viruslast aller Patienten im NRTI-freien Kollektiv 3 von Woche 36 bis 96 kontinuierlich unter 100 Kopien/ml gesenkt werden konnte. Signifikant unterschiedlich war der Vergleich der drei Regime in Woche 60 für Viruslasten ≤ 50 Kopien/ml ($p=0.032^*$).

4.6.4 CD4-positive Lymphozyten und Therapiegruppe

In Abb. 20 ist die CD4-Zellzahl in den Therapiegruppen gegen die Zeit aufgetragen. In allen drei Gruppen konnte ein biphasischer Verlauf mit einem rascheren Anstieg in den ersten 12 Wochen und geringerem CD4-Gewinn in den darauffolgenden Monaten beobachtet werden. Gruppe 1 und 3 begannen im Mittel mit CD4-Zellzahlen zwischen 120 und 150/ μl . In Gruppe 2 wurden zu Therapiebeginn CD4-Zellzahlen um 240/ μl gemessen.

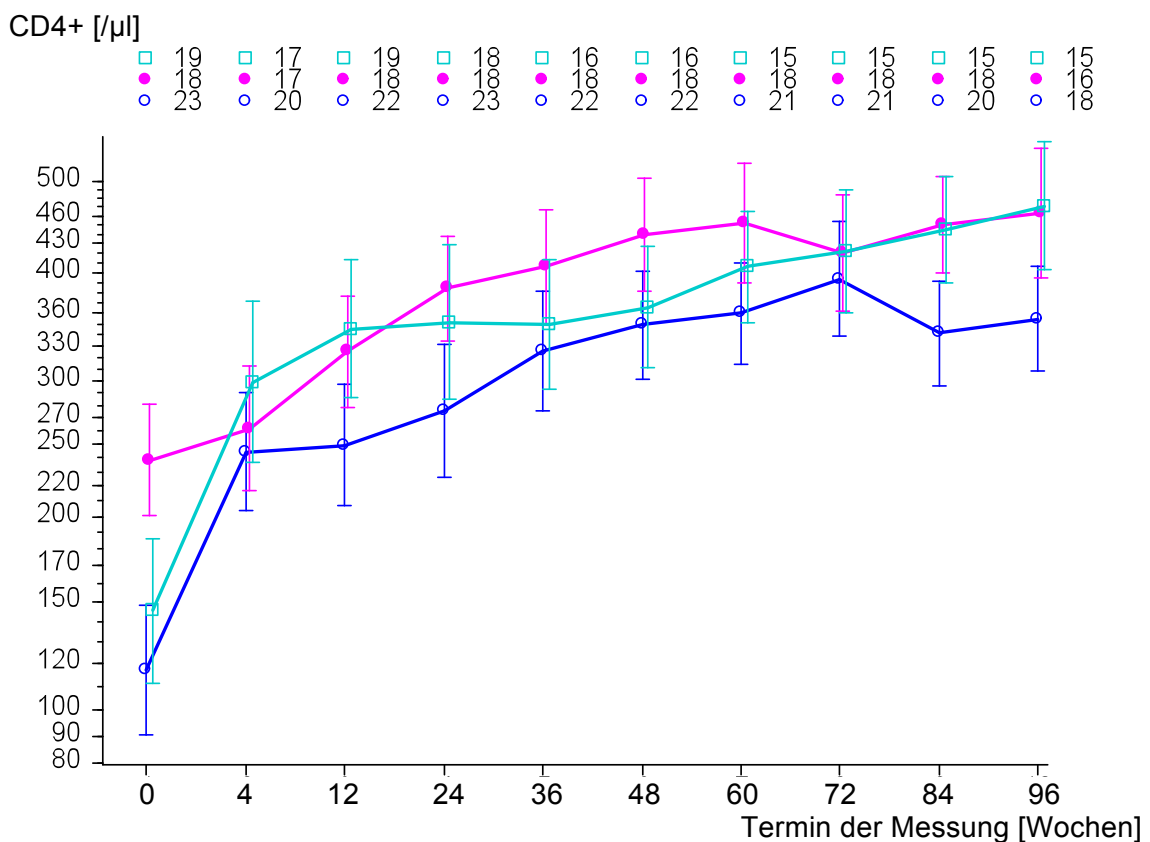


Abbildung 20. Verlauf der Zahl der CD4-positiven Lymphozyten, aufgeteilt nach Therapiegruppe; ○ = 1 (NRTI und PI), ● = 2 (NRTI und NNRTI), □ = 3 (NNRTI und PI). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes. Die y-Achse ist mit der Kubikwurzel transformiert.

Der initiale Unterschied zwischen den Therapiegruppen blieb erhalten und veränderte sich nicht signifikant ($p=0.021^*$ für Gruppenunterschiede, $p=0.079$ für Interaktion). Für Gruppe 1 und 2 konnten gemittelte Anstiege der CD4-Zellzahl um $>200/\mu\text{l}$, im NRTI-freien Regime um $>300/\mu\text{l}$ beobachtet werden.

4.7 Laborparameter des Fettstoffwechsels

4.7.1 Cholesterin und Therapiegruppe

Zwischen den drei Therapiegruppen waren deutliche Unterschiede der Blutfette zu erkennen, sowohl global als auch im Verlauf. Es zeigte sich der Trend, dass Cholesterin und Triglyceride in Gruppe 3 stärker als in den übrigen Kollektiven anstiegen. Der Vergleich aller Gruppen für Serum-Cholesterin, HDL, LDL und Triglyceride ist in Tab. 12 aufgeführt.

Abb. 21 zeigt Serum-Cholesterin aufgeteilt in den Therapiegruppen. In allen drei Therapiearmen wurde ein Anstieg von Cholesterin über 96 Wochen beobachtet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant ($p=0.0044^{**}$ für Gruppenunterschiede, $p=0.015^*$ für Interaktion).

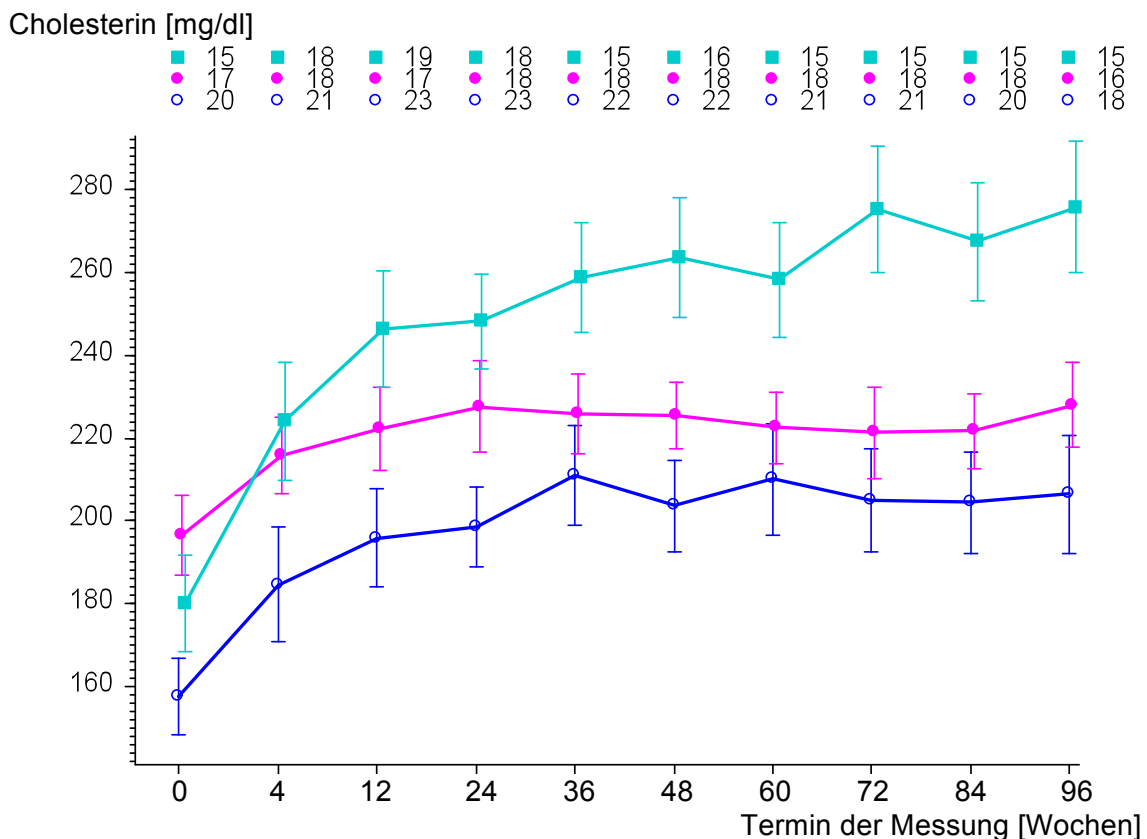


Abbildung 21. Verlauf des Cholesterin im Serum, aufgeteilt nach Therapiegruppe; ○ = 1 (NRTI und PI), ● = 2 (NRTI und NNRTI), ■ = 3 (NNRTI und PI). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes.

Kontinuierlich signifikante Unterschiede bestanden zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ($p=0.0097^{**}$ für Interaktion). Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 2 und 3 waren signifikant ($p=0.0094^{**}$). Zwischen Gruppe 1 und 2 fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

4.7.2 HDL-Cholesterin und Therapiegruppe

Der Verlauf der drei Gruppen für HDL-Cholesterin über 96 Wochen ist in Abb. 22 und Tab. 12 gezeigt ($p=0.0026^{**}$ für Gruppenunterschiede, $p=0.055$ für Interaktionen). Die höchsten Mittelwerte von HDL-Werten wurden durchgehend in Gruppe 2 gemessen. Während HDL in Gruppe 1 im Verlauf kaum anstieg zeigte sich in Gruppe 2 und 3 eine ansteigende Kinetik.

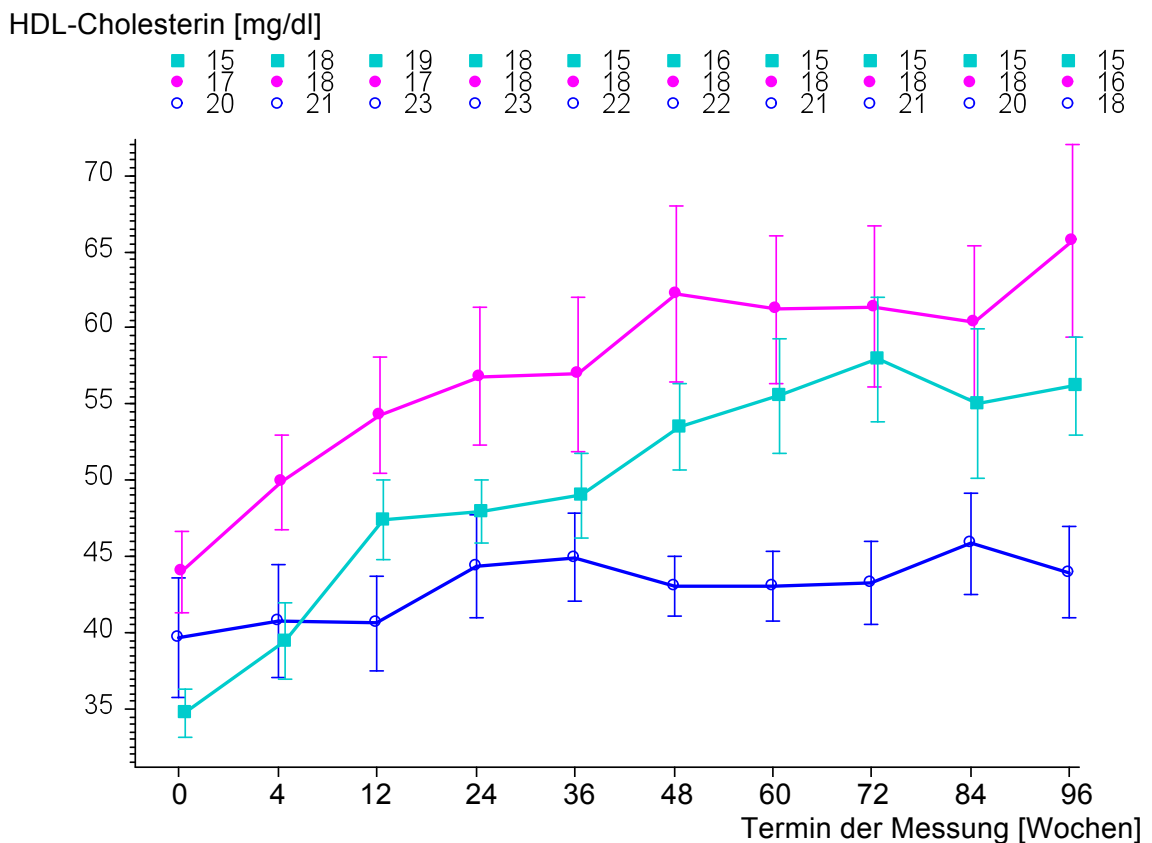


Abbildung 22. Verlauf des HDL-Cholesterin im Serum, aufgeteilt nach Therapiegruppe; ○ = 1 (NRTI und PI), ● = 2 (NRTI und NNRTI), ■ = 3 (NNRTI und PI). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes.

Der Abstand zwischen Gruppe 1 und 2 war signifikant ($p=0.026^*$), der Unterschied im Verlauf jedoch knapp nicht signifikant ($p=0.051$). Signifikant unterschiedliche Gruppenabstände zeigten sich zwischen Gruppe 1 und 3 ($p=0.0033^{**}$ für Gruppenunterschiede, $p=0.0096^{**}$ für Interaktion).

4.7.3 LDL-Cholesterin und Therapiegruppe

Der Verlauf der drei Therapiegruppen für LDL-Cholesterin, dargestellt in Abb. 22, zeigte tendenziell konstante Mittelwerte in Gruppe 2 und leichte Anstiege in Gruppe 1 und Gruppe 3 mit den höchsten Mittelwerten zwischen 150 und 160 mg/dl in Gruppe 3 ($p=0.037^*$ für Gruppenunterschiede, $p=0.36$ für Interaktion). Wie in Tab. 12 erläutert war der paarweise Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant.

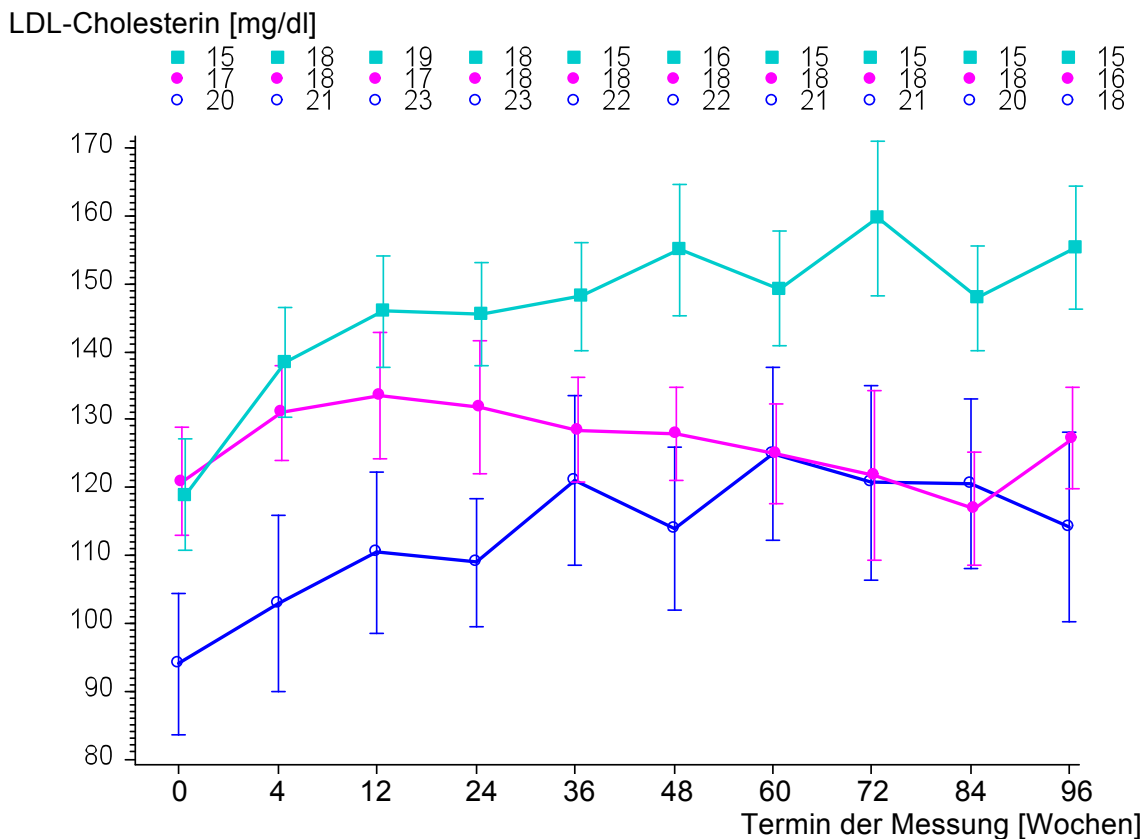


Abbildung 23. Verlauf des LDL-Cholesterin im Serum, aufgeteilt nach Therapiegruppe; ○ = 1 (NRTI und PI), ● = 2 (NRTI und NNRTI), ■ = 3 (NNRTI und PI). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes.

4.7.4 Triglyceride und Therapiegruppe

Der Verlauf von Triglyceriden in den drei Therapiegruppen wird in Abb. 24 über 96 Wochen dargestellt. Bei Patienten in Gruppe 3 wurden im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 ab Woche 4 durchgehend höhere Mittelwerte und Standardabweichungen gemessen. Es zeigten sich signifikant unterschiedliche Gruppenabstände ($p=0.0011^*$) und kontinuierliche Unterschiede in der Interaktion ($p=0.038^*$). Gruppe 1 jeweils verglichen mit Gruppe 2 und 3 ergab keinen signifikanten Unterschied in der Höhe der Triglyceride. Der Gruppenvergleich zwischen Gruppe 2 und 3 war signifikant ($p=0.047^*$).

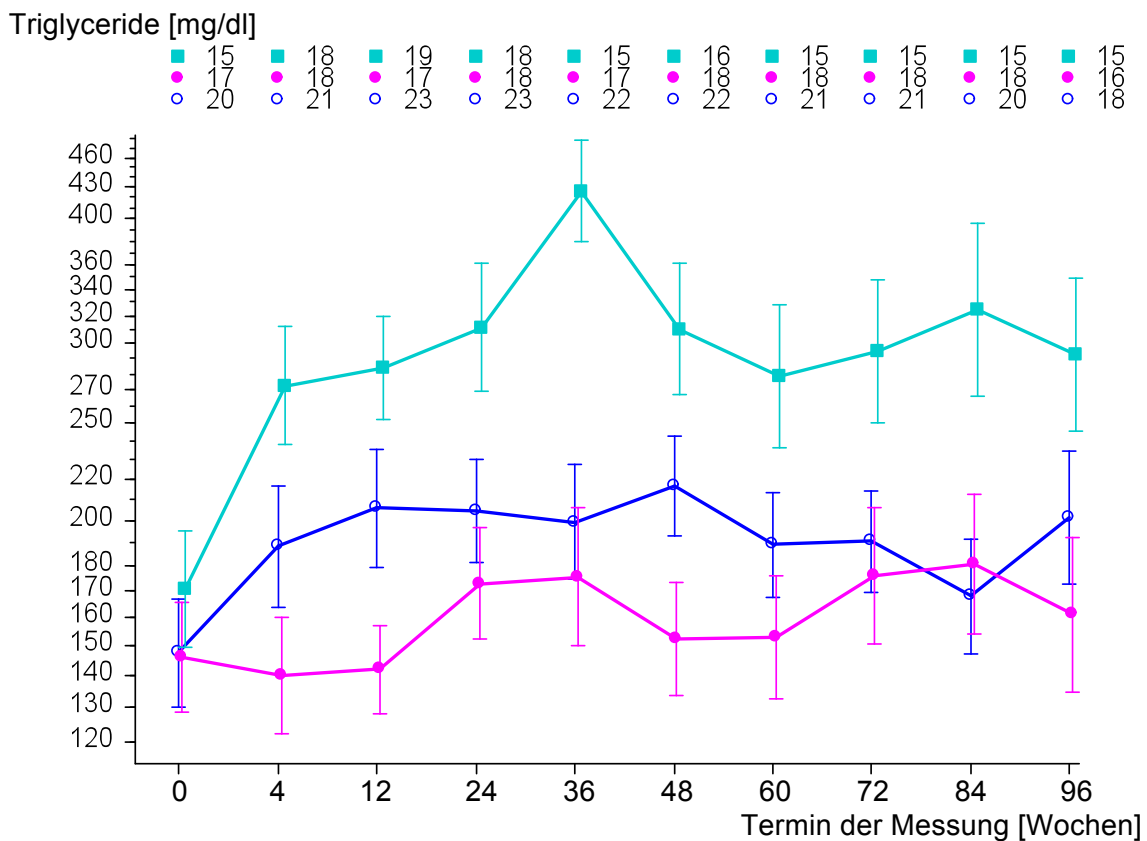


Abbildung 24. Verlauf der Serum-Triglyceride, aufgeteilt nach Therapiegruppe; ○ = 1 (NRTI und PI), ● = 2 (NRTI und NNRTI), ■ = 3 (NNRTI und PI). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes. Die y-Achse ist logarithmisch transformiert.

Jeweils zwei Patienten in den Gruppen 1 und 2 sowie drei Patienten im NRTI-freien Regime erhielten während der ART Statine als Begleitmedikation.

	Vergleich der Therapiegruppen					
	1 – 2		1 – 3		2 – 3	
	Gruppe	Interaktion	Gruppe	Interaktion	Gruppe	Interaktion
Cholesterin	0.23	0.71	0.030*	0.0097**	0.0094**	0.023*
HDL-Cholesterin	0.026*	0.051	0.0033**	0.0096**	0.12	0.73
LDL-Cholesterin	0.080	0.59	0.16	0.11	0.081	0.80
Triglyceride	0.095	0.087	0.051	0.056	0.047*	0.19

Tabelle 12. Paarweiser Vergleich der drei Therapiegruppen für Blutfette: 1 (NRTI und PI), 2 (NRTI und NNRTI), 3 (PI und NNRTI). p aus der zweifaktoriellen Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen.

4.8 Laborparameter des Leberstoffwechsels

4.8.1 GPT und Therapiegruppe

In Abb. 28 ist der zeitliche Verlauf der GPT in den drei Therapiegruppen dargestellt.

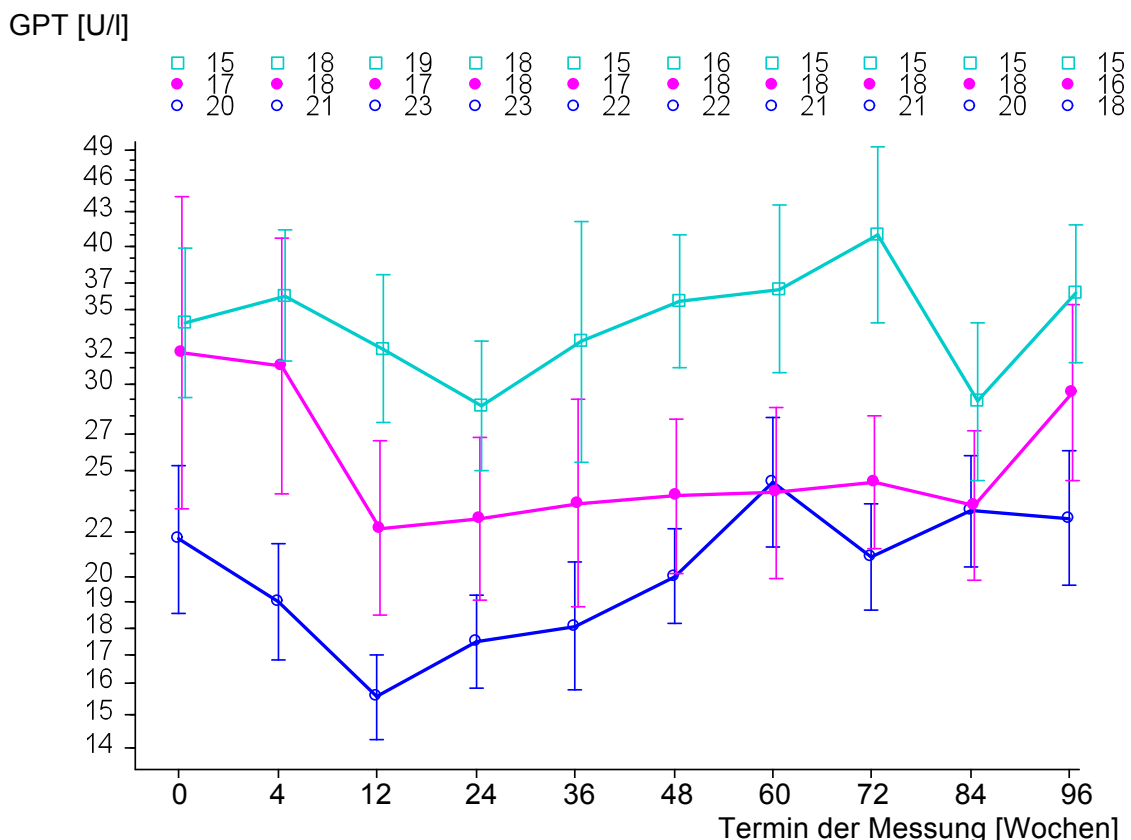


Abbildung 25. Verlauf der GPT, aufgeteilt nach Therapiegruppe; ○ = 1: NRTI und PI, ● = 2: NRTI und NNRTI, □ = 3: NNRTI und PI. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes. Die y-Achse ist logarithmisch transformiert.

Die höchsten Mittelwerte der GPT bei Therapiebeginn und im Verlauf fanden sich in der NRTI-freien Gruppe 3. Es zeigten sich signifikant unterschiedliche Gruppenabstände ($p=0.015^*$), die kontinuierlich bestanden ($p=0.045^*$ für Interaktion). Der Vergleich zwischen Gruppe 1 und 3 war im Verlauf signifikant ($p=0.012^*$ für Gruppenunterschiede, $p=0.025^*$ für Interaktion). Die Mittelwerte in den einzelnen Therapiegruppen lagen insgesamt innerhalb des Normbereichs.

Der Vergleich aller Therapiegruppen für GPT, GOT und GGT ist in Tab. 13 dargestellt.

4.8.2 GOT und Therapiegruppe

Das Liniendiagramm in Abb. 26 zeigt die GOT im jeweiligen Therapieregime. Es bestanden signifikante fortlaufende Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0.00008^{***}$ für Gruppenunterschiede, $p=0.0012^{**}$ für Interaktion).

Während in den Gruppen 1 und 2 ein Abfall der GOT in den ersten 12 Wochen beobachtet werden konnte, zeigte sich in Gruppe 3 ein umgekehrter Verlauf. Der Unterschied im Verlauf zwischen Gruppe 1 und 3 war signifikant und bestand kontinuierlich ($p=0.0073^{**}$ für Gruppenunterschiede, $p=0.032^*$ für Interaktion).

Die Laborwerte in den jeweiligen Therapiegruppen befanden sich im Referenzbereich der GOT. Für NRTI-frei behandelte Patienten wurden GOT-Werte im hochnormalen Bereich gemessen.

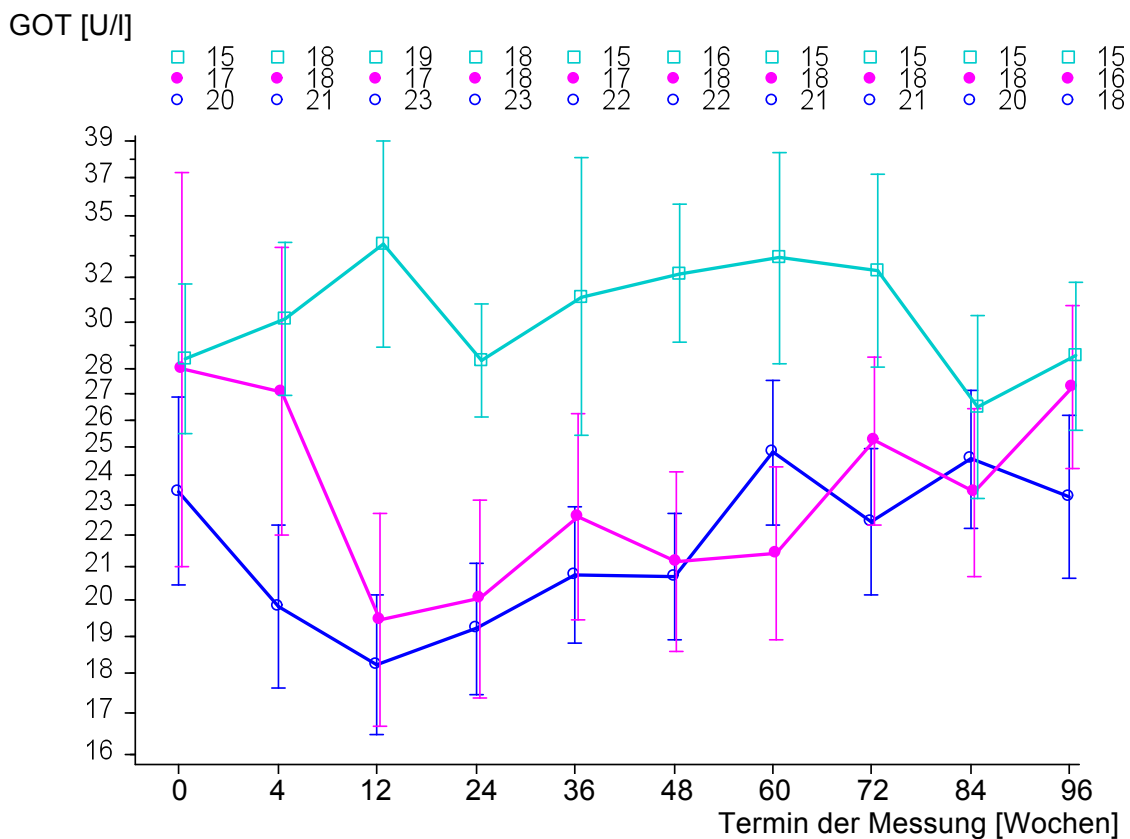


Abbildung 26. Verlauf der GOT, aufgeteilt nach Therapiegruppe; ○ = 1 (NRTI und PI), ● = 2 (NRTI und NNRTI), □ = 3 (NNRTI und PI). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes. Die y-Achse ist logarithmisch transformiert.

4.8.3 GGT und Therapiegruppe

Für den Verlauf der GGT (s. Abb. 27) bestanden signifikante Gruppenunterschiede ($p=0.00016^{***}$) und fortwährende Unterschiede zwischen den Gruppen während der 96-wöchigen Untersuchung ($p=0.0061^{**}$). Während die Mittelwerte in Gruppe 1 annähernd konstant um 25 U/l lagen, kam es in Gruppe 2 zu einem leichten, in Gruppe 3 zu einem deutlichen Anstieg der GGT auf Werte um 90 U/l (s. Abb. 27).

GGT [U/l]

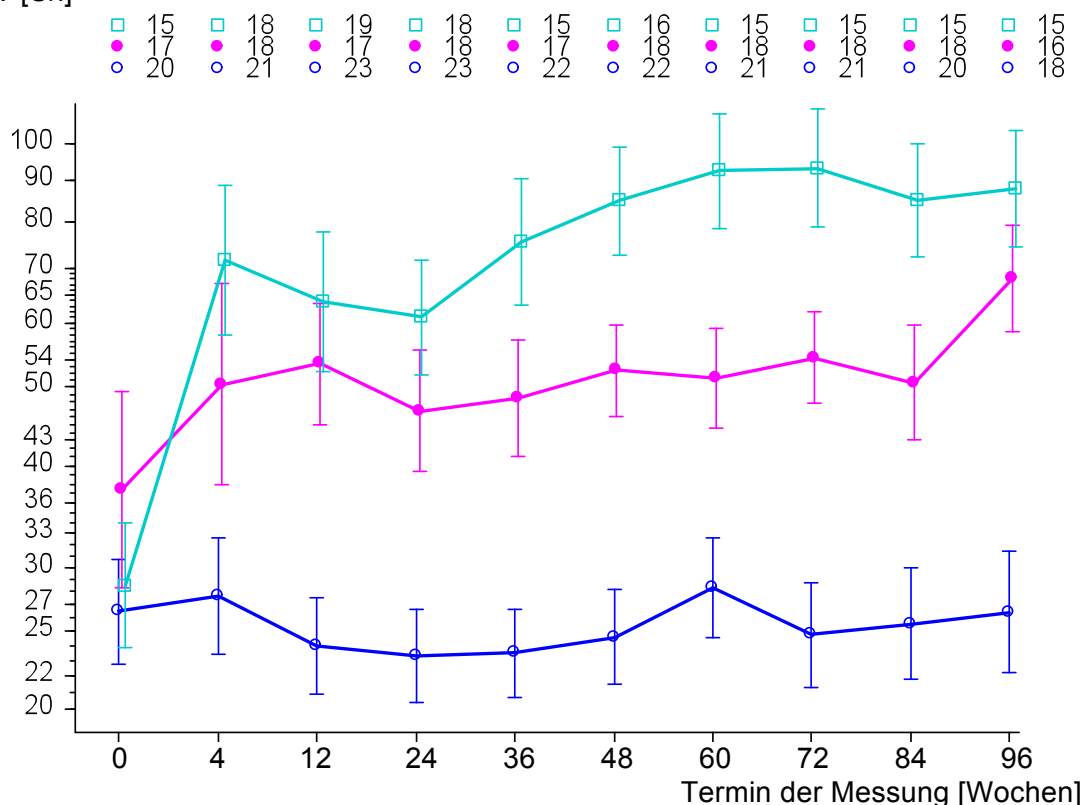


Abbildung 27. Verlauf der GGT, aufgeteilt nach Therapiegruppe; ○ = 1 (NRTI und PI), ● = 2 (NRTI und NNRTI), □ = 3 (NNRTI und PI). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes. Die y-Achse ist logarithmisch transformiert.

Der stärkste Unterschied bestand zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 (p=0.0028** für Gruppenunterschied, p=0.0088** für Interaktion).

	Vergleich der Therapiegruppen					
	1 – 2		1 – 3		2 – 3	
	Gruppe	Interaktion	Gruppe	Interaktion	Gruppe	Interaktion
GPT	0.93	0.13	0.012*	0.025*	0.50	0.72
GOT	0.037*	0.012*	0.0073**	0.032*	0.012*	0.077
GGT	0.016*	0.072	0.0028**	0.0088**	0.028*	0.063

Tabelle 13. Paarweiser Vergleich der drei Therapiegruppen für Leberwerte: 1 (NRTI und PI), 2 (NRTI und NNRTI), 3 (PI und NNRTI). p aus der zweifaktoriellen Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen.

Die Unterschiede der Leberwerte im Verlauf über 96 Wochen lagen hauptsächlich zwischen Gruppe 1 und 3. Für Gruppe 2 und 3 wurden keine Signifikanzen

im kontinuierlichen Verlauf gemessen. Ein anfänglicher Unterschied bei GOT und GGT wurde beibehalten.

In Gruppe 3 lag GGT im Verlauf über dem oberen Referenzbereich von 60 U/l. Eine daraus resultierende klinische Symptomatik sowie Umstellungen des Therapieregimes wurden während des 96-wöchigen Verlaufs nicht beobachtet.

4.9 Hämoglobin

4.9.1 Hämoglobin und Patienten

Der Hämoglobingehalt war geschlechtsabhängig und es bestanden über 96 Wochen durchgehend signifikante Unterschiede zwischen 8 Frauen und 52 Männern ($p=0.039^*$ für Interaktion in der zweifaktoriellen Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen). Frauen begannen die antiretrovirale Therapie bei einem gemittelten Hämoglobinwert von $12,35 \pm 1,4$ g/dl, für Männer wurden $14,02 \pm 1,86$ g/dl zur Baseline gemessen ($p=0.0074^{**}$ im U-Test nach Mann und Whitney). Der jeweils niedrigste mittlere Wert wurde in Woche 12 mit $11,63 \pm 2,32$ g/dl für weibliche und mit $13,6 \pm 2,17$ g/dl für männliche Patienten gemessen ($p=0.0035^{**}$). Im Verlauf konnte ein stetiger Anstieg des Hämoglobins unter antiretroviraler Therapie beobachtet werden. In Woche 96 wurden sowohl bei Frauen mit $13,56 \pm 1,06$ g/dl als auch bei Männern mit $14,92 \pm 1,26$ g/dl höhere gemittelte Hämoglobinwerte verglichen zur Baseline gemessen ($p=0.011^*$).

4.9.2 Hämoglobin und Therapiegruppe

Abb. 27 zeigt den Verlauf von Hämoglobin in den drei Therapieregimen. Die niedrigsten Mittelwerte zu Therapiebeginn fanden sich in Gruppe 1 mit $12,97$ g/dl, die höchsten in Gruppe 3 mit $14,51$ g/dl. In allen drei Gruppen fiel das Hämoglobin innerhalb der ersten 4 bis 12 Wochen ab und stieg dann langsam auf Werte, die höher als die Ausgangswerte lagen. Der Abfall des Hämoglobins lag im Mittel zwischen $0,4$ und $0,8$ g/dl. Der höchste Anstieg war in Gruppe 1 mit $1,44$ g/dl zu beobachten. Zwischen den drei Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied im Verlauf von Hämoglobin ($p=0.37$ für Gruppenunterschiede, $p=0.32$ für Interaktion).

Hämoglobin [g/dl]

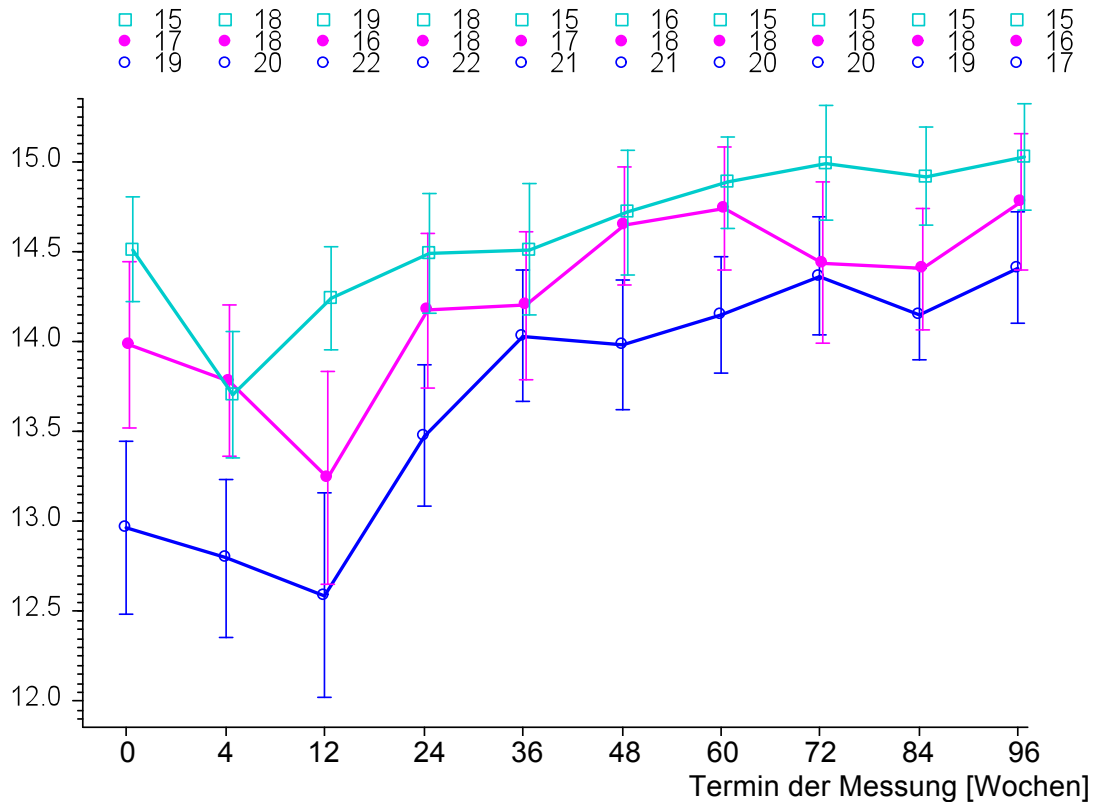


Abbildung 28. Verlauf des Hämoglobingehaltes, aufgeteilt nach Therapiegruppe; ○ = 1 (NRTI und PI), ● = 2 (NRTI und NNRTI), □ = 3 (NNRTI und PI). Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes.

In Gruppe 1 kam es nach 12 und 72 Wochen bei zwei Patienten zu einer Zidovudin-induzierten klinisch signifikanten Anämie mit anschließender NRTI-Umstellung. In Gruppe 2 wurde in Woche 12 ebenfalls eine AZT-induzierte Anämie bei einer Patientin diagnostiziert. Nach Medikamentenumstellung kam es in allen drei Fällen zu einer schnellen Normalisierung der Hb-Werte.

5 Diskussion

5.1 Antiretrovirale Therapie und Patientenkollektiv

Die derzeit empfohlenen Primärtherapien der HIV-Infektion enthalten eine Kombination aus zwei NRTI und entweder einem PI oder einem NNRTI. Mit wachsendem Wissen um Nebenwirkungen der NRTI, verursacht durch mitochondriale Toxizität, wurde in den letzten Jahren zunehmend auch NRTI-Sparing, ein Verzicht auf NRTI, als Option sowohl bei vorbehandelten als auch therapie-naiven Patienten untersucht. Dafür kommen zum einen PI-Monotherapien und Doppel-PI-Strategien in Frage, zum anderen divergente Regime bestehend aus einem PI und einem NNRTI. Für eine alleinige Therapie mit PI gibt es aufgrund unzureichender Suppression der Viruslast, ausgeprägten PI-Resistenzen und niedrigen CD4-positiven Lymphozyten kaum noch Indikationen, abgesehen von der Salvage-Therapie und vereinzelt Studien im Rahmen einer Erhaltungstherapie. Divergente Regime können neben Switch-Therapien auch eine Alternative in der Primärtherapie der HIV-Infektion darstellen [121, 122, 132, 136, 137, 138, 139,140].

In der vorliegenden Arbeit wurden 60 nicht vorbehandelte Patienten in drei zu vergleichenden Therapiearmen eingeschlossen. Alle drei Gruppen wurden über 96 Wochen beobachtet und statistisch ausgewertet. Ziel der Untersuchung war es, einen Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich Effektivität, Verträglichkeit und Langzeittoxizität unter kontinuierlichem TDM darzustellen.

Zwei Gruppen setzten sich aus 41 therapie-naiven Patienten zusammen, die mit einer klassischen antiretroviralen Therapie basierend auf NRTI behandelt wurden. Bei 23 Patienten wurden NRTI mit PI, bei 18 Patienten mit NNRTI kombiniert. Vereinzelt wurden dabei Dreifach-NRTI-Kombinationen zugelassen. Die Patientendaten wurden teilweise retrospektiv, teilweise prospektiv an der Medizinischen Poliklinik II der Universität Würzburg erhoben und ausgewertet.

In einem dritten Kollektiv wurden 19 Patienten aus einer HIV-Schwerpunktpraxis in Stuttgart zusammenfasst und prospektiv beobachtet, deren Primärtherapie aus einer divergenten NRTI-freien Kombination bestand. Lopinavir bzw. bei einem Patienten Atazanavir wurde mit Efavirenz oder Nevirapin kombiniert.

Die Durchführung der prospektiven Untersuchung basierte ausschließlich auf dem eigenen Wunsch der Patienten NRTI-frei behandelt zu werden.

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns dieser neuartigen Kombination unterschiedlicher Klassen im Jahr 2003 lagen Studiendaten über Effektivität und Nebenwirkungen von NRTI-Sparing in der HIV-Primärtherapie nur sehr begrenzt und uneinheitlich vor.

Der Anteil von 13% Frauen in der vorliegenden Untersuchung spiegelt in etwa den Durchschnitt von 16,4% Frauen in Deutschland wider, die 2008 mit einer HIV-Neuinfektion gemeldet wurden. Der rückläufige Frauenanteil bei einer nahezu unveränderten Gesamtzahl an HIV-Neuinfektionen im Vergleich zum Vorjahr 2007 beruhte auf einer stärkeren Zunahme von HIV-Neuinfektionen bei Männern [2].

Geringfügig höhere Frauenanteile finden sich in folgenden später noch zu diskutierenden Studien: ACTG 5142 von Riddler et al. mit 20% [132], Harris et al. mit 21% [139] und Hippocampus-ANRS 121 von Duvivier et al. mit 26% [141].

Bisherige Studien, die NRTI-Sparing in der Primärtherapie untersuchten, beschränkten sich auf bestimmte Medikamentenkombinationen in den jeweiligen Therapiearmen. Bevorzugt wurden Zidovudin und Lamivudin zusammengefasst im Kombinationspräparat Combivir als Nuke-Backbone verwendet. Die Möglichkeiten für die PI-Kombination als Vergleichskollektiv und die Zusammenstellung des NRTI-freien Regimes variieren auch in der Literatur. Vorwiegend wurde der PI des NRTI-freien Therapiearms auch als alleiniger PI im NRTI-haltigen Vergleichsregime verwendet.

Während Staszewski et al. 1999 erstmals in einer randomisierten multizentrischen Studie an 450 weitgehend therapienaiven Patienten neben zwei NRTI-haltigen Regimen einen dritten NRTI-freien Arm untersuchten, bestehend aus

Efavirenz und Indinavir, verwendeten Harris et al. 2004 in einer kleineren Studie NVP und LPV/r [130, 139]. Allavena et al. untersuchten ebenso wie Riddler et al. im NRTI-freien Arm die Kombination aus EFV und LPV/r [131, 140]. In der randomisierten multizentrischen Hippocampus-Studie wurden LPV/r und IDV/r als PI und EFV bzw. NVP als NNRTI zugelassen [141].

Lopinavir als weltweit am häufigsten verwendeter PI mit besonderem Stellenwert in der Primärtherapie war auch in der vorliegenden Untersuchung der bevorzugte PI [24, 142,].

Die Zielsetzung dieser Studie bestand in einem Vergleich der unterschiedlichen Therapieklassen und beschränkte sich nicht vorrangig auf einzelne Medikamente.

Eine Limitation dieser Untersuchung könnte sein, dass in den drei Therapiearmen nur bedingt Beschränkungen bei der Auswahl der Medikamentenkombinationen bestanden. Durch die Kombination von verschiedenen NRTI mit PI und NNRTI setzte sich Gruppe 1 aus 15 und Gruppe 2 aus 7 Medikamentenkombinationen zusammen. Dabei waren Combivir und Tenofovir die bevorzugten NRTI. Im NRTI-freien Regime wurde bis auf einen Patienten mit ATV/r ausschließlich LPV/r mit EFV oder NVP kombiniert.

Die Vielzahl an Medikamenten spiegelt die Komplexität der ART im klinischen Alltag wider, zeigt aber auch die Optionen des Therapeuten, Begleiterkrankungen, Komedikation sowie individuelle Bedürfnisse des Patienten bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen.

5.2 Baseline

Der Zeitraum vor Therapiebeginn einer antiretroviralen Therapie ist vor allem durch die Surrogatmarker CD4-Zellzahl und Viruslast charakterisiert. Höhe und Verhältnis geben Hinweise auf die Progression der Krankheit und die Notwendigkeit einer Indikation zum Therapiebeginn. Im weiteren Verlauf dienen sie zur Beurteilung von virologischem und immunologischem Therapieerfolg bzw. Therapieversagen.

In der bislang größten randomisierten NRTI-Sparing-Studie ACTG 5142 hatten 753 Patienten bei Therapiebeginn einen Altersdurchschnitt von 38 Jahren. Die mediane CD4-Zellzahl betrug zur Baseline 191 CD4-Zellen/ μ l und die mediane Viruslast 64203 Kopien/ml [132]. Ähnliche Charakteristika finden sich bei Harris et al. mit 220 CD4-Zellen/ μ l und einer medianen Viruslast von >75000 Kopien/ml bei 52 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren [139]. Duvivier et al. wählten als Einschlusskriterium Patienten mit <350 CD4-Zellen/ μ l oder >100000 Kopien/ml unabhängig von der CD4-Zellzahl aus. Mediane Baseline-Charakteristika der 117 Patienten waren 207 CD4-Zellen/ μ l bei einer Viruslast von 125893 Kopien/ml [141].

In die vorliegende Untersuchung wurden 60 Patienten mit einer medianen CD4-Zellzahl von 151/ μ l und einer medianen Viruslast von 199986 Kopien/ml eingeschlossen. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 37 Jahre. Die im Vergleich zu oben genannten Studien niedrigeren CD4-Zellzahlen und höheren Viruslasten lassen sich durch die individuelle klinische Situation der Patienten erklären. Dabei zeigte sich eine heterogene Verteilung der CDC-Stadien in den drei Therapiegruppen. Während es in Gruppe 2 keinen Patienten gab, der sich bei Therapiebeginn im C-Stadium befand, waren es in Gruppe 1 sechs und in Gruppe 3 sieben Patienten, die aufgrund ihrer CD4-Zellzahlen und Anzeichen AIDS-definierender Erkrankungen dem C3-Stadium zugerechnet wurden. Dass sich die Patienten in Gruppe 2 zu Beginn der Primärtherapie im Durchschnitt in einer günstigeren Ausgangslage befanden, zeigten mediane Baseline-Charakteristika von 283 CD4-Zellen/ μ l verglichen mit 109 und 114 CD4-Zellen/ μ l in Gruppe 1 und 3 (Abb. 20). Die deutlichen Unterschiede in der Höhe der CD4-Zellzahlen zwischen Gruppe 1 und 2 lassen sich dadurch erklären, dass nur für Kombinationen bestehend aus NRTI und PI randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten bei deutlich immunsupprimierten Patienten in der HIV-Primärtherapie vorliegen. Gleichzeitig besteht eine hohe Widerstandsfähigkeit von geboosterten PI gegenüber viralen Resistenzen [7, 11, 143].

Die entscheidende Frage, zu welchem Zeitpunkt mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden soll (*"It's the most important question in HIV therapy"*, A. Fauci, Director of NIAID), gründet sich vorrangig auf der gemeinsamen Beur-

teilung von klinischem Zustand des Patienten, CD4-Zellzahl und Viruslast sowie der Motivation des Patienten zur lebenslangen Medikamenteneinnahme.

Trotz kontroverser Diskussion um den optimalen Therapiezeitpunkt stellen klinisch symptomatische Patienten und solche mit einem Anteil von <10% CD4-positiven Lymphozyten an der Gesamtlymphozytenzahl, bzw. Zellzahlen von <200 CD4-Zellen/ μ l eine dringliche Therapieindikation dar. Folglich wurde die HIV-Diagnose bei einigen Patienten in Gruppe 1 und 3 erst in einem späten Krankheitsstadium unmittelbar vor Behandlungsbeginn der ART gestellt. Während ein breiter Konsens für einen Therapiebeginn bei Patienten mit CD4-Zellzahlen zwischen 200 und 350 CD4-Zellen/ μ l besteht, wird bei Patienten mit mehr als 350 CD4-Zellen/ μ l derzeit in den meisten Leitlinien ein abwartendes Verhalten für den Beginn einer Primärtherapie empfohlen. Neben CD4-Zellzahl sollten Plasmavirämie, Alter, Geschlecht und Dynamik der CD4-Zellen sowie der individuelle Wunsch des Patienten berücksichtigt und respektiert werden [23, 144].

In großen aktuellen Studien wie der When-To-Start-Consortium- oder NA-ACCORD-Studie werden Überlebensvorteile für einen Therapiebeginn oberhalb von 350 und 500 CD4-Zellen/ μ l beschrieben [145, 146, 147]. Die Vorteile eines frühen Therapiebeginns müssen gegenüber potentiellen Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen der ART abgewogen werden. In der gegenwärtig laufenden randomisierten und kontrollierten START-Studie sollen asymptomatische Patienten, die eine Primärtherapie mit mehr als 500 CD4-Zellen/ μ l begonnen hatten, mit Patienten verglichen werden, deren Therapiebeginn bis zu einem Absinken der CD4-Zellzahl unter 350 CD4-Zellen/ μ l aufgeschoben worden war. Als Endpunkte gelten AIDS-definierende Erkrankungen sowie kardiovaskuläre Ereignisse, chronische Niereninsuffizienz, dekompenzierte Leberzirrhose, nicht-AIDS-definierende Malignome und Tod aus jeglicher Ursache [148].

5.3 Dosierung und Dosisanpassung

Wie zahlreiche Pharmaka unterliegen NNRTI und PI einem ausgeprägten Metabolismus durch Enzyme des CYP450-Systems. Darüber hinaus stellen insbe-

sondere PI in unterschiedlichem Ausmaß Substrate für das P-Glykoprotein, ein Genprodukt des MDR1-Gens, dar. Dieses fungiert ATP-abhängig als zelluläres Transportprotein und wird auch als „Effluxpumpe“ bezeichnet. Es bewirkt im Gastrointestinaltrakt eine verminderte Absorption von Pharmaka, verstärkt in der Leber deren Abbau, fördert die renale Elimination und blockiert ein Übertreten der Blut-Hirn-Schranke. Dabei unterliegen vor allem PI einer erheblichen inter- und intraindividuellen Variabilität [135, 149]. Lopinavir wird durch die hepatischen Monooxygenasen in einer Phase I-Reaktion durch Oxidation so rasch metabolisiert, dass bei alleiniger Gabe nur unzureichende Plasmakonzentrationen erzielt werden. In der fixen Kombination mit dem am stärksten inhibierend wirkenden PI Ritonavir wird die Lopinavir-Konzentration durch eine Hemmung des CYP3A4 vermittelten Metabolismus um mehr als das 75-fache erhöht [150, 151].

Dosisanpassungen des PI sind bei der Kombination mit NNRTI aufgrund starker Interaktionen notwendig, da Nevirapin als Induktor und Efavirenz als Induktor und Inhibitor des CYP450-Systems wirken. Eine durch Enzyminduktion erhöhte Clearance kann zu einer verkürzten Halbwertszeit und niedrigeren Plasmakonzentrationen führen [152, 153]. In der vorliegenden Untersuchung wurde LPV/r mit 533/133 mg bid in Gruppe 3 im Gegensatz zu 400/100 mg bid in Gruppe 1 dosiert, um subtherapeutische LPV-Plasmaspiegel zu vermeiden. Der Verlauf der Dosierungen über 96 Wochen war kontinuierlich und annähernd parallel (Abb. 3).

Patienten in der ACTG 5142- und der Hippocampus-Studie wurden ebenfalls mit LPV/r-Dosierungen von 400/100 mg bid im NRTI-basierten Regime behandelt und erhielten eine LPV/r-Dosisanpassung auf 533/133 mg bid im NRTI-freien Regime [132, 141].

Entsprechend den Leitlinien und vergleichbaren Studien wurden NVP und EFV bei Patienten in der vorliegenden Untersuchung mit den jeweiligen Standarddosierungen von 200 mg bid und 600 mg sid gruppenunabhängig eingenommen (Abb. 4, 5) [23, 139, 140]. Nevirapin wurde in den ersten beiden Therapiewo-

chen mit 200 mg sid einschleichend dosiert, um Leberwerterhöhungen und allergische Hautreaktionen frühzeitig zu erkennen [154].

Aufgrund der erwähnten Interaktions- und Dosierungsprobleme ergibt sich die Notwendigkeit, weitere Parameter wie Therapeutisches Drug Monitoring in die Verlaufskontrolle einzubeziehen.

5.4 Therapeutisches Drug Monitoring

5.4.1 Kollektive

TDM ist noch nicht als therapiebegleitende Standard-Untersuchung in der HIV-Behandlung etabliert, sondern wird für besondere klinische Situationen empfohlen. Dazu zählen komplexe Multimedikationen, Nebenwirkungen, Therapieversagen und intestinale Resorptionsstörungen, ferner eine ART in der Schwangerschaft, im Kindesalter oder beim Einsatz neuer Substanzen [116].

Kontinuierliches TDM als Orientierung der individuellen Plasmakonzentrationen einzelner Medikamente in einem divergenten NRTI-freien Kollektiv, welches sich nur aus therapienaiven Patienten zusammensetzte, ist in der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt nicht beschrieben. In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb ein Schwerpunkt auf das TDM gelegt. Zudem wurde auch bei allen Patienten in den NRTI-haltigen Kollektiven, unabhängig ihrer klinischen Situation, mit Therapiebeginn TDM als Routineuntersuchung und Verlaufparameter durchgeführt.

Insgesamt konnten in der vorliegenden Untersuchung für sechs PI 308 Plasmaspiegel und für zwei NNRTI 277 Plasmaspiegel von 59 Patienten ausgewertet werden. Für die Interpretation von Plasmaspiegeln ist der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme erforderlich. Die als Talspiegel bezeichneten Plasmaspiegel wurden am Ende eines Dosierungsintervalls bestimmt, um eine Aussage über die Wirksamkeit der PI und NNRTI treffen zu können. Von einem Patienten in Gruppe 3 lagen keine Plasmaspiegel vor. Maximal 9 Plasmapiegel pro Patient konnten im Verlauf über 96 Wochen zu den einzelnen Messtermi-

nen bestimmt werden. Die Anzahl der durchschnittlich pro Patient gemessenen PI-Plasmaspiegel betrug 7,5 für Gruppe 1 und 7,7 NNRTI-Plasmaspiegel für Gruppe 2. Im NRTI-Sparing-Kollektiv konnten im Durchschnitt sowohl 7,1 PI- als auch 7,3 NNRTI-Plasmaspiegel ausgewertet werden.

5.4.2 PI-Plasmaspiegel

Für die absoluten LPV-Plasmaspiegel aller 25 Patienten aus den Gruppen 1 und 3 wurden über 96 Wochen keine signifikanten Unterschiede gemessen. Der gemittelte intraindividuelle Plasmaspiegel von LPV betrug $5625,3 \pm 1821$ ng/ml und lag damit ebenso im therapeutischen Bereich zwischen 3500 und 6000 ng/ml wie die mittleren Plasmaspiegel zu den einzelnen Messterminen über 96 Wochen (Tab. 10, Abb. 6) [107, 134, 135].

Das Ergebnis bestätigte ausreichend effektive und konstante Plasmakonzentrationen. Gleichzeitig konnten Rückschlüsse auf den virologischen Therapieerfolg der ART gezogen werden, da ein rasche Senkung der Viruslast mit einer dauerhaft effektiven Therapie korreliert [19, 20]. Kappelhoff et al. konnten eine gute Übereinstimmung zwischen antiviraler Aktivität und ausreichenden Plasmakonzentrationen für zahlreiche PI darstellen [155].

Wateba et al. untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen niedrigen Talspiegeln zu Therapiebeginn und vermindertem virologischen Therapieerfolg an 84 vorbehandelten Patienten [156]. Der therapeutische Bereich umfasste Talspiegel von 3 bis 8 mg/l. Der Unterschied für einen virologischen Therapieerfolg zwischen Patienten, die LPV-Plasmakonzentrationen <3 mg/l erreichten und Patienten, deren Plasmaspiegel sich im therapeutischen und toxischen Bereich befanden, war signifikant. Dabei konnte bei nur 22% der Patienten im subtherapeutischen Kollektiv nach drei Monaten eine Reduktion der Viruslast unter 200 Kopien/ml beobachtet werden. Jedoch erreichten 56% der Patienten mit Plasmakonzentrationen im therapeutischen und toxischen Bereich im gleichen Zeitraum einen Abfall der Viruslasten unter 200 Kopien/ml.

Seit 2006 steht Patienten eine mittels Melt Extrusion Technik hergestellte LPV/r-Tablette als Alternative zu der ursprünglichen Soft-Gelatine-Kapsel

(SGC) mit vergleichbarer Effektivität zur Verfügung [157]. Die täglich einzunehmende Tablettenanzahl konnte von 3 x 2 auf 2 x 2 Tabletten reduziert werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen und eine Kühlung ist nicht mehr erforderlich. Verglichen mit der SGC zeigten Plasmaspiegel unter LPV/r-Meltrexformulierung gleich hohe und 3 Stunden nach der Einnahme signifikant höhere Plasmakonzentrationen [158].

Der Variationskoeffizient für LPV betrug in der vorliegenden Untersuchung 38,2%. Verglichen mit den übrigen PI Nelfinavir, Atazanavir, Indinavir, Saquinavir, Amprenavir wurden unter LPV niedrigere relative Schwankungen gemessen (Tab. 10).

Allerdings können abgesehen von LPV aufgrund der geringen Patientenzahlen, die mit NFV, ATV, IDV, SQV und APV behandelt wurden nur bedingt Aussagen zu Höhe und Schwankung der Plasmaspiegel gemacht werden. Der Unterschied zwischen den PI war nicht signifikant.

Obwohl nur drei Patienten in Gruppe 1 und ein weiterer Patient in Gruppe 3 mit Atazanavir behandelt wurden, soll auf die Höhe der Schwankungen über 96 Wochen hingewiesen werden. Mit 3152 ± 1166 ng/ml lag der gemittelte intraindividuelle Plasmaspiegel der vier Patienten deutlich über den empfohlenen Grenzen von 150 bis 1000 ng/ml und damit im toxischen Bereich. Lediglich bei dem Patienten in Gruppe 3, der mit einer Kombination aus ATV/r und EFV behandelt wurde, fanden sich deutlich geringere Schwankungen der Plasmaspiegel. Verglichen mit ATV/r in Kombination mit NRTI lag ATV/r im NRTI-Sparing-Regime dem therapeutischen Bereich am nächsten (Abb. 7). Pharmakokinetische Daten für eine Kombination mit ATV/r unter NRTI-Sparing sind in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Bei gleichzeitiger Gabe des CYP450-Induktors EFV werden die ATV-Plasmakonzentrationen um bis zu 75% reduziert. Durch Boosterung mit 100 mg Ritonavir können ATV-Talspiegel wieder um das 3-4 fache angehoben werden [159, 160]. Dickinson et al. beschrieben geringere ATV-Plasmakonzentrationen bei HIV-infizierten Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden [161, 162].

5.4.3 NNRTI-Plasmaspiegel

Für die gemeinsam gemessenen intraindividuellen Plasmaspiegel der NNRTI wurden in der vorliegenden Untersuchung mit 930 ± 983 ng/ml eine geringere Schwankungsbreite und mit 26,9% ein niedrigerer Variationskoeffizient beobachtet als für PI, deren Schwankung und Variationskoeffizient bei 1854 ± 941 ng/ml und 47,1% lagen.

Vergleichbare Messergebnisse sind bei Fabbiani et al. zu finden [163]. Retrospektiv wurden 457 PI- und 172 NNRTI-Plasmaspiegel von 363 Patienten untersucht. Es zeigten sich geringere interindividuelle Plasmaschwankungen für NNRTI mit einem Variationskoeffizienten von 54,8% verglichen mit 84,3% für PI und ebenfalls geringere intraindividuelle Plasmaschwankungen von 19% für NNRTI zu 38% für PI. Dabei lag für die einzelnen Medikamente die intraindividuelle Schwankung konstant unterhalb der interindividuellen. Subtherapeutische Plasmakonzentrationen traten signifikant häufiger mit fortgeschrittenem Patientenalter und hohen Viruslasten auf. Im Vergleich zu 63,2% der Patienten mit subtherapeutischen Plasmaspiegeln wurden bei 74,8% der Patienten mit therapeutischen Plasmaspiegeln supprimierte Viruslasten <50 Kopien/ml gemessen.

Bezüglich der Schwankungsbreite war der Unterschied zwischen den beiden NNRTI EFV und NVP in der vorliegenden Untersuchung signifikant. Der mittlere intraindividuelle Plasmaspiegel von 19 EFV-behandelten Patienten betrug 2058 ± 800 ng/ml bei einem empfohlenen therapeutischen Bereich zwischen 1000 und 4000 ng/ml [107, 134, 135]. Im Verlauf über 96 Wochen wurden konstante Talspiegel zwischen 1750 und 2250 ng/ml gemessen. Die Schwankungsbreite lag bei 580 ± 610 ng/ml (Tab. 10, Abb.8). Csajka et al. beschrieben für die Bioverfügbarkeit von EFV hohe interindividuelle und eher niedrige intraindividuelle Schwankungen mit Variationskoeffizienten von 55 bzw. 26% [164].

Ähnlich konstant wie EFV stellten sich die NVP-Plasmaspiegel von 14 Patienten im Verlauf dar: Im Mittel wurde eine intraindividuelle NVP-Plasmakonzentration von 5300 ± 2008 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von $1335 \pm$

1271 ng/ml ermittelt. Die empfohlenen Grenzen des therapeutischen Bereichs zwischen 3000 und 5000 ng/ml wurden geringfügig überschritten [107, 134, 135]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen einem toxischen NVP-Plasmaspiegel von 8527 ng/ml und einer NVP-assoziierten allergischen Hautreaktion konnte vier Wochen nach Therapiebeginn bei einer Patientin in Gruppe 2 gefunden werden. Es erfolgte eine Umstellung auf EFV, welche gut vertragen wurde (Tab. 10, Abb. 8).

Dieser fragliche Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Plasmaspiegeln für EFV und NVP wurde von Kappelhoff et al. anhand von Daten aus der 2NN-Studie untersucht [165]. Van Leth et al. hatten in ihrer offenen, randomisierten 2NN-Studie 1216 therapienaive Patienten, die mit NVP, EFV oder beiden NNRTI jeweils kombiniert mit Lamivudin und Stavudin behandelt wurden, bezüglich Therapieversagen, Krankheitsverlauf und Therapieumstellung verglichen [166]. Eine Kombination mit zwei NNRTI verursachte vermehrt Nebenwirkungen und zeigte im Vergleich zu beiden Dreifach-Kombinationen eine verminderte Effizienz. Trotz 3024 ausgewerteter NVP-Plasmaspiegel von insgesamt 1077 Patienten konnte keine signifikante Korrelation zwischen Merkmalen wie Geschlecht, CD4-Zellzahl, Demographie, Hepatitis-Koinfektion und NVP-Plasmakonzentration bestätigt werden. Ebenso wenig konnten maximale Grenzwerte eines therapeutischen Bereichs dargestellt werden, oberhalb derer NVP-assoziierte Nebenwirkungen mit einem erhöhten Risiko auftraten. Allerdings bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen obengenannten Merkmalen und dem Auftreten von neurologischen, psychiatrischen und hepatologischen Krankheitsbildern sowie allergischen Hautreaktionen unter NVP-Einnahme. Lediglich für EFV konnte bei gleichzeitiger Hepatitis-Koinfektion beobachtet werden, dass erhöhte Leberenzymwerte in den ersten 6 Wochen der Primärtherapie signifikant häufiger bei Plasmakonzentrationen über 2,18 mg/l auftraten.

In wie weit unzureichende EFV-Plasmaspiegel ein Therapieversagen begünstigen und neurologische Nebenwirkungen hervorrufen können, zeigten Marzolini et al. an 226 Plasmaspiegeln von 85 Patienten [167]. Ein virologisches Versagen wurde bei der Hälfte der Patienten mit EFV-Plasmakonzentrationen <1000

ng/ml im Gegensatz zu 22% der Patienten mit Plasmaspiegeln zwischen 1000 und 4000 ng/ml und 18% der Patienten oberhalb von 4000 ng/ml beobachtet. Das zentrale Nervensystem betreffende Nebenwirkungen traten mit einem dreifach erhöhten Risiko bei Plasmaspiegeln >4000 ng/ml verglichen mit Plasmaspiegeln zwischen 1000 und 4000 ng/ml auf.

Duong et al. zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen subtherapeutischen NVP-Talspiegeln und virologischem Therapieversagen bei Patienten, die von einem PI- auf ein NNRTI-haltiges Regime umgestellt worden waren [168].

5.4.4 Prozentuale Verteilung der Plasmaspiegel

Im Gegensatz zu absoluten Plasmaspiegeln, deren Beobachtung nach Therapieumstellung nicht fortgesetzt werden konnte, wurden mit Hilfe der prozentualen Verteilung auch Plasmaspiegel von Medikamenten berücksichtigt, auf die nach einer Umstellung gewechselt wurde. Alle im Verlauf von 96 Wochen gemessenen Plasmaspiegel mit ihren jeweiligen substanzspezifischen therapeutischen Bereichen konnten vergleichend in die Studie aufgenommen werden. Für die Darstellbarkeit dieser Fragestellung wurde ein spezifischer Rahmen festgelegt:

Subtherapeutischer Bereich <100%, therapeutischer Bereich 100-200%, toxischer Bereich >200%.

Der Vergleich der Plasmakonzentrationen getrennt für die einzelnen PI zeigte ausreichende und konstante Spiegel für LPV im therapeutischen Bereich zwischen 100 und 200% (Abb. 10). Für weitere PI wie SQV und ATV wurden 6- bis 10-fach erhöhte Schwankungen bei allerdings geringer Patientenzahl gemessen. Im Verlauf bestanden signifikante Unterschiede.

Im Vergleich der beiden NNRTI EFV und NVP waren signifikante Unterschiede in der Schwankungsbreite und für Gruppenunterschiede zu erkennen. Diese blieben während der Langzeitbeobachtung nahezu gleich (Abb. 11).

Fünf Patientinnen, die mit NNRTI behandelt wurden, hatten in der Darstellung der prozentualen Verteilung mit $268 \pm 149\%$ signifikant höhere Plasmaspiegel

als männliche Patienten mit $149 \pm 43\%$. Tendenziell entwickeln Frauen unter NNRTI-haltiger Therapie höhere Plasmaspiegel als Männer. Burger et al. untersuchte an 255 Patienten, in wie weit demographische und pharmakokinetische Faktoren die interindividuellen Schwankungen für EFV-Plasmaspiegel beeinflussen [169]. Frauen zeigten im Mittel EFV-Plasmaspiegel von 4000 ng/ml und damit 43% höhere Plasmaspiegel als Männer mit 2800 ng/ml. Sowohl Geschlecht als auch ethnische Abstammung stellten signifikante Prädiktoren für höhere EFV-Plasmaspiegel dar. Es ist zu vermuten, dass geringeres Gewicht bei Frauen die Höhe der Plasmaspiegel beeinflussen könnte, auch wenn bislang keine Signifikanzen vorliegen. Darüber hinaus sind Ergebnisse über Interaktionen zwischen oralen Kontrazeptiva und den verschiedenen antiretroviralen Substanzklassen uneinheitlich. Aufgrund reduzierter Östrogenspiegel wird zu einer zusätzlichen Verhütungsmethode geraten, zumal EFV auch teratogen wirkt [170, 171].

5.4.5 Plasmaspiegel in den Therapiegruppen

Dargestellt wurden alle relativen PI- und NNRTI-Plasmaspiegel im Vergleich der Therapiegruppen mit jeweils ausreichend konstanten Plasmakonzentrationen. Die Unterschiede waren nicht signifikant (Abb. 12, 13).

Zusätzlich erfolgte die Darstellung der absoluten LPV-, EFV- und NVP-Plasmaspiegel in den Therapiegruppen (Abb. 14-16):

Dass eine Dosiserhöhung von LPV/r auf 533/133 mg bid im NRTI-freien Regime, gegenüber der empfohlenen Dosierung von LPV/r mit 400/100 mg bid in Gruppe 1, notwendig war, bestätigen die Mittelwerte aller mittleren LPV-Plasmaspiegel in der jeweiligen Gruppe und im Verlauf. Zwischen $5742,1 \pm 2054$ ng/ml in Gruppe 1 und $5570,3 \pm 1766$ ng/ml in Gruppe 3 bestanden keine signifikanten Unterschiede. Ebenso wenig wurden signifikante Unterschiede in der Schwankungsbreite der Plasmaspiegel im Verlauf gefunden. Zu den Messterminen wurden in den Gruppen konstante Werte im therapeutischen Bereich zwischen 3500 und 6000 ng/ml ermittelt [107, 134, 135]. Therapieumstellungen aufgrund von unzureichenden oder mit Nebenwirkungen assoziierten toxischen Plasmakonzentrationen waren unter LPV in keiner Gruppe erforderlich.

Nahezu gleichbleibende Verläufe der Plasmakonzentrationen wurden für EFV in den Gruppen 2 und 3 im Verlauf über 96 Wochen beobachtet. Gemittelte Mittelwerte von $1739,2 \pm 442,7$ ng/ml in Gruppe 2 und $2554,9 \pm 941$ ng/ml im NRTI-freien Regime verdeutlichen diese Konstanz bezogen auf einen therapeutischen Bereich zwischen 1000 und 4000 ng/ml. Bestätigt durch Marzolini et al. haben die Grenzen des therapeutischen Bereichs zwischen 1000 und 4000 ng/ml eine hohe Aussagekraft und sind im klinischen Alltag von großem Nutzen [167].

Ansätze zu TDM eines NRTI-freien Kollektivs sind bei Lopez-Cortes et al. zu finden [124]. Es zeigte sich, dass NRTI-Sparing erfolgreich bei Patienten als Therapieoption eingesetzt werden konnte, die unter NRTI-basierten Regimen schwere Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Kreuzresistenzen entwickelt hatten. Das NRTI-Sparing-Regime bestand aus 42 vorbehandelten Patienten und setzte sich aus einer Kombination von SQV/r mit EFV zusammen. Pharmakokinetische Daten wurden an 32 unselektierten Patienten ermittelt, wobei 24-Stunden-Plasmaspiegel bei 19 und Talspiegel bei 13 Patienten gemessen wurden. Für EFV betrug der mediane Talspiegel 2,8 mg/ml (0,5 - 6,3 mg/ml). Während die Plasmakonzentrationen der Patienten in der vorliegenden Untersuchung im Verlauf über 96 Wochen kontinuierlich im therapeutischen Bereich lagen, wurden bei Lopez-Cortes et al. über einen medianen Zeitraum von 48 Wochen sowohl deutlich subtherapeutische als auch toxische Plasmakonzentrationen gemessen. Die Vergleichbarkeit ist aufgrund der Vorbehandlung nur bedingt möglich.

Langmann et al. zeigten bei vorbehandelten Patienten einen Zusammenhang zwischen einmalig unzureichenden EFV-Plasmaspiegeln und virologischem Therapieversagen. Dabei wurden bei allen Patienten mit virologischem Therapieversagen zahlreiche NRTI-, PI- und NNRTI-Mutationen in der genotypischen Resistenzbestimmung gefunden [172].

Auch unter dem zweiten NNRTI Nevirapin wurden in der vorliegenden Untersuchung ausreichend hohe Plasmakonzentrationen gleichermaßen in den Therapiegruppen 2 und 3 gemessen. Der gemittelte Mittelwert betrug $5073,4 \pm$

2500,1 ng/ml für Patienten, die NRTI-frei behandelt wurden und $4701,6 \pm 1544,3$ ng/ml für Patienten, deren Primärtherapie Nuke Backbones erhielt.

Verschiedene Faktoren könnten die intraindividuellen Schwankungen der Plasmakonzentrationen in der vorliegenden Untersuchung beeinflusst haben.

Obwohl der Zeitpunkt der Blutabnahmen abhängig von der Medikation für die Auswertung der Talspiegel berücksichtigt wurde und in den meisten Fällen am Vormittag lag, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei fehlenden Zeitangaben Messungen im späteren Tagesverlauf erfolgten.

Neben zahlreichen Nahrungsmittel-, Drogen- und Arzneimittelinteraktionen, auf die im Folgenden nicht weiter eingegangen werden soll, sind auch mit Statinen Wechselwirkungen über das CYP450-System bei Kombination mit PI zu erwarten. Für eine Komedikation in der HIV-Therapie werden lediglich Pravastatin als Mittel der Wahl sowie Atorvastatin und Fluvastatin empfohlen [173]. Bei den Plasmakonzentrationen von sechs mit Statinen behandelten Patienten wurden keine Auffälligkeiten gefunden. Eine Limitation der vorliegenden Untersuchung könnte sein, dass abgesehen von Statinen weitere Begleitmedikationen aufgrund der geringen Patientenzahl nicht in der Interpretation der Plasmakonzentrationen berücksichtigt wurden.

Lebenslang regelmäßig exakte Dosierungen an nebenwirkungsreichen Medikamenten einzunehmen, stellt für den Patienten in der HIV-Therapie eine große Herausforderung dar [174, 175]. Medikamentenplasmaspiegel müssen deshalb immer unter Einschätzung der Adhärenz des Patienten bewertet werden.

Das Fehlen großer randomisierter Studien, die einen klinischen und virologischen Therapieerfolg durch Therapeutisches Drug Monitoring bestätigen, stellt einen Hauptgrund dafür dar, dass TDM zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht als Routineuntersuchung in der HIV-Therapie etabliert ist. Bislang werden die Grenzen der substanzspezifischen therapeutischen Bereiche als Richtwerte

zur Beurteilung von Plasmaspiegeln verstanden, da klar definierte Grenzen für minimale und maximale Plasmakonzentrationen fehlen.

Beschränkt sich TDM nur auf das Messen der Plasmakonzentrationen kommt dies einer Ressourcenverschwendung gleich. Ein höchstmöglicher Nutzen für den Patienten kann erst durch die richtige Interpretation der Plasmaspiegel durch den Therapeuten entstehen. In einer Untersuchung zur Qualität von TDM wurden lediglich die Hälfte der korrekt ermittelten Plasmaspiegel mit sinnvollen Therapieempfehlungen versehen [176]. Goicoechea et al. untersuchten speziell entwickelte Computerprogramme, die bei der Interpretation von Plasmakonzentrationen und TDM hilfreich sein könnten. Die von der Software getroffenen Bewertungen und Ergebnisse der LPV- und EFV-Talspiegel wurden von einem Expertengremium bestätigt [177]. Einen Experten und persönlichen Betreuer des Patienten wird die Software jedoch nicht ersetzen können, da jeder Plasmaspiegel auch vor dem Hintergrund der individuellen klinischen und sozialen Situation des Patienten beurteilt werden sollte.

5.5 NRTI-Sparing als Option in der Primärtherapie

5.5.1 Virologischer und immunologischer Therapieerfolg

Wird mit dem Patienten die Entscheidung für den Beginn einer antiretroviralen Therapie getroffen, konzentriert sich die Betreuung in den ersten Wochen vor allem darauf, einen virologischen Therapieerfolg durch Abfall der Viruslast zu erreichen und Nebenwirkungen durch die Medikation frühzeitig zu erkennen. Ein unzureichender Abfall der HIV-RNA von weniger als 2 log₁₀ nach 4 Wochen bzw. eine Viruslast über der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml nach maximal 6 Monaten ist als Therapieversagen zu werten. Das antiretrovirale Regime sollte in diesem Fall überprüft werden [144].

Ein immunologischer Therapieerfolg mit Anstieg der CD4-Zellzahl tritt gleichzeitig oder leicht verzögert zur Suppression der Viruslast auf.

In der vorliegenden Untersuchung wurden der Abfall der HIV-RNA getrennt nach Patienten in den einzelnen CDC-Stadien dem Verlauf über 96 Wochen

gegenübergestellt. Patienten im CDC-Stadium B2 zeigten eine Tendenz rascher mit der Viruslast abzufallen und erreichten nach 4 Wochen Werte um die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml (Abb. 17). Signifikante Unterschiede zwischen zeitlichem Absinken der Viruslast und CDC-Stadien wurden nicht gefunden.

Der immunologische Therapieerfolg, charakterisiert durch einen Anstieg von CD4-Zellen, wurde ebenfalls nach CDC-Stadien getrennt im Verlauf dargestellt. Unterschiede in der Höhe der CD4-Zellzahlen zur Baseline blieben im Verlauf bestehen (Abb. 18). Therapienaive Patienten in den CDC-Stadien A1 und B1 begannen eine ART im Mittel mit >500 CD4-Zellen/ μ l. Bei Patienten im CDC-Stadium A3 lagen die CD4-Zellen $<200/\mu$ l und im CDC-Stadium B3 und C3 $<70/\mu$ l. Erfolgreiche Anstiege der CD4-Zellen auf $>200/\mu$ l im CDC-Stadium B3 und $>300/\mu$ l im C3-Stadium bei zuvor stark immunsupprimierten Patienten konnten im Verlauf über 96 Wochen beobachtet werden. Auch im CDC-Stadium A2, das mit 17 Patienten die größte Gruppe bildete, konnten mittlere CD4-Anstiege um 120 CD4-Zellen/ μ l festgestellt werden. Bemerkenswert ist, dass trotz heterogener Verteilung der CDC-Stadien und signifikant unterschiedlicher Baseline-Charakteristika zwischen den Therapiegruppen eine maximale Suppression der Viruslast sowie ein Anstieg der CD4-Zellen in allen drei Regimen unabhängig des Krankheitsstadiums beobachtet werden konnte.

Diskutiert werden soll die Frage, in wie weit ein späterer Therapiebeginn mit hoher Viruslast und niedrigen CD4-Zellzahlen einen virologischen Therapieerfolg gefährdet bzw. ein Therapieversagen begünstigen kann. Trotz teilweise sehr hoher HIV-RNA >100000 Kopien/ml zur Baseline und 13 Patienten im AIDS-definierenden CDC-Stadium C3 konnte die Viruslast bei 58 der 60 Patienten nach 36 Wochen auf Werte um die Nachweisgrenze gesenkt werden (Tab. 12). Weitere Daten werden beim Vergleich in den drei Therapiegruppen besprochen.

In mehreren Kohorten-Studien wurde gezeigt, dass ein virologischer Therapieerfolg durch niedrige CD4-Zellzahlen und hohe Viruslast gefährdet ist [178, 179]. Allerdings wurden teilweise NRTI-vorbehandelte Patienten in die Untersu-

chungen integriert. Studien, die zwischen vorbehandelten und therapie-naiven Patienten differenzierten, kamen zu weniger eindeutigen Ergebnissen.

Philips et al. konnten bei 3430 therapienaiven Patienten keinen Zusammenhang zwischen niedrigeren CD4-Zellzahlen oder hoher Viruslast und einem virologischen Therapieversagen erkennen. Für Viruslasten >100000 Kopien/ml zur Baseline wurde ein langsamerer Verlauf bis zur viralen Suppression beschrieben [180]. Damit lassen sich die Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung mit Daten in der Literatur belegen.

Vor allem NRTI-vorbehandelte Patienten und eine schwierig zu erfassende mangelhafte Therapieadhärenz stellen Risikofaktoren für ein virologisches Therapieversagen dar [178, 181]. Neben der CD4-Zellzahl zu Therapiebeginn scheinen auch Patientenalter und Thymusgröße den absoluten Anstieg der CD4-Zellen und damit den immunologischen Therapieerfolg zu beeinflussen [182]. Insgesamt bleibt das Niveau im Langzeitverlauf bei niedriger CD4-Zellzahl zur Baseline kontinuierlich vermindert im Vergleich zu höheren Ausgangswerten. Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich der unterschiedlichen CDC-Stadien und im Verlauf über 96 Wochen bestätigt werden (Abb. 18).

5.5.2 Effektivität in den Therapiegruppen und in der Literatur

NRTI-Sparing könnte eine Alternative in der Primärtherapie darstellen, um Nebenwirkungen unter NRTI zu reduzieren, NRTI-Resistenzen zu vermeiden und um bei Therapieversagen auf NRTI zurückgreifen zu können. Allerdings hängt der Erfolg in erster Linie von der Effektivität, der Immunrestitution und dem Nebenwirkungsprofil des NRTI-freien Regimes ab.

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine hocheffektive Suppression der Viruslast in allen drei Gruppen in Form einer biphasischen Kinetik beobachtet werden (Abb. 19).

Überzeugende Ergebnisse zeigten sich dabei in der NRTI-freien Gruppe 3. Die Viruslast aller Patienten konnte nach 24 Wochen auf <200 Kopien/ml und für 89% auf <100 Kopien/ml gesenkt werden (Tab. 11). Bereits nach 12 Wochen

war durch den Abfall der Viruslast auf <100 Kopien/ml bei 74% der Patienten ein deutlicher virologischer Therapieerfolg erkennbar. Ebenso effektiv wirkte eine Kombination bestehend aus NRTI und NNRTI in Gruppe 2. Eine Suppression unter die HIV-Nachweisgrenze von ≤ 50 Kopien/ml nach 24 Wochen wurde sogar bei 83% der Patienten beobachtet. Die Viruslast von 87% der Patienten in Gruppe 1, behandelt mit NRTI und PI, konnte für den gleichen Zeitraum auf <200 Kopien/ml gesenkt werden. Der Abfall der Viruslast unter die geforderte Nachweisgrenze von ≤ 50 Kopien/ml verlief langsamer in den Gruppen 1 und 3, die deutlich immunsupprimierte Patienten mit Viruslasten >100000 Kopien/ml enthielten. Diese Beobachtung bestätigt die Ergebnisse von Rizzardì et al. [183].

Nach 36 Wochen wurden im NRTI-freien Regime bei 63% der Patienten Viruslasten ≤ 50 Kopien/ml gemessen, verglichen mit 78% in Gruppe 1 und 89% in Gruppe 2. Alle übrigen Patienten in Gruppe 3 wiesen Viruslasten zwischen 50 und 100 Kopien/ml auf. Es ist nicht belegt, dass beispielsweise 70 Kopien/ml als ein geringerer virologischer Therapieerfolg zu werten ist als 40 Kopien/ml, zumal Messunsicherheiten berücksichtigt werden müssen [119]. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen wurden einmalig in Woche 60 gemessen: Während die Viruslast bei allen Patienten in Gruppe 3 und bei 94% der Gruppe 2 auf ≤ 50 Kopien/ml gesenkt werden konnte, war dies nur bei 76% der Patienten in Gruppe 1 möglich (Tab. 11).

In allen drei Therapiegruppen zeigte sich ein biphasischer Anstieg der CD4-Zellen. Über den Verlauf von 96 Wochen konnten in Gruppe 1 und 2 mittlere Anstiege der CD4-Zellzahl um $>200/\mu\text{l}$, im NRTI-freien Regime sogar um $>300/\mu\text{l}$ beobachtet werden. Dieses Ergebnis bestätigt, dass eine effektive und kontinuierliche Immunrekonstitution bei therapienaiven Patienten durch NRTI-Sparing möglich ist.

In Gruppe 1 beendeten 21 (91%) von 23 Patienten und in Gruppe 2 17 (94%) von 18 Patienten den Beobachtungszeitraum. Im NRTI-Sparing-Regime konnten 15 (78%) von 19 Patienten über die gesamte Zeit beobachtet werden: Drei Patienten wechselten auf eigenen Wunsch trotz maximal supprimierter Viruslast

in eine Therapiepause. Bei einem vierten Patienten wurde die Therapie auf ein NRTI-haltiges Regime umgestellt.

Im Gegensatz zu den Gruppen 1 und 2 zeigten alle verbliebenen Patienten, die NRTI-frei behandelt wurden, zum Zeitpunkt Woche 96 eine vollständig supprimierte Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Wirksamkeit von NRTI-Sparing in der Literatur gegeben werden. Dabei werden für die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung numerische Daten verwendet:

In der 006-Studie verglichen Staszewski et al. 1999 erstmals bei 450 weitgehend therapienaiven Patienten neben zwei NRTI-haltigen Regimen einen dritten NRTI-freien Arm bestehend aus Efavirenz und Indinavir. Die NRTI Zidovudin und Lamivudin wurden jeweils mit dem PI Indinavir oder dem NNRTI Efavirenz kombiniert [130]. Eine signifikant effektivere Suppression der Viruslast nach 48 Wochen unter 400 Kopien/ml zeigte sich bei 70% der Patienten in der EFV-basierten Gruppe im Gegensatz zu 48% im Indinavir-Arm und 53% im NRTI-freien Regime. Der mediane CD4-Anstieg betrug nach 48 Wochen in der IDV-, EFV- und NRTI-freien Gruppe 185, 201 und 180 CD4-Zellen/ μ l, verglichen mit 215, 143 und 234 CD4-Zellen/ μ l in den Gruppen 1, 2 und 3 der vorliegenden Untersuchung.

Allavena et al. untersuchten in der BIKS-Studie die Kombination aus EFV und LPV [140]. Von 86 integrierten Patienten waren 65 nicht antiretroviral vorbehandelt und 21 Patienten waren NNRTI-naiv. Im Mittel lag die CD4-Zellzahl zu Therapiebeginn bei 311/ μ l. Nach 24 Wochen wurden bei 78% der Patienten Viruslasten <400 Kopien/ml gemessen und nach 48 Wochen bei 73%. Eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze von <50 Kopien/ml erreichten 69% der Patienten nach 24 und 48 Wochen.

Mit ähnlicher Effektivität wurden in der BMS-121-Studie 61 therapienaive Patienten mit einer Kombination aus EFV und ATV/r behandelt und in zwei Kollektiven mit unterschiedlicher ATV/r-Dosierung randomisiert über 48 Wochen beobachtet [184]. In der Intention-to-treat-Analyse erreichten 75% der Patienten, die mit ATV/r 300/100 mg sid behandelt wurden und 67% der Patienten im

ATV/r-Arm mit 400/100 mg sid Viruslasten <400 Kopien/ml. Eine Suppression der Viruslast auf <50 Kopien/ml konnte bei 63 bzw. 61% der Patienten beobachtet werden. Eine deutliche Immunrekonstitution zeigte sich in beiden Therapiearmen mit einem Anstieg der CD4-Zellzahl um 271 im niedrig und um 250/ μ l im höher dosierten ATV/r-Arm.

Im Vergleich zur 006-Studie schienen PI wie LPV oder ATV in einer Kombination mit EFV wirksamer zu sein als IDV.

Duvivier et al. verglichen 117 Patienten in drei Kollektiven, wobei 60 Patienten in zwei Kollektiven entweder eine Kombination aus NRTI und PI oder NRTI und NNRTI erhielten und 57 Patienten NRTI-frei mit EFV oder NVP und jeweils LPV/r oder IDV/r behandelt wurden [141]. Eine Suppression der Viruslast <50 Kopien/ml erreichten nur 60% der NRTI-frei behandelten Patienten nach 24 und 67% nach 48 Wochen, verglichen mit 76 und 83% im PI-Arm und 89 und 82% im NNRTI-Arm. Allerdings wurden 8 Therapiewechsel im NRTI-freien Arm als Therapieversagen gewertet. Die deutlichen Unterschiede der Ergebnisse zur im Folgenden diskutierten ACTG 5142-Studie lassen sich damit aber nicht erklären.

ACTG 5142 gehört zu den wichtigsten Untersuchungen der letzten Jahre, die PI und NNRTI bezüglich ihrer Effektivität in der Primärtherapie der HIV-Infektion verglichen [132]. Riddler et al. untersuchten in der dreiarmligen randomisierten Studie 753 therapienaive Patienten, die mit einer Medikamentenkombination aus EFV oder LPV/r und jeweils zwei NRTI oder in einem NRTI-Sparing-Regime mit EFV und LPV/r behandelt wurden.

Ein virologisches Versagen trat bei 60 von 250 Patienten (24%) in der EFV-Gruppe, bei 94 von 253 Patienten (37%) in der LPV/r-Gruppe und bei 73 von 250 (29%) im NRTI-Sparing-Regime auf. Überraschenderweise war die Zeit bis zu einem virologischen Versagen signifikant länger in der EFV- als in der LPV/r-Gruppe. Dies zeigte sich besonders bei Patienten mit Viruslasten ≥ 100000 Kopien/ml. Für Patienten mit <100000 Kopien/ml trat ein virologisches Versagen in der NRTI-Sparing-Gruppe zu einem späteren Zeitpunkt auf als in der LPV/r-Gruppe. Unterschiede zwischen EFV- und NRTI-Sparing-Gruppe bzw. LPV/r-

und NRTI-Sparing-Gruppe waren nicht signifikant. Ein Therapieversagen wurde bei 38% in der EFV-Gruppe, bei 50% in der LPV/r- und bei 43% in der NRTI-freien Gruppe beobachtet.

Die Überlegenheit eines auf EFV-basierten Regimes zeigte sich auch in der vollständigen Suppression der Viruslast <50 Kopien/ml nach 96 Wochen: Mit 89% war der Anteil an Patienten in der EFV-Gruppe signifikant größer als in einem auf LPV/r-basierten Regime mit 77%. Patienten, die NRTI-frei behandelt wurden, lagen mit 83% zwischen den beiden Kollektiven und zeigten im Vergleich zu anderen NRTI-Sparing-Studien die wirksamste Suppression der Viruslast und höchste Effektivität einer ART aus EFV und LPV/r.

Die Immunrekonstitution war nach 96 Wochen allerdings in der auf LPV/r-basierten Therapie mit einem medianen Anstieg von 287 CD4-Zellen/ μ l im Vergleich zur Baseline signifikant höher als in der EFV-Gruppe mit 230 CD4-Zellen/ μ l. Der Anstieg der medianen CD4-Zellzahl im NRTI-Sparing-Regime betrug 273/ μ l.

Die Anzahl der Patienten mit virologischen Therapieversagen und einer oder mehrerer Resistenzen war in der NRTI-Sparing-Gruppe mit 39 (16%) Patienten höher als in der LPV/r- und EFV-Gruppe mit 16 (6%) bzw. 22 (9%) Patienten. Mutationen, die mit einer Resistenz gegen NNRTI assoziiert waren, kamen mit 66% häufiger im NRTI-Sparing-Regime als mit 43% in der EFV-Gruppe vor. Bei der relativ häufig auftretenden Mutation K103N, die zu 71% im NRTI-Sparing-Regime zu beobachten war, reicht eine Punktmutation aus, um eine 20 bis 50-fach verstärkte Resistenz gegen die gesamte Klasse der NNRTI zu bewirken [119, 185]. Eine mögliche Erklärung für vermehrte Resistenzen unter NRTI-Sparing könnten die langen Halbwertszeiten bei dem Abbau von EFV bzw. die kurze Halbwertszeiten von LPV/r darstellen [186]. Hypothetisch könnten bei vergessener Einnahme von LPV/r Perioden mit therapeutischen Plasmaspiegeln für EFV und subtherapeutischen Spiegeln für LPV/r entstehen. Die Folge wären sich rasch entwickelnde Resistenzen gegenüber NNRTI.

Hingewiesen werden soll auch auf die mit Lamivudin assoziierte Mutation M184V, die bei Patienten mit virologischen Therapieversagen in der EFV- und LPV/r-Gruppe zu jeweils 17% beobachtet wurde.

5.6 Langfristige NRTI-Sparing-Einflüsse auf Laborparameter

5.6.1 Parameter des Fettstoffwechsels und Nebenwirkungen

Für Cholesterin bestanden in der vorliegenden Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen den drei Therapiegruppen sowie kontinuierliche Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 (Abb. 21, Tab. 12). In Gruppe 1 wurde ein medianer Anstieg von 45 mg/dl, in Gruppe 2 von 25 mg/dl und in Gruppe 3 von 94 mg/dl über 96 Wochen gemessen.

Ansteigende Verläufe für HDL wurden in den Gruppen 2 und 3 beobachtet. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen 1 und 2 sowie zwischen Gruppe 1 und 3 (Abb. 22, Tab. 12). Dabei kam es im NRTI-Sparing-Regime zu einem medianen Anstieg des HDL um 24 mg/dl auf 58 mg/dl.

Höchste Werte im NRTI-freien Regime zeigten sich auch im Verlauf von LDL-Cholesterin und Triglyceriden (Abb. 23, 24, Tab. 12). Während der paarweise Vergleich zwischen den Therapiegruppen für Cholesterin nicht signifikant war, wurden für Triglyceride signifikante unterschiedliche Gruppenabstände sowie signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 2 und 3 gemessen. Die gemittelten Triglyceride der Patienten im NRTI-freien Kollektiv waren zur Baseline bereits >20 mg/dl erhöht verglichen mit Gruppe 1 und 2.

Klinische Auswirkungen oder Gründe für Therapieumstellungen aufgrund der erhöhten Lipidparameter wurden während der Beobachtungszeit von 96 Wochen bei keinem Patienten beobachtet.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Harris et al., die in einer randomisierten Studie 78 therapienaive Patienten in zwei NRTI-basierte Regime und ein NRTI-freies Regime, welches sich aus NVP und LPV/r zusammensetzte, unterteilten [139]. Nach 24 Therapiewochen zeigte sich ein medianer Anstieg von Cholesterin um 1,5 mmol/l im NRTI-Sparing-Regime und um 1,3 mmol/l im PI-basierten

Regime. In der NVP/LPV/r-Gruppe wurden zum Zeitpunkt Woche 12 und 24 bei 73% der Patienten Cholesterinwerte $>5,2$ mmol/l ermittelt, verglichen mit 39% in der PI-basierten und 23% in der NNRTI-basierten Gruppe. Für Triglyceride wurde ebenfalls ein Anstieg um 1,1 und um 0,9 mmol/l in der NRTI-freien bzw. PI-haltigen Gruppe gemessen. Unterschiede für HDL und LDL wurden nicht beobachtet.

Dass Hyperlipidämien mit erhöhter Inzidenz von bis zu 70% bei Patienten auftreten, die geboosterte PI in ihrem Behandlungsregime beinhalten und damit nicht zuletzt das Auftreten kardiovaskulärer Risikoereignisse beeinflussen können, ist in der Literatur vielfach beschrieben [77, 85, 173, 187, 188, 189, 190]. Montes et al. nannten das individuelle Lipidprofil des HIV-infizierten Patienten zur Baseline als größtes Risiko für das Entstehen von Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie im Verlauf einer LPV/r-haltigen Therapie [189].

Hypercholesterinämien mit einer Erhöhung des Gesamtcholesterins um etwa ein Drittel und Hypertriglyceridämien mit einem Anstieg um 48 bis 63% im Vergleich zur Baseline wurden auch unter EFV/ATV/r-Kombinationen bei 61 Patienten nach 48 Wochen gemessen [184]. Für LDL wurde ein Anstieg zwischen 11 und 13%, für HDL ein Anstieg zwischen 45 und 54% beobachtet. In der vorliegenden Untersuchung betrug der Anstieg im NRTI-freien Regime für das kardioprotektive HDL sogar 81%.

Ebenfalls erhöhte Lipidprofile bei Patienten, deren antiretrovirale Therapie PI beinhaltete, wurden bei Duvivier et al. nach 48 Wochen beobachtet. Signifikante Unterschiede zwischen der NNRTI/PI- und NNRTI/NRTI-Gruppe zeigten sich dabei für Gesamtcholesterin, LDL und Triglyceride [141].

In ACTG 5142 wurden erhöhte Triglyceridwerte von >750 mg/dl bei 34 (14%) Patienten im NRTI-Sparing-Arm, bei 16 (6%) Patienten im LPV/r-Arm und bei 6 (2%) Patienten im EFV-Arm festgestellt [132]. Überraschenderweise wurden für Cholesterinwerte keine Unterschiede zwischen der EFV- und LPV/r-Gruppe beobachtet: Bis zum Zeitpunkt Woche 96 betrug der mediane Anstieg für Cholesterin im Vergleich zur Baseline im NRTI-Sparing-Arm 57, im EFV-Arm 33 und im LPV/r-Arm 32 mg/dl. Als Folge wurden vermehrt lipidsenkende Begleit-

medikationen im NRTI-Sparing-Arm verabreicht. Dem gegenüber steht die Beobachtung, dass NRTI-frei behandelte Patienten (9%) seltener eine Lipomatropie entwickelten als Patienten in der EVF- (31%) und LPV/r-Gruppe (18%) [133].

Die pathogenetischen Ursachen für die Entwicklung von Dyslipidämien unter einer NNRTI/PI-Kombination sowie die Frage, warum sich diese sogar ausgeprägter darstellen können als unter einer NRTI/PI-haltigen Therapie, sind nur unzureichend geklärt. Vermutet werden multifaktorielle Ursachen, die zwischen den einzelnen PI mit unterschiedlich ausgeprägter Induktion für Hypertriglyceridämien und Hypercholesterinämien variieren. Interaktionen zwischen PI und dem Sterol regulatory element-binding protein-1c in Leberzellen und Adipozyten könnten dabei eine Rolle spielen [191].

Insgesamt scheint Ritonavir die Bildung von Triglyceriden in der Leber am stärksten zu stimulieren wohingegen sich beispielsweise Atazanavir günstig auf Lipidprofile auswirkt und diese nach Umstellung von einem anderem PI sogar bessert [192, 193, 194, 195, 196].

Der protektive Einfluss von HDL scheint durch NNRTI verstärkt zu werden. Van der Valk et al. beobachteten einen Anstieg von HDL um 49% bei Patienten, die mit einer NVP-basierten ART behandelt wurden [197]. Dass auch unter NNRTI-haltiger Therapie, insbesondere unter EFV, Hypertriglyceridämien und Hypercholesterinämien auftreten, ist in der Literatur wiederholt beschrieben worden [188, 198].

5.6.2 Hepatologische Parameter und Nebenwirkungen

Bei der Beurteilung der hepatologischen Laborparameter soll auf eine Umstellung des Tests zur Bestimmung von GPT, GOT und GGT im Zentrallabor der Universität Würzburg hingewiesen werden. Vor dem 31.03.2003 umfasste der Normbereich für Männer Werte der GPT bis 22 U/l, der GOT bis 18 U/l und der GGT bis 28 U/l. Ab dem 01.04.2003 wurden eine GPT bis 50 U/l, eine GOT bis 50 U/l und eine GGT bis 60 U/l als Normwerte bezeichnet. In Gruppe 1 waren teilweise acht, in Gruppe 2 sechs und im NRTI-freien Kollektiv zwei Patienten

von der Umstellung betroffen. Die Therapie der übrigen Patienten wurde nach der Test-Umstellung begonnen.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich im Verlauf von GPT, GOT und GGT in den einzelnen Therapiegruppen durchgehend signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen 1 und 3, die kontinuierlich bestanden (Abb. 25-27, Tab. 13). Trotz signifikanter Gruppenabstände im Verlauf der GPT und höchsten Mittelwerten in der NRTI-freien Gruppe wurden über 96 Wochen nur geringe Anstiege der Transaminase in den einzelnen Gruppen gegenüber den Ausgangswerten beobachtet. Die hohen Schwankungen in Gruppe 2 während der Baseline lassen sich durch die akute Hepatitis-B-Infektion eines Patienten erklären. Auch für GOT und GGT bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, die am deutlichsten zwischen Gruppe 1 und 3 zu erkennen waren. Die Mittelwerte der GGT im NRTI-Sparing-Regime lagen über der oberen Grenze des Referenzbereichs von 60 U/l ohne jedoch klinische Relevanz zu haben.

Auffällig war, dass die GGT in Gruppe 3 in den ersten 4 Wochen auf mehr als das Doppelte des Baselinewertes anstieg und sich im weiteren Verlauf nur noch leicht erhöhte. Zu erklären wäre diese akute therapieinduzierte Nebenwirkung mit der Einnahme von Nevirapin als zugehörigem NNRTI bei 11 von 19 Patienten. Ein Anstieg der Leberfermente während der ersten 12 Therapiewochen kann eine Nebenwirkung unter NVP-haltiger Therapie darstellen [199, 200]. Eine Vielzahl anderer Ursachen kann bei antiretroviral behandelten Patienten zu erhöhten Leberwerten führen [201]. Bei therapienaiven Patienten ist das Risiko NVP-induzierter Hepatotoxizität zusätzlich erhöht [202].

Ob weibliches Geschlecht und CD4-Zellzahlen von $>250/\mu\text{l}$ bei Männern und $>400/\mu\text{l}$ bei Frauen relevante Risikofaktoren für das Auftreten von NVP-assoziiierter Hepatotoxizität darstellen, wie in früheren Studien vermutet, ist nach neueren Erkenntnissen zumindest fraglich [203, 204, 205, 206, 207].

Nevirapin wirkt als Enzyminduktor und könnte somit das Niveau des Enzyms GGT, welches einen sensitiven Parameter für eine Leberzellschädigung darstellt, anheben. Almond et al. beschrieben darüber hinaus bei 85 Patienten

einen Zusammenhang zwischen signifikant erhöhten NVP-Plasmaspiegeln bei GGT-Werten >40 U/l sowie bei Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion [208]. In einer weiteren Studie, die Hepatotoxizität durch Nevirapin an 610 teils therapienaiven Patienten untersuchte, stellte eine mehr als 3-fach erhöhte GGT bei 29% der Patienten die häufigste Nebenwirkung dar [60]. Bei 11% der Patienten wurden Anstiege der GPT und bei 7% Anstiege der GOT beobachtet.

Zu ähnlichen Ergebnissen mit erhöhten Leberfermenten im NRTI-freien Regime kamen auch Studien, die NRTI-Sparing mit klassischen NRTI-haltigen Therapien verglichen. Allerdings fand sich in der Literatur kein Vergleich mit einem in der Primärtherapie verwendeten und auf NVP-basierten NRTI-freien Kollektiv. Zu EFV-basierten Kollektiven lagen nur vereinzelt Daten vor: In ACTG 5142 zeigten sich 5-fach erhöhte Werte für GPT oder GOT bei 8% der Patienten im NRTI-Sparing-Regime, im Gegensatz zu 6% in der LPV/r-basierten- bzw. 4% in der EFV-basierten Gruppe [132]. Ward et al. konnten bei Patienten, die mit einer Kombination aus Efavirenz und Atazanavir behandelt wurden, eine Erhöhung (Grad 3 – 4) der GPT bei 7 - 10% und der GOT bei 3 - 7% der Patienten messen [184].

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich bei 37 überwiegend asymptomatischen Patienten ein leichter Anstieg der GOT und ein deutlicher Anstieg der GGT unter EFV- oder NVP-haltiger Therapie in den Gruppen 2 und 3 (Abb. 26, 27). Diese Ergebnisse entsprechen der Literatur [209]. Zusätzlich wurde bei einer Patientin in Gruppe 2 ein Nevirapin-induzierter Rash in der vierten Therapiewoche diagnostiziert, der mit 10- bis 15-fach erhöhten Leberfermenten einherging. Es erfolgte eine Umstellung auf EFV. Therapieabbrüche aufgrund von Hepatotoxizität wurden nicht beobachtet.

Eine Limitation der vorliegenden Untersuchung könnte sein, dass keine getrennte Betrachtung von GPT, GOT und GGT für Patienten mit bzw. ohne Hepatitis-Koinfektion erfolgte. Aufgrund der geringen Patientenzahl und vor allem aufgrund fehlender Daten in der NRTI-freien Gruppe 3 konnte dieser Vergleich nicht dargestellt werden.

In wie weit eine Hepatitis-Koinfektion die Hepatotoxizität während der ART beeinflusst und verstärkt, ist in der Literatur uneinheitlich beschrieben. Nunez et al. verglichen 222 Patienten in zwei NRTI-haltigen und einem NRTI-freien Kollektiv bezüglich hepatotoxischer Nebenwirkungen und Risikofaktoren. In allen drei Regimen wurden etwa bei 10% der Patienten mehr als 3,5-fach erhöhte Transaminasen gemessen und in absteigender Reihenfolge Alkoholabusus, Hepatitis-C-Koinfektion und zunehmendes Alter als Risikofaktoren identifiziert [210].

Gonzalez et al. beschrieben in ihrer 70 Patienten umfassenden Studie erhöhte NVP-Plasmaspiegel und Hepatitis-C-Koinfektion als unabhängig assoziierte Risikofaktoren einer Hepatotoxizität [211].

Im Gegensatz dazu zeigten sich in einer Studie an 272 überwiegend männlichen Patienten zwischen drei NNRTI und einer Grad 3-4 - Erhöhung von GOT und GPT keine signifikanten Unterschiede. Ebenso wenig ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen GOT- und GPT-Anstieg und einer Hepatitis-Koinfektion darstellen [212].

Bei Sulkowski et al. lagen bei 84% der Patienten mit einer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Konfektion keine Anzeichen deutlicher Leberwerterhöhungen vor. Erhebliche Hepatotoxizität korrelierte mit einer NVP-haltigen Therapie und einer Kombination, die zusätzlich PI enthielt [213].

Eine während der ART auftretende Hepatotoxizität kann neben obengenannten Risikofaktoren weitere multifaktorielle Gründe haben wie opportunistische Erkrankungen und Drogenabusus oder mitochondriale Toxizität, Lipodystrophie und Steatohepatitis als NRTI-Langzeitnebenwirkungen [214]. Zu überraschenden Ergebnisse kamen Berenguer et al., die eine Reduktion der Progression einer Leberfibrose unter NVP, nicht jedoch unter EFV oder PI beschrieben [215].

Trotzdem sollte bei chronischen Hepatitiden ein Verzicht auf Nevirapin und PI wie Atazanavir, Indinavir und Tipranavir erwogen werden, um schwerwiegende hepatische Komplikationen unter einer ART zu reduzieren. In den ersten Therapiewochen können engmaschige Laborkontrollen, Dosisanpassung und

Plasmaspiegelbestimmung dazu beitragen, Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und ein Substanzversagen zu vermeiden.

5.6.3 Hämatologische Veränderungen

Anämien multifaktorieller Genese sind im Verlauf der HIV-Infektion eine häufige Komplikation [216, 217] mit unterschiedlicher Inzidenz für Geschlecht und weitere demographische Eigenschaften sowie für die Progression der Erkrankung [218, 219]. Vor Beginn einer antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Patienten ohne bzw. mit AIDS-definierenden Erkrankungen variiert die Anämieprävalenz zwischen 15% und 58%. Ein zunehmender Schweregrad der Anämie korreliert mit einem rascheren Fortschreiten der Erkrankung und steigender Mortalität. Damit stellt die Anämie einen weiteren prognostischen Faktor neben CD4-Zellzahl und Viruslast dar [217, 218, 219].

In der vorliegenden Untersuchung bestanden zwischen den drei Therapiegruppen im Verlauf keine signifikanten Unterschiede der Hämoglobinwerte über 96 Wochen. Allerdings wurden bei Frauen durchgehend signifikant niedrigere Hämoglobinwerte gemessen als bei Männern. In allen Kollektiven konnte innerhalb der ersten 4 bis 12 Wochen ein primärer Abfall von Hämoglobin beobachtet werden. Im weiteren Therapieverlauf kam es zu einem Anstieg in allen Gruppen mit höheren Hämoglobinwerten nach 96 Wochen verglichen mit der Baseline (Abb. 28). Dabei zeigte sich in Gruppe 1, in der zur Baseline die niedrigsten mittleren Hämoglobinwerte gemessen worden waren, über 96 Wochen der höchste gemittelte Anstieg um 1,44 g/dl.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei Moore et al., die den Hämoglobinverlauf von 905 Patienten untersuchten [220]. Bei 21% der 625 antiretroviral behandelten Patienten wurden zur Baseline Hb-Werte >14 g/dl gemessen. Innerhalb von einem Jahr waren es 42% bei einem medianen Hb-Anstieg von 1,1 g/dl. Unterschiede zwischen Patienten, deren Therapiekombination myelotoxisches Zidovudin [221] bzw. kein Zidovudin enthielt, waren nicht signifikant.

Semba et al. untersuchten in einer Studie 205 Patienten mit intravenösem Drogenabusus und einer Anämieprävalenz von 40% zur Baseline [222]. Während

bei 102 antiretroviral behandelten Patienten sogar ein mittlerer Hämoglobinstieg um 3,6 g/dl im Verlauf eines Jahres beobachtet wurde, zeigte sich gleichzeitig ein Hämoglobinabfall um 4,2 g/dl bei 103 Patienten, die keine antiretrovirale Therapie erhielten.

In der vorliegenden Untersuchung hatten 3 (25%) der insgesamt 12 Therapienumstellungen eine Zidovudin-induzierte Anämie als Ursache. Diese wurde bei zwei Patienten in Gruppe 1 nach 12 und 72 Wochen sowie bei einer Patientin in Gruppe 2 ebenfalls nach 12 Therapiewochen diagnostiziert. Nach Umstellung auf einen anderen NRTI kam es im Verlauf zu einer raschen Normalisierung der Hb-Werte.

Diese Beobachtung wird durch Richman et al. bestätigt, die in einer placebo-kontrollierten Studie mit 282 Patienten signifikant häufiger Anämien in der mit Zidovudin behandelten Therapiegruppe beschrieben [223]. Dabei wurden Hämoglobinwerte <7,5 g/dl bei fast einem Viertel der Patienten gemessen, verglichen mit 4% in der Placebogruppe. Wiederholt Erythrozytenkonzentrate benötigten 21% der AZT- und 4% der Placebo-behandelten Patienten. Patienten im AIDS-Stadium hatten ein zusätzlich erhöhtes Risiko für eine AZT-induzierte Anämie.

6 Zusammenfassung

Die Substanzklasse der Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) gehört seit Beginn der antiretroviralen Therapie zum Standard in der HIV-Therapie. Eine klassische HIV-Primärtherapie setzt sich aus einer Kombination von NRTI mit Protease-Inhibitoren (PI) oder Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) zusammen.

Vor allem aufgrund NRTI-assoziiierter Nebenwirkungen durch mitochondriale Toxizität wird die Option eines Verzichts auf NRTI (NRTI-Sparing) bei vorbehandelten Patienten und vereinzelt auch in der Primärtherapie untersucht.

In der vorliegenden Langzeitbeobachtung über 96 Wochen wurden drei Kollektive therapienaiver Patienten bezüglich Effektivität, Veränderungen von metabolischen und hämatologischen Laborparametern unter kontinuierlichem Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) zur Orientierung der individuellen Plasmaspiegel verglichen: Gruppe 1 setzte sich aus 23 NRTI/PI-behandelten- und Gruppe 2 aus 18 NRTI/NNRTI-behandelten Patienten zusammen. NRTI-frei mit einer Kombination aus NNRTI/PI wurden 19 Patienten in Gruppe 3 therapiert.

Insgesamt betrachtet zeigten die NNRTI Efavirenz (EFV) und Nevirapin (NVP) eine Tendenz zu geringeren Plasmaspiegelschwankungen als PI. Konstante und ausreichend effiziente Plasmakonzentrationen im therapeutischen Bereich wurden auch für den PI Lopinavir (LPV) gemessen. In Gruppe 3 erfolgte eine Dosisanpassung von LPV, um subtherapeutische Plasmaspiegel durch Medikamenteninteraktionen mit NNRTI zu vermeiden. Während innerhalb der Substanzklassen signifikante Unterschiede bestanden, wurden sowohl für absolute als auch relative Plasmaspiegel insgesamt und im Vergleich der Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen EFV, NVP und LPV beobachtet.

In allen Therapiegruppen bestätigte sich die Notwendigkeit von TDM als therapiebegleitende und -überwachende Routineuntersuchung, um subtherapeutische oder toxische Plasmakonzentrationen individuell angleichen zu können.

Trotz heterogener Verteilung der CDC-Stadien und signifikant unterschiedlicher Baseline-Charakteristika zwischen den Therapiegruppen konnte eine maximale Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze und ein Anstieg der CD4-Zellzahlen in allen drei Regimen unabhängig des Krankheitsstadiums beobachtet werden. Dass die Viruslast aller NRTI-frei behandelten Patienten nach 24 Wochen auf <200 Kopien/ml und für 89% auf <100 Kopien/ml gesenkt werden konnte und den Ergebnissen in Gruppe 2 entsprach, zeigt wie effektiv eine Kombination aus NNRTI/PI in der HIV-Primärtherapie eingesetzt werden kann.

In Gruppe 1 wurden 8, in Gruppe 2 und 3 jeweils 2 Therapieumstellungen aufgrund von Nebenwirkungen beobachtet. Gleichzeitig kam es bei jeweils einem Patienten in Gruppe 1 und 2 zu einem Therapieabbruch sowie bei 3 Patienten in Gruppe 3, die aus eigenem Wunsch in eine Therapiepause wechselten.

Während es bezüglich virologischem und immunologischem Therapieerfolg im Verlauf über 96 Wochen keinen Unterschied zwischen den Therapiegruppen gab, kam es im Vergleich der Laborparameter von Fett- und Leberstoffwechsel zu signifikanten Unterschieden: Deutliche Anstiege und höchste Werte für Cholesterin, LDL und Triglyceride wurden im NRTI-freien Kollektiv gemessen. Gleichzeitig zeigte sich ein ansteigender Verlauf des protektiven HDL bei NNRTI-haltiger Therapie. Signifikanzen stellten sich auch für die Leberparameter GPT, GOT und GGT zwischen den Gruppen 1 und 3 sowie 2 und 3 dar. Klinische Auswirkungen oder Therapieumstellungen aufgrund von Hyperlipidämien oder erhöhten Leberparametern wurden nicht beobachtet.

Im Verlauf der Hämoglobinwerte ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Therapiegruppen bestätigen. Einem primären Abfall des Hämoglobins folgte ein Anstieg mit höheren Hämoglobinwerten nach 96 Wochen verglichen mit der Baseline. Bei drei Patienten konnte eine Zidovudin-induzierte Anämie als Ursache eines Therapiewechsels ermittelt werden.

Ein NRTI-freies Therapieregime aus NNRTI/PI kann eine Option für eine effektive Langzeittherapie mit maximaler Virussuppression darstellen, scheint aber mit einem erhöhten Risiko für einen Anstieg von Fettstoff- und Leberparametern assoziiert zu sein.

7 Literaturverzeichnis

1. UNAIDS (2009). "2008 Report on the global AIDS epidemic." <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008>
2. Robert Koch Institut (2009). "Epidemiologisches Bulletin - HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland." May 25, 2009. No. 21.
3. Concorde: "MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee." (1994), *Lancet* 343(8902): 871-81.
4. Delta (1996). "Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee." *Lancet* 348(9023): 283-91.
5. Hammer, S. M., D. A. Katzenstein, et al. (1996). "A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team." *N Engl J Med* 335(15): 1081-90.
6. Cameron, D. W., M. Heath-Chiozzi, et al. (1996). "Prolongation of life and prevention of AIDS complications in advanced HIV immunodeficiency with Ritonavir: Update." 11th Int Conf AIDS, Vancouver, Canada. Jul 7-12: Amstract Mo. B. 411.
7. Cameron, D. W., M. Heath-Chiozzi, et al. (1998). "Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group." *Lancet* 351(9102): 543-9.
8. Palella, F. J., Jr., K. M. Delaney, et al. (1998). "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators." *N Engl J Med* 338(13): 853-60.

-
9. Mocroft, A., C. A. Sabin, et al. (1999). "Changing treatment patterns among patients with HIV: Royal Free Hospital 1987-97." *HIV Med* 1(1): 32-9.
 10. Markowitz, M., M. Saag, et al. (1995). "A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection." *N Engl J Med* 333(23): 1534-9.
 11. Hammer, S. M., K. E. Squires, et al. (1997). "A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team." *N Engl J Med* 337(11): 725-33.
 12. Arno, A., L. Ruiz, et al. (1998). "Impact on the immune system of undetectable plasma HIV-1 RNA for more than 2 years." *AIDS* 12(7): 697-704.
 13. Gulick, R. M., J. W. Mellors, et al. (1998). "Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up." *JAMA* 280(1): 35-41.
 14. Shafer, R. W., L. M. Smeaton, et al. (2003). "Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection." *N Engl J Med* 349(24): 2304-15.
 15. Mocroft, A., C. Katlama, et al. (2000). "AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study." *Lancet* 356(9226): 291-6.
 16. Mocroft, A., M. Youle, et al. (2001). "Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre." *AIDS* 15(2): 185-94.
 17. Deutsche AIDS-Hilfe e.V. (2009). "Liste der antiretroviralen Medikamente." http://www.hiv-wechselwirkungen.de/index_5140_de.html
 18. Raboud, J. M., J. S. Montaner, et al. (1998). "Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy." *AIDS* 12(13): 1619-24.

-
19. Kempf, D. J., R. A. Rode, et al. (1998). "The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir." *AIDS* 12(5): F9-14.
 20. Powderly, W. G., M. S. Saag, et al. (1999). "Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy." *AIDS* 13(14): 1873-80.
 21. Deeks, S. G. (2000). "Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies." *Clin Infect Dis* 30 Suppl 2: S177-84.
 22. Turner, B. J. (2002). "Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients." *J Infect Dis* 185 Suppl 2: S143-51.
 23. Department of Health and Human Service - DHHS (2008). "Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents." <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>
 24. Walmsley, S., B. Bernstein, et al. (2002). "Lopinavir-ritonavir versus zidovudine, zalcitabine, and zalcitabine plus didanosine for the initial treatment of HIV infection." *N Engl J Med* 346(26): 2039-46.
 25. Gulick, R. M., H. J. Ribaldo, et al. (2004). "Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection." *N Engl J Med* 350(18): 1850-61.
 26. MacArthur, R. D., R. M. Novak, et al. (2006). "A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial." *Lancet* 368(9553): 2125-35.
 27. Kakuda, T. N. (2000). "Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity." *Clin Ther* 22(6): 685-708.

-
28. Piliero, P. J. (2004). "Pharmacokinetic properties of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors." *J Acquir Immune Defic Syndr* 37 Suppl 1: S2-S12.
 29. Cameron, D. W., A. J. Japour, et al. (1999). "Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection." *AIDS* 13(2): 213-24.
 30. Deeks, S. G., M. Smith, et al. (1997). "HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians." *JAMA* 277(2): 145-53.
 31. Sommadossi, J. P. (1999). "HIV protease inhibitors: pharmacologic and metabolic distinctions." *AIDS* 13 Suppl 1: 29-40.
 32. Youle, M. (2007). "Acetyl-L-carnitine in HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy." *CNS Drugs* 21 Suppl 1: 25-30; Discussion 45-6.
 33. Moyle, G. J., A. Wildfire, et al. (2005). "Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection." *J Infect Dis* 191(6): 866-72.
 34. Brumme, Z. L., B. M. Henrick, et al. (2005). "Short communication. Association of the CCR5delta32 mutation with clinical response and >5-year survival following initiation of first triple antiretroviral regimen." *Antivir Ther* 10(7): 849-53.
 35. Kilby, J. M., J. P. Lalezari, et al. (2002). "The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults." *AIDS Res Hum Retroviruses* 18(10): 685-93.
 36. Lalezari, J. P., K. Henry, et al. (2003). "Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America." *N Engl J Med* 348(22): 2175-85.

-
37. Grinsztejn, B., B. Y. Nguyen, et al. (2007). "Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial." *Lancet* 369(9569): 1261-9.
 38. Ferrer, E., E. Consiglio, et al. (1999). "Analysis of the discontinuation of protease inhibitor therapy in routine clinical practice." *Scand J Infect Dis* 31(5): 495-9.
 39. d'Arminio Monforte, A., A. C. Lepri, et al. (2000). "Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients." *AIDS* 14(5): 499-507.
 40. O'Brien, M. E., R. A. Clark, et al. (2003). "Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort." *J Acquir Immune Defic Syndr* 34(4): 407-14.
 41. Jablonowski, H., K. Arasteh, et al. (1995). "A dose comparison study of didanosine in patients with very advanced HIV infection who are intolerant to or clinically deteriorate on zidovudine. German ddl Trial Group." *AIDS* 9(5): 463-9.
 42. Lewis, W. (2003). "Mitochondrial dysfunction and nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy: experimental clarifications and persistent clinical questions." *Antiviral Res* 58(3): 189-97.
 43. Walker, U. A., B. Setzer, et al. (2002). "Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors." *AIDS* 16(16): 2165-73.
 44. Birkus, G., M. J. Hitchcock, et al. (2002). "Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors." *Antimicrob Agents Chemother* 46(3): 716-23.

-
45. Walker, U. A., J. Bauerle, et al. (2004). "Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine, or zalcitabine." *Hepatology* 39(2): 311-7.
 46. Reiss, P., M. Casula, et al. (2004). "Greater and more rapid depletion of mitochondrial DNA in blood of patients treated with dual (zidovudine+didanosine or zidovudine+zalcitabine) vs. single (zidovudine) nucleoside reverse transcriptase inhibitors." *HIV Med* 5(1): 11-4.
 47. Dalakas, M. C., I. Illa, et al. (1990). "Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy." *N Engl J Med* 322(16): 1098-105.
 48. Arnaudo, E., M. Dalakas, et al. (1991). "Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy." *Lancet* 337(8740): 508-10.
 49. Barile, M., D. Valenti, et al. (1997). "3'-Azido-3'-deoxythymidine uptake into isolated rat liver mitochondria and impairment of ADP/ATP translocator." *Biochem Pharmacol* 53(7): 913-20.
 50. De la Asuncion, J. G., M. L. del Olmo, et al. (1999). "Zidovudine (AZT) causes an oxidation of mitochondrial DNA in mouse liver." *Hepatology* 29(3): 985-7.
 51. McKee, E. E., A. T. Bentley, et al. (2004). "Phosphorylation of thymidine and AZT in heart mitochondria: elucidation of a novel mechanism of AZT cardiotoxicity." *Cardiovasc Toxicol* 4(2): 155-67.
 52. Bonora, S., M. Boffito, et al. (2004). "Detection of stavudine concentrations in plasma of HIV-infected patients taking zidovudine." *AIDS* 18(3): 577-8.
 53. Pereira, L. F., M. B. Oliveira, et al. (1998). "Mitochondrial sensitivity to AZT." *Cell Biochem Funct* 16(3): 173-81.
 54. Manfredi, R., R. Motta, et al. (2002). "A prospective case-control survey of laboratory markers of skeletal muscle damage during HIV disease and antiretroviral therapy." *AIDS* 16(14): 1969-71.

-
55. Espinoza, L. R., J. L. Aguilar, et al. (1991). "Characteristics and pathogenesis of myositis in human immunodeficiency virus infection – distinction from azidothymidine-induced myopathy." *Rheum Dis Clin North Am* 17(1): 117-29.
 56. Dalakas, M. C. (1993). "Retroviruses and inflammatory myopathies in humans and primates." *Baillieres Clin Neurol* 2(3): 659-91.
 57. Montessori, V., M. Harris, et al. (2003). "Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors." *Semin Liver Dis* 23(2): 167-72.
 58. Bjornsson, E. and R. Olsson (2006). "Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database." *Dig Liver Dis* 38(1): 33-8.
 59. Stern, J. O., P. A. Robinson, et al. (2003). "A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 34 Suppl 1: S21-33.
 60. Martinez, E., J. L. Blanco, et al. (2001). "Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy." *AIDS* 15(10): 1261-8.
 61. Sanne, I., H. Mommeja-Marin, et al. (2005). "Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects." *J Infect Dis* 191(6): 825-9.
 62. Sulkowski, M. S., S. H. Mehta, et al. (2004). "Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir." *AIDS* 18(17): 2277-84.
 63. Chariot, P., I. Drogou, et al. (1999). "Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion." *J Hepatol* 30(1): 156-60.
 64. McGovern, B. H., J. S. Ditelberg, et al. (2006). "Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients." *Clin Infect Dis* 43(3): 365-72.

-
65. Bongiovanni, M. and F. Tordato (2007). "Steatohepatitis in HIV-infected subjects: pathogenesis, clinical impact and implications in clinical management." *Curr HIV Res* 5(5): 490-8.
 66. Lapadula, G., I. Izzo, et al. (2007). "Dideoxynucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors and drug-related hepatotoxicity: a case report." *J Med Case Reports* 1: 19.
 67. Wulff, E. A., A. K. Wang, et al. (2000). "HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment." *Drugs* 59(6): 1251-60.
 68. Youle, M. (2005). "HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy (ATN): a review of recent advances in pathophysiology and treatment." *Antivir Ther* 10 Suppl 2: M125-9.
 69. Moyle, G. J. and M. Sadler (1998). "Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management." *Drug Saf* 19(6): 481-94.
 70. Carr, A., A. Morey, et al. (2001). "Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidemia." *Lancet* 357(9266): 1412-4.
 71. Hocqueloux, L., C. Alberti, et al. (2003). "Prevalence, risk factors and outcome of hyperlactataemia in HIV-infected patients." *HIV Med* 4(1): 18-23.
 72. John, M., C. B. Moore, et al. (2001). "Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy." *AIDS* 15(6): 717-23.
 73. Lonergan, J. T., R. E. Barber, et al. (2003). "Safety and efficacy of switching to alternative nucleoside analogues following symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis." *AIDS* 17(17): 2495-9.
 74. Côté, H. C., Z. L. Brumme, et al. (2002). "Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients." *N Engl J Med* 346(11): 811-20.3

-
75. Butt, A. A. (2003). "Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy." *AIDS Read* 13(7): 344-8.
 76. Brinkman, K. (2001). "Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements." *AIDS* 15(6): 795-7.
 77. Carr, A., K. Samaras, et al. (1998). "A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors." *AIDS* 12(7): F51-8.
 78. Palella, F. J., Jr., S. R. Cole, et al. (2004). "Anthropometrics and examiner-reported body habitus abnormalities in the multicenter AIDS cohort study." *Clin Infect Dis* 38(6): 903-7.
 79. Brinkman, K., J. A. Smeitink, et al. (1999). "Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy." *Lancet* 354(9184): 1112-5.
 80. Nolan, D., M. John, et al. (2001). "Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis." *Antivir Ther* 6(3): 145-60.
 81. Mallon, P. W., J. Miller, et al. (2003). "Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy." *AIDS* 17(7): 971-9.
 82. De Luca, A., R. Murri, et al. (1998). "Buffalo hump" in HIV-1 infection." *Lancet* 352(9124): 320.
 83. Roth, V. R., S. Kravcik, et al. (1998). "Development of cervical fat pads following therapy with human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors." *Clin Infect Dis* 27(1): 65-7.
 84. Lo, J. C., K. Mulligan, et al. (1998). "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection." *Lancet* 351(9106): 867-70.

-
85. Tsiodras, S., C. Mantzoros, et al. (2000). "Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study." *Arch Intern Med* 160(13): 2050-6.
 86. Calza, L., R. Manfredi, et al. (2003). "Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy." *Int J Antimicrob Agents* 22(1): 54-9.
 87. Hengel, R. L., N. B. Watts, et al. (1997). "Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors." *Lancet* 350(9091): 1596.
 88. Bozzette, S. A., C. F. Ake, et al. (2003). "Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection." *N Engl J Med* 348(8): 702-10.
 89. Rickerts, V., H. Brodt, et al. (2000). "Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study." *Eur J Med Res* 5(8): 329-33.
 90. Sklar, P. and H. Masur (2003). "HIV infection and cardiovascular disease - is there really a link?" *N Engl J Med* 349(21): 2065-7.
 91. Shikuma, C. M., N. Hu, et al. (2001). "Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipodystrophy." *AIDS* 15(14): 1801-9.
 92. Nolan, D., E. Hammond, et al. (2003). "Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy." *AIDS* 17(9): 1329-38.
 93. van der Valk, M., M. Casula, et al. (2004). "Prevalence of lipodystrophy and mitochondrial DNA content of blood and subcutaneous fat in HIV-1-infected patients randomly allocated to zidovudine- or stavudine-based therapy." *Antivir Ther* 9(3): 385-93.
 94. Martin, A., D. E. Smith, et al. (2004). "Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study." *AIDS* 18(7): 1029-36.

-
95. McComsey, G. A., D. M. Paulsen, et al. (2005). "Improvements in lipotrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine." *AIDS* 19(1): 15-23.
 96. Carr, A. and M. Law (2003). "An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the lipodystrophy case definition score." *J Acquir Immune Defic Syndr* 33(5): 571-6.
 97. Fletcher, C. V., P. L. Anderson, et al. (2002). "Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection." *AIDS* 16(4): 551-60.
 98. Best, B. M., M. Goicoechea, et al. (2007). "A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naive and -experienced HIV-1-infected patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 46(4): 433-42.
 99. Duong, M., A. Golzi, et al. (2004). "Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice." *HIV Clin Trials* 5(4): 216-23.
 100. Fletcher, C. V., S. P. Kawle, et al. (2000). "Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationships in HIV-infected persons." *AIDS* 14(14): 2137-44.
 101. Hoetelmans, R. M., M. H. Reijers, et al. (1998). "The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy." *AIDS* 12(11): F111-5.
 102. Durant, J., P. Clevenbergh, et al. (2000). "Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study." *AIDS* 14(10): 1333-9.
 103. van Heeswijk, R. P., A. I. Veldkamp, et al. (2000). "The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals." *AIDS* 14(8): F77-82.

-
104. Veldkamp, A. I., G. J. Weverling, et al. (2001). "High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals." *AIDS* 15(9): 1089-95.
 105. Rakhmanina, N. Y., J. N. van den Anker, et al. (2004). "Therapeutic drug monitoring of antiretroviral therapy." *AIDS Patient Care STDS* 18(1): 7-14.
 106. Khoo, S. H., J. Lloyd, et al. (2006). "Pharmacologic optimization of protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (POPIN)--a randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring and adherence support." *J Acquir Immune Defic Syndr* 41(4): 461-7.
 107. Klinker, H. (2006): "Therapeutisches Drug Monitoring."
<http://www.hivinfo.de>
 108. Langmann, P., H. Klinker, et al. (1999). "High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of HIV-1 protease inhibitors indinavir, saquinavir and ritonavir in plasma of patients during highly active antiretroviral therapy." *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 735(1): 41-50.
 109. Langmann, P., D. Schirmer, et al. (2001). "High-performance liquid chromatographic method for the determination of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz in plasma of patients during highly active antiretroviral therapy." *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 755(1-2): 151-6.
 110. Marzolini, C., A. Telenti, et al. (2000). "Simultaneous determination of the HIV protease inhibitors indinavir, amprenavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir and the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz by high-performance liquid chromatography after solid-phase extraction." *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 740(1): 43-58.
 111. Langmann, P., D. Schirmer, et al. (2002). "Rapid determination of nevirapine in human plasma by gas chromatography." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 767(1): 69-74.

-
112. Clevenbergh, P., S. Mouly, et al. (2004). "Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: a clinician's point of view." *Curr HIV Res* 2(4): 309-21.
 113. Dieleman, J. P., I. C. Gyssens, et al. (1999). "Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients." *AIDS* 13(4): 473-8.
 114. Marzolini, C., G. Greub, et al. (2001). "Routine antiretroviral plasma levels of NNRTIs and PIs correlate with viral suppression and adverse effects." 8th Conf Retrovir Oppor Infect, Feb 4-8, Chicago: Abstract 735.
 115. Acosta, E. P. and J. G. Gerber (2002). "Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents." *AIDS Res Hum Retroviruses* 18(12): 825-34.
 116. Back, D., G. Gatti, et al. (2002). "Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions." *AIDS* 16 Suppl 1: S5-37.
 117. Richman, D. D., M. A. Fischl, et al. (1987). "The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial." *N Engl J Med* 317(4): 192-7.
 118. Moyle, G., W. Sawyer, et al. (2004). "Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies." *Clin Ther* 26(1): 92-7.
 119. Hoffmann, C., J. K. Rockstock, et al. (2008), *HIV.NET* 2008: 305-18.
 120. Joly, V. and P. Yeni (2005). "Nucleoside analogue-sparing strategy for the treatment of chronic HIV infection: potential interest and clinical experience." *Antivir Ther* 10(1): 29-40.
 121. Pulido, F., J. R. Arribas, et al. (2008). "Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV." *AIDS* 22(2): F1-9.

-
122. Delfraissy, J. F., P. Flandre, et al. (2008). "Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients." *AIDS* 22(3): 385-93.
123. Campo, R. E., B. A. Da Silva, et al. (2009). "Predictors of loss of virologic response in subjects who simplified to lopinavir/ritonavir monotherapy from lopinavir/ritonavir plus zidovudine/lamivudine." *AIDS Res Hum Retroviruses* 25(3): 269-75.
124. Lopez-Cortes, L. F., R. Ruiz-Valderas, et al. (2003). "Once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz: pharmacokinetics and efficacy in HIV-infected patients with prior antiretroviral therapy." *J Acquir Immune Defic Syndr* 32(2): 240-2.
125. Murphy E, Zhang J, Hafner R, et al (2006). "Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a nonthymidine analogue or nucleoside-sparing regimen in patients with peripheral lipoatrophy: 48-week final results of ACTG a5110, a prospective, randomized multicenter clinical trial." 13th CROI 2006, Denver: Abstract 755.
126. Tebas, P., J. Zhang, et al. (2009). "Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110." *J Antimicrob Chemother* 63(5): 998-1005.
127. Tebas, P., J. Zhang, et al. (2007). "Switching to a protease inhibitor-containing, nucleoside-sparing regimen (lopinavir/ritonavir plus efavirenz) increases limb fat but raises serum lipid levels: results of a prospective randomized trial (AIDS clinical trial group 5125s)." *J Acquir Immune Defic Syndr* 45(2): 193-200.
128. Valantin, M. A., E. Lanoy, et al. (2008). "Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipoatrophy: results from the 96-week randomized ANRS 108 NoNuke Trial." *HIV Med* 9(8): 625-35.

-
129. Fischl, M. A., A. C. Collier, et al. (2007). "Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen." *AIDS* 21(3): 325-33.
 130. Staszewski, S., J. Morales-Ramirez, et al. (1999). "Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team." *N Engl J Med* 341(25): 1865-73.
 131. Riddler S. A., R Haubrich, G. DiRienzo, et al. (2006). "A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection -- ACTG 5142." In: Program and abstracts of the 16th International AIDS Conference, Toronto, Canada, Aug 13-18: Abstract THLB0204.
 132. Riddler, S. A., R. Haubrich, et al. (2008). "Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection." *N Engl J Med* 358(20): 2095-106.
 133. Haubrich, R. H., S. A. Riddler, et al. (2009). "Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment." *AIDS* 23(9): 1109-18.
 134. Klinker, H., P. Langmann et al. (2003). "Drug monitoring in der HIV-Therapie." Jäger (Hrsg.): *AIDS und HIV-Infektion*; 41(II-5.3): 1-17.
 135. Langmann, P., M. Zilly, et al (2006). "Therapeutic drug monitoring: A tool to individualize Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV infected patients." *Curr Pharmaceut Anal*, 2006(2), 205-217.
 136. Bierman, W. F., M. A. van Agtmael, et al. (2009). "HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review." *AIDS* 23(3): 279-91.
 137. Garrett, N. J., N. Matin, et al. (2007). "Efficacy of boosted protease inhibitor monotherapy in patients with complex medical problems." *AIDS* 21(13): 1821-3.

-
138. Arribas, J. R., R. Delgado, et al. (2009). "Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis." *J Acquir Immune Defic Syndr* 51(2): 147-52.
139. Harris, M., C. Ochoa, et al. (2004). "NRTI Sparing trial: Metabolic effects of nevirapine (NVP) + lopinavir/ritonavir (LPV/r) vs zidovudine/lamivudine (AZT/3TC) + NVP vs AZT/3TC + LPV/r." *Antiviral Therapy* 2004 9(6): L59: Abstract 104.3.
140. Allavena, C., V. Ferre, et al. (2005). "Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1-infected patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(3): 300-6.
141. Duvivier, C., J. Ghosn, et al. (2008). "Initial therapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens is more effective than with regimens that spare them with no difference in short-term fat distribution: Hippocampe-ANRS 121 Trial." *J Antimicrob Chemother* 62(4): 797-808.
142. Kaplan, S. S. and C. B. Hicks (2005). "Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection." *Expert Opin Pharmacother* 6(9): 1573-85.
143. Stellbrink, H. J., D. A. Hawkins, et al. (2000). "Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients." *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
144. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. - DAIG (2008). "Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion." <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>
145. Lichtenstein, K., C. Armon, et al. (2006). "Early, uninterrupted ART is associated with improved outcomes and fewer toxicities in the HIV Outpatient Study (HOPS)." 13th CROI 2006, Denver: Abstract 769.

-
146. Kitahata, M. M., S. J. Gange, et al. (2009). "Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival." *N Engl J Med* 360(18): 1815-26.
147. Sterne, J. A., M. May, et al. (2009). "Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies." *Lancet* 373(9672): 1352-63.
148. Fätkenheuer, G. (2008): "START-Studie."
<http://www.hivandmore.de/archiv/2008-1/FoBiFaekStart.shtml>
149. Profit, L., V. A. Eagling, et al. (1999). "Modulation of P-glycoprotein function in human lymphocytes and Caco-2 cell monolayers by HIV-1 protease inhibitors." *AIDS* 13(13): 1623-7.
150. Kempf, D. J., K. C. Marsh, et al. (1997). "Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir." *Antimicrob Agents Chemother* 41(3): 654-60.
151. Sham, H. L., D. J. Kempf, et al. (1998). "ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease." *Antimicrob Agents Chemother* 42(12): 3218-24.
152. Bertz, R., W. Lam, et al (2000). "Assessment of the Pharmacokinetic Interaction between ABT-378/Ritonavir (ABT-378/r) and Efavirenz (EFV) in Healthy Volunteers and in HIV+ Subjects." Abstract 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada: 2000 September 17-20; 40: 14.
153. Hsu, A., J. Isaacson, et al. (2003). "Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus-infected patients." *Antimicrob Agents Chemother* 47(1): 350-9.
154. Barner, A. and M. Myers (1998). "Nevirapine and rashes." *Lancet* 351(9109): 1133.

-
155. Kappelhoff, B. S., K. M. Crommentuyn, et al. (2004). "Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs." *Clin Pharmacokinet* 43(13): 845-53.
156. Wateba, M. I., E. Billaud, et al. (2006). "Low initial trough plasma concentrations of lopinavir are associated with an impairment of virological response in an unselected cohort of HIV-1-infected patients." *HIV Med* 7(3): 197-9.
157. Gathe, J., B. da Silva, et al. (2008). "Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir tablets once daily vs twice daily, co-administered with tenofovir df + emtricitabine in ARV- naive HIV-1-infected subject." 15th CROI 2008, Boston: Abstract 775.
158. Leyh, M., S. Zipperich, et al. (2009). "Pharmacokinetics of lopinavir in the lpv/r-Meltrex formulation compared to the lpv/r-soft gelatine capsule in HIV infected patients." *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009(1): 697-702.
159. Le Tiec, C., A. Barrail, et al. (2005). "Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir." *Clin Pharmacokinet* 44(10): 1035-50.
160. O'Mara, E., S. Agarwala, et al. (2002). "Steady-State Pharmacokinetic Interaction Study of Atazanavir (ATV) with Efavirenz (EFV) and Ritonavir (RTV) in Healthy Subjects." 9th Conf Retrovir Oppor Infect, Feb 24-28, Seattle Wash.: Abstract 444-W.
161. Dickinson, L., S. Khoo, et al. (2008). "Differences in the pharmacokinetics of protease inhibitors between healthy volunteers and HIV-infected persons." *Curr Opin HIV AIDS* 3(3): 296-305.
162. Dickinson, L., M. Boffito, et al. (2009). "Population pharmacokinetics of ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients and healthy volunteers." *J Antimicrob Chemother* 63(6): 1233-43.

-
163. Fabbiani, M., S. Di Giambenedetto, et al. (2009). "Pharmacokinetic variability of antiretroviral drugs and correlation with virological outcome: 2 years of experience in routine clinical practice." *J Antimicrob Chemother* 64(1): 109-17.
 164. Csajka, C., C. Marzolini, et al. (2003). "Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection." *Clin Pharmacol Ther* 73(1): 20-30.
 165. Kappelhoff, B. S., F. van Leth, et al. (2005). "Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations?" *Antivir Ther* 10(4): 489-98.
 166. van Leth, F., P. Phanuphak, et al. (2004). "Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study." *Lancet* 363(9417): 1253-63.
 167. Marzolini, C., A. Telenti, et al. (2001). "Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients." *AIDS* 15(1): 71-5.
 168. Duong, M., M. Buisson, et al. (2005). "Low trough plasma concentrations of nevirapine associated with virologic rebounds in HIV-infected patients who switched from protease inhibitors." *Ann Pharmacother* 39(4): 603-9.
 169. Burger, D., I. van der Heiden, et al. (2006). "Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism." *Br J Clin Pharmacol* 61(2): 148-54.
 170. Chersich, M. F., M. F. Urban, et al. (2006). "Efavirenz use during pregnancy and for women of child-bearing potential." *AIDS Res Ther* 3: 11.
 171. El-Ibiary, S. Y. and J. M. Cocohoba (2008). "Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives." *Eur J Contracept Reprod Health Care* 13(2): 123-32.

-
172. Langmann, P., B. Weissbrich, et al. (2002). "Efavirenz plasma levels for the prediction of treatment failure in heavily pretreated HIV-1 infected patients." *Eur J Med Res* 7(7): 309-14.
173. Sax, P. E. (2006). "Strategies for management and treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS." *AIDS Care* 18(2): 149-57.
174. Vanhove, G. F., J. M. Schapiro, et al. (1996). "Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy." *JAMA* 276(24): 1955-6.
175. Claxton, A. J., J. Cramer, et al. (2001). "A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance." *Clin Ther* 23(8): 1296-310.
176. Droste, J. A., P. P. Koopmans, et al. (2005). "TDM: therapeutic drug measuring or therapeutic drug monitoring?" *Ther Drug Monit* 27(4): 412-6.
177. Goicoechea, M., A. Vidal, et al. (2007). "A computer-based system to aid in the interpretation of plasma concentrations of antiretrovirals for therapeutic drug monitoring." *Antivir Ther* 12(1): 55-62.
178. Yamashita, T. E., J. P. Phair, et al. (2001). "Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study." *AIDS* 15(6): 735-46.
179. Wood, E., R. S. Hogg, et al. (2005). "Why are baseline HIV RNA levels 100000 copies/mL or greater associated with mortality after the initiation of antiretroviral therapy?" *J Acquir Immune Defic Syndr* 38(3): 289-95.
180. Phillips, A. N., S. Staszewski, et al. (2001). "HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load." *JAMA* 286(20): 2560-7.
181. Le Moing, V., G. Chene, et al. (2002). "Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen." *AIDS* 16(1): 21-9.

-
182. Ruiz-Mateos, E., R. de la Rosa, et al. (2003). "Comparison of thymic function-related markers to predict early CD4 T-cell repopulation in adult HIV-infected patients on HAART." *Antivir Ther* 8(4): 289-94.
183. Rizzardì, G. P., R. J. De Boer, et al. (2000). "Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA." *J Clin Invest* 105(6): 777-82.
184. Ward, D., L. Bush, et al. (2006). "Atazanavir/ritonavir and efavirenz NRTI-sparing regimens in treatment-naive adults: BMS-121 study." 46th ICAAC, San Francisco, Sept 27-30: Abstract H-1057.
185. Petropoulos, C. J., N. T. Parkin, et al. (2000). "A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1." *Antimicrob Agents Chemother* 44(4): 920-8.
186. Muro, E., J. A. Droste, et al. (2005). "Nevirapine plasma concentrations are still detectable after more than 2 weeks in the majority of women receiving single-dose nevirapine: implications for intervention studies." *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(4): 419-21.
187. Nolan, D. (2003). "Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy." *Drugs* 63(23): 2555-74.
188. Young, J., R. Weber, et al. (2005). "Lipid profiles for antiretroviral-naive patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study." *Antivir Ther* 10(5): 585-91.
189. Montes, M. L., F. Pulido, et al. (2005). "Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors." *J Antimicrob Chemother* 55(5): 800-4.
190. Friis-Møller, N., P. Reiss, et al. (2007). "Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction." *N Engl J Med* 356(17): 1723-35.
191. Mooser, V. and A. Carr (2001). "Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease." *Curr Opin Lipidol* 12(3): 313-9.

-
192. Thiebaut, R., D. Malvy, et al. (1999). "Factors influencing the evolution of plasma triglyceride in the era of HAART, Aquitaine cohort, 1996-1998." 1st International workshop on adverse drug reactions and lipodystrophy in HIV, June 26-28, San Diego: Abstract 015.
193. Sanne, I., P. Piliero, et al. (2003). "Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects." *J Acquir Immune Defic Syndr* 32(1): 18-29.
194. Wood, R., P. Phanuphak, et al. (2004). "Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir." *J Acquir Immune Defic Syndr* 36(2): 684-92.
195. Cohen, C. J. (2005). "Ritonavir-boosted protease inhibitors, Part 2: cardiac implications of lipid alterations." *AIDS Read* 15(10): 528-32, 537-8.
196. Johnson, M., B. Grinsztejn, et al. (2006). "96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures." *AIDS* 20(5): 711-8.
197. van der Valk, M., J. J. Kastelein, et al. (2001). "Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile." *AIDS* 15(18): 2407-14.
198. Moyle, G. and C. Baldwin (1999). "Lipid elevations during non-nucleoside RTI (NNRTI) therapy: A cross-sectional analysis." 1st International workshop on adverse drug reactions and lipodystrophy in HIV, June 26-28, San Diego: Abstract 54.
199. Martin-Carbonero, L., M. Nunez, et al. (2003). "Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine." *HIV Clin Trials* 4(2): 115-20.

-
200. Manfredi, R., L. Calza, et al. (2004). "Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study." *J Acquir Immune Defic Syndr* 35(5): 492-502.
201. Nunez, M. (2006). "Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management." *J Hepatol* 44(1 Suppl): S132-9.
202. Mallolas, J. (2006). "Nevirapine-associated hepatotoxicity in virologically suppressed patients--role of gender and CD4+ cell counts." *AIDS Rev* 8(4): 238-9.
203. De Lazzari, E., A. Leon, et al. (2006). "Risk of Hepatotoxicity in virologically suppressed HIV patients switching to nevirapine according to gender and CD4 count." 46th ICAAC. San Francisco, CA. Sept 27-30: Abstract H-1064.
204. Manfredi, R. and L. Calza (2006). "Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl." *AIDS* 20(17): 2233-6.
205. Wolf, E., C. Koegl, et al. (2006). "Nevirapine-associated Hepatotoxicity: No increased risk for females or high CD4 count in a single-centr HIV cohort." 46th ICAAC, San Francisco, CA, Sept 27-30: Abstract H-1063.
206. Jamisse, L., J. Balkus, et al. (2007). "Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens." *J Acquir Immune Defic Syndr* 44(4): 371-6.
207. Antela, A., A. Ocampo, et al. (2008). "Liver toxicity is not related to CD4+ cell counts in 221 patients switching to nevirapine (NVP) due to simplification or substitution strategies." ICAAC, Washington, Oct 25-28: Abstract H-2296.
208. Almond, L. M., M. Boffito, et al. (2004). "The relationship between nevirapine plasma concentrations and abnormal liver function tests." *AIDS Res Hum Retroviruses* 20(7): 716-22.

-
209. Bruck, S., S. Witte, et al. (2008). "Hepatotoxicity in patients prescribed efavirenz or nevirapine." *Eur J Med Res* 13(7): 343-8.
210. Nunez, M., R. Lana, et al. (2001). "Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy." *J Acquir Immune Defic Syndr* 27(5): 426-31.
211. Gonzalez de Requena, D., M. Nunez, et al. (2002). "Liver toxicity caused by nevirapine." *AIDS* 16(2): 290-1.
212. Palmon, R., B. C. Koo, et al. (2002). "Lack of hepatotoxicity associated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors." *J Acquir Immune Defic Syndr* 29(4): 340-5.
213. Sulkowski, M. S., D. L. Thomas, et al. (2002). "Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections." *Hepatology* 35(1): 182-9.
214. Kontorinis, N. and D. T. Dieterich (2003). "Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors." *Semin Liver Dis* 23(2): 173-82.
215. Berenguer, J., J. M. Bellon, et al. (2008). "Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection." *Clin Infect Dis* 46(1): 137-43.
216. Bain, B. J. (1999). "Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection." *Curr Opin Hematol* 6(2): 89-93.
217. Moyle, G. (2002). "Anaemia in persons with HIV infection: prognostic marker and contributor to morbidity." *AIDS Rev* 4(1): 13-20.
218. Sullivan, P. S., D. L. Hanson, et al. (1998). "Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project." *Blood* 91(1): 301-8.
219. Mocroft, A., O. Kirk, et al. (1999). "Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group." *AIDS* 13(8): 943-50.

-
220. Moore, R. D. and D. Forney (2002). "Anemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy." *J Acquir Immune Defic Syndr* 29(1): 54-7.
221. DeJesus, E., G. Herrera, et al. (2004). "Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults." *Clin Infect Dis* 39(7): 1038-46.
222. Semba, R. D., N. Shah, et al. (2001). "Improvement of anemia among HIV-infected injection drug users receiving highly active antiretroviral therapy." *J Acquir Immune Defic Syndr* 26(4): 315-9.
223. Richman, D. D., M. A. Fischl, et al. (1987). "The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial." *N Engl J Med* 317(4): 192-7.