

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele

TDM und geschlechtsspezifische Langzeitbeobachtung ATV- und LPV-
beinhaltender Therapieregime in der Behandlung HIV-positiver Patienten

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Tanja Hormann

aus Vaihingen (Enz)

Würzburg, März 2012

Referent: Professor Dr. med. P. Langmann

Koreferent: Professor Dr. med. A. Rethwilm

Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

17.10.2012

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Therapeutisches Drug Monitoring	1
1.2	Plasmaspiegel	2
1.3	Proteaseinhibitoren	4
1.3.1	Atazanavir	5
1.3.2	Lopinavir	6
1.3.3	Ritonavir als Booster	7
1.4	Geschlechterspezifische Unterschiede	8
1.5	Zielsetzung	9
2	Methoden	10
2.1	Datenerhebung	10
2.2	Statistische Methoden	12
3	Ergebnisse	14
3.1	Gesamtkollektiv	14
3.1.1	Alter, Geschlecht, BMI, Risikofaktoren	14
3.1.2	Status der HIV-Infektion	15
3.1.3	Antiretrovirale Therapie	16
3.1.4	Begleiterkrankungen	17
3.2	Therapiedauer	18
3.3	Plasmaspiegel	20
3.3.1	Verteilung der ATV-Plasmaspiegel	20
3.3.2	Interindividuelle Schwankungen des ATV	21
3.3.3	Intraindividuelle Schwankungen des ATV	23
3.3.4	Vergleich der inter- und intraindividuellen Schwankungen des	

ATV	24
3.3.5 Unterschiedliche Plasmaspiegel der Männer und Frauen bei ATV	25
3.3.6 Unterschiedliche Verläufe der ATV-Plasmaspiegel der Geschlechter	26
3.3.7 Verteilung der LPV-Plasmaspiegel.....	28
3.3.8 Interindividuelle Schwankungen des LPV	29
3.3.9 Intraindividuelle Schwankungen des LPV	31
3.3.10 Vergleich der inter- und intraindividuellen Schwankungen des LPV	32
3.3.11 Unterschiedliche Plasmaspiegel der Männer und Frauen bei LPV	33
3.3.12 Unterschiedliche Verläufe der LPV-Plasmaspiegel der Geschlechter	34
3.4 Dosis/kg KG.....	36
3.4.1 Unterschied Frauen und Männer bei ATV	36
3.4.2 Unterteilung anhand des body-mass-index bei ATV	37
3.4.3 Unterschied Frauen und Männer bei LPV	39
3.4.4 Unterteilung anhand des body-mass-index bei LPV.....	40
3.5 Wirksamkeit	42
3.5.1 Viruslast.....	42
3.5.2 CD4-Zellen	46
3.6 Leberwerte.....	48
3.6.1 Bilirubin.....	48
3.6.2 GOT	50
3.6.3 GPT	52

3.6.4	γGT	54
3.7	Lipide	56
3.7.1	HDL	56
3.7.2	LDL.....	58
3.7.3	Triglyceride.....	60
3.7.4	Gesamtcholesterin	62
4	Diskussion	63
4.1	Überblick über das TDM und die Plasmaspiegelmessungen.....	63
4.2	Plasmaspiegel der Proteaseinhibitoren ATV und LPV.....	64
4.3	Dosis/kg KG.....	68
4.4	Wirksamkeit	69
4.4.1	Viruslast.....	69
4.4.2	CD4-Zellen	70
4.5	Leberwerte.....	72
4.5.1	Bilirubin.....	72
4.5.2	GOT und GPT	73
4.6	Lipide	75
4.6.1	HDL	75
4.6.2	LDL.....	76
4.6.3	TRG.....	78
4.6.4	Gesamtcholesterin	82
5	Zusammenfassung.....	84
6	Quellenverzeichnis.....	86

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
BMI	Body Mass Index
CDC	Center for Disease Control
HAART	Hoch aktive antiretrovirale Therapie
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High density lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HWZ	Halbwertszeit
KG	Körpergewicht
LDL	Low density lipoprotein
LPV	Lopinavir
NNRTI	Nicht Nukleosidanaloge Inverse Transkriptase Inhibitoren
NRTI	Nukleosidanaloge Inverse Transkriptase Inhibitoren
PI	Proteaseinhibitor
SP	Spannweite
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TRG	Triglyceride
UV	Ultraviolettstrahlung
VL	Viruslast

1 Einleitung

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf und daraus resultierende therapeutische Maßnahmen spielen in der Medizin eine zunehmende Rolle. Besonders in der HIV-Therapie ergab sich das Problem einer Unterrepräsentation von Frauen in großen Studienkollektiven. In dieser Arbeit sollen daher geschlechtsspezifische Unterschiede des Metabolismus der Proteaseinhibitoren Atazanavir und Lopinavir bearbeitet werden.

1.1 Therapeutisches Drug Monitoring

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) bei der Behandlung HIV positiver Patienten ist als Plasmakonzentrationsmessung antiretroviral wirkender Substanzen und Anpassung der Medikamentendosis im Rahmen der hochwirksamen antiretroviralen Therapie (HAART) definiert. Es ist möglich, den individuellen Wirkspiegel zu ermitteln und somit einen Informationsgewinn für die Therapieführung zu erlangen [1]. Die HAART ist in der Lage, die HIV-Infektion mittels Virussuppression unter die Nachweisgrenze in Kontrolle zu bringen und somit die Mortalität sowie die Morbidität der opportunistischen Erkrankungen zu senken [2]. Somit kann bei fehlender Effizienz oder dem Auftreten von Nebenwirkungen eine Anpassung der Dosis erfolgen [3]. Dieses Verfahren hat neben der etablierten Bestimmung der CD4-Zellen und der HI-Viruslast zusammen mit der Resistenztestung zunehmend Eingang in die therapiebegleitende Diagnostik der HIV-Infektion gefunden [1, 4-7]. Generell wird die Wirksamkeit der in der Therapie der HI-Virusinfektion an verschiedenen Parametern festgemacht. Zum einen ist eine suffiziente Therapie dadurch gekennzeichnet, dass die T-Helferzellen ansteigen und damit die AIDS-definierenden Erkrankungen verhindert werden [8]. Auf der anderen Seite sollte die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 10-20 cop/ml abfallen [1].

Somit ermöglicht das TDM eine Orientierung über die individuellen Wirkspiegel einzelner Medikamente und bildet damit einen wertvollen Informationsgewinn für die Therapieführung [1].

Besonders in komplexen Therapiesituationen, wie bei ungenügender Complian-

ce, intestinaler Resorptionsstörung, Resistenzsituationen, Multimedikation, erheblich über- oder untergewichtiger Patienten, Nebenwirkungen, Therapieversagen, Leberfunktionsstörungen, Therapie von Kindern oder Schwangeren, sowie beim Einsatz neuer Substanzen ist ein TDM anzustreben [1, 4, 5].

PI-Plasmakonzentrationen korrelieren zudem mit dem virusstatischen Effekt [1] und ermöglichen eine direkte Aussagekraft über die Wirksamkeit der Medikation.

Die Plasmaspiegel der in dieser Arbeit betrachteten Proteaseinhibitoren werden mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) gemessen [3, 6]. Dieses Vorgehen ist ebenfalls für Therapeutika mit geringer therapeutischer Breite, wie z. B. Psychopharmaka oder Immunsuppressiva, im klinischen Alltag etabliert [9].

1.2 Plasmaspiegel

In dieser Arbeit wurden vor allem Talspiegel, also die im Verlauf minimalen Konzentrationen der Medikamente im Plasma, in die Beobachtung einbezogen. Diese sind besonders dazu geeignet, die Effizienz von Plasmaspiegel zu beurteilen, da bei ausreichender minimaler Konzentration auch von einer ausreichenden virusstatischen Wirksamkeit über das gesamte Dosierungsintervall ausgegangen werden kann. Diese ist erforderlich, um nicht eine – auch kurzzeitige – Virusreplikation und damit die Entwicklung von Resistenzmutationen zu ermöglichen [1, 3].

Aufgrund der langen Halbwertszeit und der daraus folgenden Einnahme einmal täglich wird der Talspiegel von Atazanavir sowohl beim Zeitpunkt 0, unmittelbar vor der Einnahme, bis 26 Stunden nach der Einnahme bestimmt. Bereits zweieinhalb Stunden nach Einnahme des Medikaments ist der Spitzenplasmaspiegel erreicht [10].

Für den Proteaseinhibitor Lopinavir wird der in der Regel zwei Mal täglich verabreicht. Die Bestimmung des Talspiegels erfolgt zum Zeitpunkt 0 und 20-26 Stunden oder 8-14 Stunden nach Einnahme. Alexander et. al. konnten zeigen, dass die Talspiegel, die vor der abendlichen Einnahme gemessen werden, die beste Abschätzung ermöglichen, zu welchem Zeitpunkt eine minimale Konzentration

ration im Plasma besteht [11].

Eine weitere wichtige Rolle spielt die individuell äußerst unterschiedliche Pharmakokinetik, welche als Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt, beschrieben werden kann und die somit als Konzentrationsänderungen eines Arzneimittels im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit definiert ist [12]. Mit diesem Thema befassten sich auch Nettles et. al. und fanden eine überraschend hohe Variabilität der Plasmaspiegelkonzentrationen. Sie nennen in ihrer Arbeit einige Möglichkeiten, die diesen Effekt auslösen können, wie etwa die Auswirkung verschiedener Nahrungsmittel, Comedikationen – sowohl verschreibungspflichtig als auch pflanzlich – und unterschiedlicher Einnahmezeiten. Abschließend folgerten sie, dass diese hohe Variabilität die Aussagekraft einer einzeitigen Plasmaspiegelmessung bei manchen antiretroviralen Therapeutika vermindern kann [13]. Somit ist es sinnvoll, regelmäßig die therapeutischen Wirkspiegel der Patienten zu überprüfen. Die oben genannten Interaktionen verschiedener Pharmaka, Phytopharmaka und Lifestyle-Medikamente zeigen klinisch relevante und individuell unterschiedliche Wirkungen [1].

Auch die Wechselwirkungen zwischen den antiretroviralen Therapeutika innerhalb der HAART sind nicht zu vernachlässigen. McNicholl et. al. stellten die These auf, dass es beim Umstellen der HAART zu neuen Interaktionen kommt, und daraus resultiert, dass sich das toxische Profil eines zuvor schon verabreichten Medikaments oder dessen Effektivität ändern [14].

Die Pharmakogenetik untersucht die Bedeutung genetischer Varianten oder Polymorphismen auf interindividuelle Unterschiede in der Wirkung von Arzneimitteln und im Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen [1]. Diese Polymorphismen wurden in der Studie von Pellegrin et. al. untersucht und sie kamen zu dem Ergebnis, dass zunächst verschiedene Patientendaten zu genotypbasierten Algorithmen ausgewertet werden müssen und in Bezug auf ihren virologischen Erfolg geprüft werden sollten, bevor man diese Methode in der klinischen Routine anwenden kann [15].

Colombo et. al. gingen der Frage nach, ob die Plasmakonzentration der gemessenen Spiegel auch der intrazellulären Konzentration am Wirkort der Proteaseinhibitoren entspricht, oder ob es zu einer intrazellulären Akkumulation

des Wirkstoffs kommt. Zu diesem Zweck wurden 133 Patienten untersucht und die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Variabilität der Wirkstoffkonzentrationen von ATV und LPV niedriger war als bei den NNRTIs. Vor allem Lopinavir hat eine positive Korrelation der Konzentration extrazellulär zu intrazellulär von 0,63. Folglich kam die Forschungsgruppe zum Schluss, dass die Möglichkeit besteht, mittels Bestimmung der Plasmakonzentrationen die intrazelluläre Situation abzubilden und somit ist dies ein adäquates Ersatzmittel für die komplizierte intrazelluläre Messung [16]. Schlussfolgernd ist das TDM geeignet die Therapie am Wirkort zu überwachen.

1.3 Proteaseinhibitoren

Atazanavir und Lopinavir inhibieren spezifisch die HIV-1-Protease, die ein Enzym ist, das die Aufgabe hat, das gag-pol Protein in seine Untereinheiten zu spalten. Somit entstehen keine infektiösen Viruspartikel im letzten Schritt des Vermehrungszyklus des HI-Virus, der Maturation. Weiterhin besteht die Protease aus zwei komplementären Proteinketten, die ein gemeinsames aktives Zentrum bilden. Proteaseinhibitoren sind exakt so entwickelt worden, dass sie sich dem Schlüssel-Schloss-Prinzip entsprechend in dieses katalytische Zentrum der Protease einfügen können. Hinzu kommt, dass sie eine höhere Affinität zum Zentrum besitzen als die zu spaltenden Proteine und somit das gag-pol-Protein verdrängen. Demzufolge kann die Viruslast im Körper effektiv gesenkt werden [17].

Proteaseinhibitoren haben im Gegensatz zu den nicht nukleosidischen reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI), eine höhere Resistenzbarriere [18]. Zum Entstehen einer klinischen Resistenz sind multiple Resistenzmutationen notwendig.

Nach den aktuell gültigen Leitlinien werden in der HIV-Therapie zwei nukleosidische reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) mit einem PI kombiniert [6, 19]. Es ist auch möglich zwei PIs miteinander zu kombinieren, was im Falle von ATV und LPV im Rahmen der Castle Studie untersucht wurde [20]. Hierzu fanden von Henting et. al. heraus, dass es bei einigen Patienten zu einem leichten, nicht signifikanten Abfall beider Plasmaspiegelkonzentrationen kam. Deshalb

forderten sie eine vorsichtige Patientenselektion sowie ein striktes TDM [21]. Außerdem kann die Kombination mit einem NNRTI erfolgen, was jedoch wegen der Absenkung der PI-Spiegel durch die Induktion der NNRTI problematisch sein kann. Zudem ist die geringe Resistenzbarriere der NNRTI ein Problem, weshalb diese Medikamentenkombination nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommt.

1.3.1 Atazanavir

Atazanavir (Reyataz[®]) hat die Summenformel $C_{38}H_{52}N_6O_7$ und die in Abbildung 1 dargestellte Strukturformel.

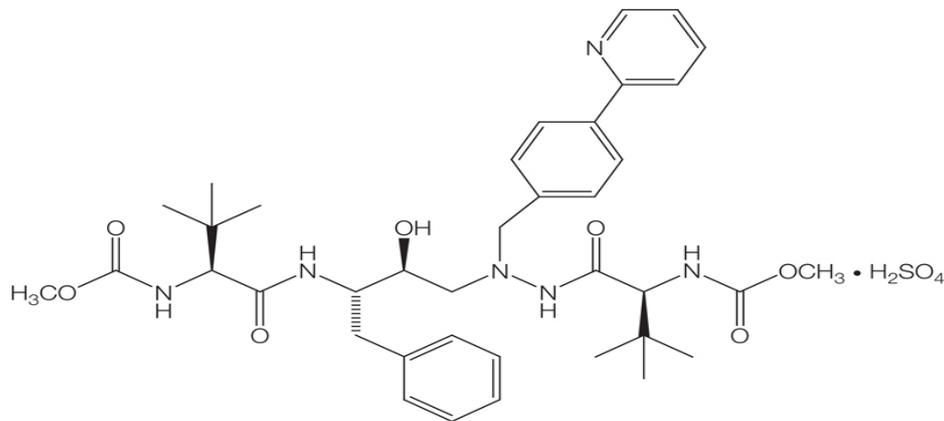


Abbildung 1-1 Strukturformel Atazanavir

Atazanavir wurde im März 2004 in Deutschland für vorbehandelte Erwachsene mit Therapieversagen in Kombination mit Ritonavir als Booster zugelassen. 2009 hat die europäische Kommission die Zulassung für die Vermarktung von Reyataz[®] bei gemeinsamer Verabreichung mit 100 mg Ritonavir, einmal täglich, in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten für die Behandlung von mit HIV-1 infizierten Erwachsenen erteilt, die zuvor noch nicht antiretroviral behandelt worden waren [10, 22].

Atazanavir liegt zu 86% in proteingebundener Form vor, hat eine Halbwertszeit von sieben Stunden und wird einmal täglich verabreicht [18, 23]. Dies erwies sich bezüglich einer günstigeren Compliance als Vorteil.

Sehr häufig führt die Einnahme von ATV zu Bilirubinerhöhung mit Ikterus [18]. Das ist auf die Inhibition der Uridin-glycosyl-transferase 1A1 zurückzuführen, die ein Phase-II-Enzym ist, welches die Übertragung von Glucuronsäure kataly-

siert. Das führt zur Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins, im Sinne eines (reversiblen) Morbus Meulengracht, bzw. eines Gilbert-Syndroms [10, 24]. Dies ist besonders bei geboostertem Atazanavir zu beobachten [25].

Ein Transaminasenanstieg ist selten. Seltener werden gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhöen, Übelkeit oder Erbrechen beschrieben [26]. Im Unterschied zu anderen Proteaseinhibitoren kommt es seltener zu Dyslipidämien. Es scheint weniger negative metabolische Effekte zu verursachen als andere PI [25].

In der Castle-Studie wurden ATV und LPV bezüglich ihrer Wirksamkeit als vergleichbar beschrieben [22]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die mit ATV therapiert wurden, weniger Diarrhöen hatten und ein besseres Lipidprofil aufwiesen [18, 27].

1.3.2 Lopinavir

Lopinavir hat die Summenformel $C_{37}H_{48}N_4O_5$ und die in Abbildung 2 dargestellte Strukturformel.

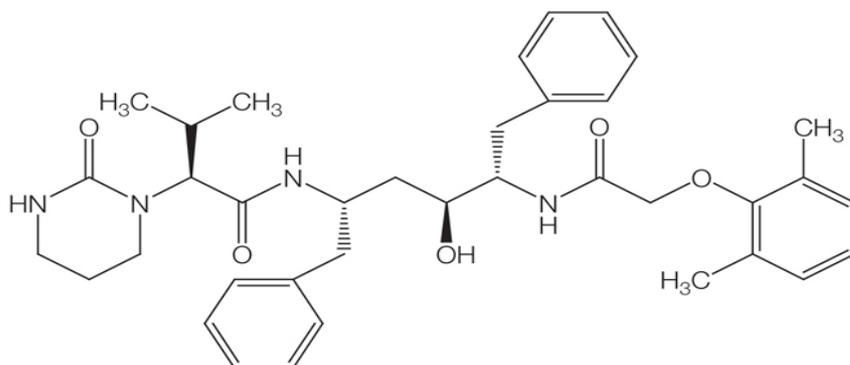


Abbildung 1-2 Strukturformel Lopinavir

Lopinavir ist in fixer Kombination mit Ritonavir als Kaletra[®] (100mg/25mg) seit April 2001 in Deutschland zugelassen [28-31]. Dabei kann es sowohl therapie-naiven als auch vorbehandelten Patienten verordnet werden und ist für Kinder und Erwachsene gleichermaßen zugelassen [29, 30]. LPV besitzt eine Halbwertszeit von 6-7 Stunden und wird zwei Mal täglich verabreicht [28].

Seit 2006 ist Kaletra auch als Tablette verfügbar, wodurch die zuvor gegebenen Weichkapseln ersetzt wurden. Dadurch konnte die Anzahl der Tabletten auf

zwei Mal täglich zwei Tabletten reduziert werden [30]. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die Tabletten im Gegensatz zu den Kapseln nicht gekühlt werden müssen. Bezüglich der Wirksamkeit sind die beiden Darreichungsformen vergleichbar, bezüglich der Nebenwirkungsrate besteht kein signifikanter Unterschied [32].

In kleineren Behandlungsserien wurde Kaletra als Monotherapie verabreicht, da es eine sehr hohe Resistenzbarriere besitzt. Hier kamen z.B. Pulido et. al. zu dem Ergebnis, dass es eine Langzeitsicherheit und -effektivität im Hinblick auf den Erhalt der Virussuppression der LPV Monotherapie gibt [33].

Lopinavir ist im Vergleich zu anderen Proteaseinhibitoren sehr gut wirksam und wird gut toleriert [30], besitzt aber auch zahlreiche Nebenwirkungen, vor allem im Bezug auf die Lipide und den Gastrointestinaltrakt, wie Diarrhöen und Übelkeit [28, 29]. Hier sind vor allem ausgeprägte Dyslipidämien zu verzeichnen. Selten lassen sich Erhöhungen der Transaminasen nachweisen.

1.3.3 Ritonavir als Booster

Ritonavir hat die Summenformel $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ und die in Abbildung 3 dargestellte Strukturformel.

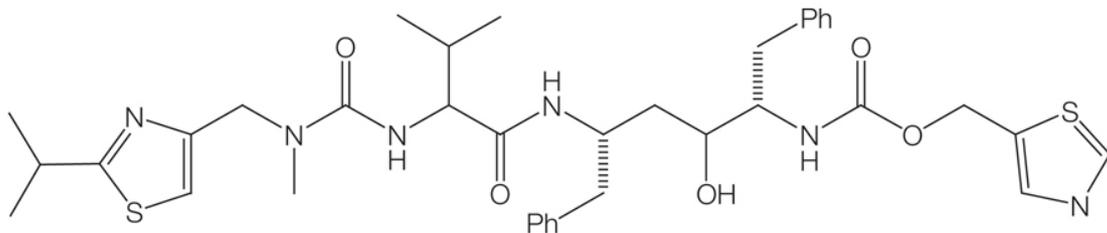


Abbildung 1-3 Strukturformel Ritonavir

Atazanavir und Lopinavir werden beide geboostert, das bedeutet, dass ein weiterer PI, in diesem Fall Ritonavir, in einer alleinig unwirksamen Dosis von 100-200 mg/Tag gemeinsam mit diesen Proteaseinhibitoren eingenommen wird.

Ritonavir ist ein Inhibitor des Cytochrom-p450-Systems der Leber, vor allem der Untereinheit 3A4, und erhöht somit den Wirkspiegel sowie die Halbwertszeit der PIs [2, 28, 34]. Diese an sich unerwünschte Medikamenten-Wechselwirkung wird therapeutisch genutzt [1]. Dies stellt eine Maßnahme zur Sicherung der

HAART durch eine bessere virologische Kontrolle dar [35, 36]. Zudem inhibiert RTV das P-Glycoprotein (PGP), welches ein integraler Bestandteil der Zellmembran im Darm ist und den energieabhängigen Transport von Substraten, unter anderem von Proteaseinhibitoren, in das Darmlumen vermittelt. Somit erhöht sich die Resorption von ATV und LPV und folglich deren AUC. Diese Effekte führen zu einer erhöhten Wirkstoffmenge der verabreichten Proteaseinhibitoren [37, 38].

Guiard-Schmid et. al. untersuchten die intra- und interindividuellen Unterschiede der Patientenreaktionen auf die RTV-Boosterung an 542 Patienten. Hierzu verglichen sie die Plasmakonzentrationen der Proteaseinhibitoren mit den RTV-Plasmakonzentrationen und kamen zu dem Ergebnis, dass die individuelle Anpassung der Dosis die spezifischen pharmakologischen Interaktionen jeder RTV/PI-Kombination sowie die große inter- und intraindividuelle Variabilität der Plasmaspiegel berücksichtigen muss, um suboptimale Konzentrationen zu vermeiden, die zur Fehlbehandlung und zu erhöhten Konzentrationen führen, die Toxizitäten hervorrufen und dadurch die Compliance der Patienten reduzieren [39].

Bei gesunden Probanden erhöht Ritonavir signifikant das Gesamtcholesterin, das LDL und die Triglyceride und senkt die HDL-Konzentration [40].

1.4 Geschlechterspezifische Unterschiede

Im Jahr 2007 betrug der Anteil der Frauen an der Gesamtbevölkerung, die mit HIV infiziert waren und in Deutschland lebten, 16,8% [41]. Weltweit ist etwa die Hälfte aller HIV-Infizierten weiblich. Allerdings sind Frauen in Studien häufig unterrepräsentiert und frauenspezifische Besonderheiten können so kaum ausreichend untersucht werden [42].

Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass Frauen und Männer gleichermaßen von der HAART profitieren [20]. Allerdings existieren diverse Unterschiede, die in einigen Studien belegt wurden [43].

In der ARTEMIS Studie wurden Unterschiede unter Genderaspekten genau analysiert. Dabei wurden 104 Frauen und 239 Männer beobachtet. Hier war zu beobachten, dass Frauen seltener an Nebenwirkungen litten als Männer [44].

Von Hentig et. al. untersuchten 48 Frauen und 26 Männer, die ATV einnahmen, hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik. Hier fanden sie keine Unterschiede, jedoch erhielten Frauen unter Standarddosierung aufgrund ihres niedrigeren Gewichts eine höhere Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht [45].

Van der Leuer et. al. führten ein geschlechterspezifisches TDM an 607 Männern und 150 Frauen durch. Sie fanden heraus, dass Frauen eine signifikant höhere LPV-Plasmakonzentration als Männer aufwiesen [46].

1.5 Zielsetzung

Eine Langzeitbeobachtung des Verlaufs und der Pharmakokinetik im Vergleich von Frauen und Männern fehlt in der Literatur.

In dieser Untersuchung sollen die geschlechtsspezifischen Unterschiede des Metabolismus von Proteaseinhibitoren untersucht werden, die schon in Einzelfällen beschrieben wurden [45]. Bisher fehlt jedoch eine systematische Untersuchung an einem größeren Kollektiv über einen längeren Zeitraum.

Im Speziellen soll auf die Pharmakokinetik von Atazanavir und Lopinavir eingegangen werden. Ein besonderes Augenmerk soll auf die unterschiedlichen therapeutischen Wirkspiegel gelegt werden und so auf die unterschiedliche Verteilung der Plasmaspiegel, deren inter- und intraindividuellen Schwankungen, sowie auf die unterschiedlichen Verläufe der Plasmaspiegel der Geschlechter eingegangen werden. Weiter werden die unterschiedlichen Dosierungen pro kg Körpergewicht der Geschlechter und deren verschiedene Wirkspiegel je nach BMI untersucht. Die Wirksamkeit soll für die Geschlechter anhand der Viruslast, sowie den CD4-Zell-Verläufen untersucht werden. Zuletzt sollen die Nebenwirkungen bei den Geschlechtern im Langzeitverlauf geprüft werden.

2 Methoden

2.1 Datenerhebung

Um Atazanavir und Lopinavir hinsichtlich ihrer Verträglichkeit, den Nebenwirkungen und den Auswirkungen auf die Plasmaspiegel zu untersuchen, haben wir n=152 Patienten (n=56 ATV und n=96 LPV) in einem Zeitraum von vier Jahren bei ATV und maximal 5,5 Jahren bei LPV im Sinne einer retrospektiven Längsschnittuntersuchung im ambulanten Setting beobachtet. Jeder Patient wurde mindestens zwei Jahre beobachtet.

Zur Datenerhebung wurde eine bestehende Datenbank des Leber- und Infektionslabors der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg zurückgegriffen. Die Datenbank enthält die für uns relevanten Patientendaten und weitere therapeutische Angaben.

Die Probanden, die in dieser Studie untersucht wurden, erhielten ihre Behandlung in einer HIV-Schwerpunktpraxis in Stuttgart. Deren relevante klinische Daten wurden den Krankenakten des Praxissoftwareprogramms entnommen. Die Befragung erfolgte im Rahmen des regulären Arztbesuchs alle drei Monate, bei Bedarf auch öfter. Dieser Untersuchungsstandard beinhaltet Anamnese, körperliche Untersuchung sowie Laboruntersuchungen einschließlich des TDM.

Die Wirkspiegel der Medikamente im Patientenplasma wurden im wissenschaftlichen Leber- und Infektionslabor mit dem Schwerpunkt Hepatologie und Infektiologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg nach der im Folgenden kurz beschriebenen Methodik bestimmt.

Das etwa acht Milliliter enthaltende Röhrchen Vollblut wurde bei 4000 U/min zentrifugiert und anschließend wurden mindestens 2-3 ml Serum in ein Probenröhrchen gegeben. Diese werden im Anschluss eingefroren oder direkt in einem Sicherheitscontainer auf dem Postweg nach Würzburg versandt. Dort wurden die Proben ausgewertet und die Plasmaspiegel für die von uns benötigten anti-retroviralen Medikamente mittels HPLC bestimmt.

Außerdem wurden alle weiteren klinisch-chemischen Parameter in der Laborgemeinschaft Sindelfingen analysiert sowie Tests zur Resistenzbestimmung in einem Labor in Aachen durchgeführt.

Aus den Patientenakten wurden folgende Daten für jeden Patienten erhoben und in je eine für ATV und LPV angelegte SPSS-Tabelle eingetragen:

- Alter und Geschlecht
- Gewicht sowie BMI
- Krankheitsstadium gemäß der CDC-Klassifikation
- Individuelle Risikofaktoren für die HIV-Infektion
- Datum der Erstdiagnose und Datum der Erstverordnung des untersuchten Medikaments
- Antiretrovirale Medikation
- Begleiterkrankungen hepatischer oder HIV-spezifischer Art
- Therapieabbruch bzw. -umstellung
- Nebenwirkungen
- Begleitmedikation, die auf das CYP3A4-System wirkt

In dreimonatigem Abstand wurden folgende Parameter jedes Patienten ermittelt und der oben genannten SPSS Tabelle hinzugefügt:

- Viruslast und T-Helferzellen
- Plasmaspiegelbestimmung sowie Medikamentendosierung
- Leberspezifische Werte: Bilirubin, GOT, GPT, γ GT
- Fettwerte: HDL, LDL, Cholesterin, TRG

2.2 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit der SPSS Software Version 11.0 und Microsoft Excel 2000 vorgenommen.

Der p-Wert wurde berechnet, um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, dabei wurde er bei Werten unter 0,05 als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wurde als wesentlich interpretiert. Signifikante Ergebnisse werden im Folgenden mit einem * hinter dem p-Wert gekennzeichnet.

Weiterhin wurden Korrelationen ermittelt. Hierbei waren Werte nahe 1 oder -1 als Bekräftigung der Alternativhypothese anzusehen, d.h. es bestätigte sich die vermutete Beziehung. Bei Werten um Null wurde die Nullhypothese bestätigt, das bedeutet, dass kein Zusammenhang der untersuchten Werte vorlag.

Hierzu wurde bei Vorhandensein zweier unabhängiger Stichproben, die zu derselben Grundgesamtheit gehören, der U-Test nach Mann und Whitney eingesetzt, um zu überprüfen, ob zwei Verteilungen signifikant übereinstimmen.

Bei zwei verbundenen Stichproben kam der Wilcoxon-Rangsummentest in Betracht. Teilweise wurden hier Fälle listenweise ausgeschlossen, d.h. beispielsweise gesondert das Geschlecht betrachtet, um Mittelwerte der Population im Verlauf miteinander vergleichen zu können. Dies kam bei den vergleichenden Langzeitbeobachtungen der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen zur Anwendung. Dabei wurden die Werte vor der Behandlung mit den jeweils höchsten bzw. niedrigsten Folgewerten verglichen.

Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Minimal- und Maximalwerte wurden mittels explorativer Datenanalyse ermittelt.

Zur Überprüfung auf Normalverteilung wurde der Test nach Kolmogorov und Smirnov, mit Signifikanzkorrektur nach Lillefors (Probitdarstellung), verwandt.

Um Zusammenhänge zwischen zwei Alternativmerkmalen zu untersuchen, kam die vereinfachte Version des Chi²-Tests, der Vierfeldertest, zur Anwendung.

Der Korrelationskoeffizient (CV) wurde bestimmt, um die intra- und interindividuellen Schwankungen der Plasmaspiegel der Patienten prozentual darstellen zu können.

Zur Darstellung der Ergebnisse wurde zum einen der Boxplot eingesetzt. Hier sind in jedem Monat der Median, die Quartile und die Spannweite ersichtlich, sowie der Verlauf dieser Werte während des Beobachtungszeitraums. Ausreißer sowie Extremwerte wurden in den Diagrammen nicht dargestellt.

Zudem wurde das Streudiagramm als Darstellung gewählt, um den Bezug der klinisch-chemischen Parameter zu den therapeutischen Spiegeln zu verdeutlichen. Außerdem wurden hier farblich unterschieden, um die verschiedenen Anordnungen der Werte, z.B. der Geschlechter, zu verdeutlichen. Darüber hinaus wurden Korrelationsgeraden errechnet, welche die Zusammenhänge der Geschlechter in der Gesamtheit der Beobachtung veranschaulichen.

Als weitere Darstellung der Therapiedauer wurde der Kaplan Meier Plot herangezogen.

Die Verteilung der Spiegel wurde mithilfe eines Histogramms mit Normalverteilungskurve abgebildet.

Die Variationskoeffizienten der intraindividuellen Schwankungen der Plasmaspiegel wurden mittels Balkendiagramm dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

3.1.1 Alter, Geschlecht, BMI, Risikofaktoren

Das untersuchte Gesamtkollektiv umfasst n=152 Patienten, wovon n=96 (63,16%) Patienten mit Lopinavir und n=56 (36,84%) Patienten mit Atazanavir therapiert wurden. Insgesamt sind n=127 (83,55%) Männer und n=25 (16,44%) Frauen in die Beobachtung eingeschlossen.

Das Durchschnittsalter der mit Atazanavir therapierten Patienten betrug $45,95 \pm 6,61$ Jahre mit einer Spannweite von 30 bis 65 Jahren. Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung überwiegen die männlichen Patienten mit n=50 (89,29%) Männern zu sechs (10,71%) Frauen. Der BMI betrug durchschnittlich $23,65 \pm 3,70$ kg/m², mit einer Spannweite von 16,23 kg/m² bis 35,86 kg/m². Im Atazanavir-Kollektiv gibt es 29 (51,79%) homosexuelle Patienten, zwei (3,57%) Patienten mit intravenösem Drogenabusus und fünf (8,93%) Patienten mit Migrationshintergrund; für n=20 (35,71%) Patienten war kein Risikoprofil beschrieben. Bei den Frauen war als Risikofaktor in 2 Fällen eine Infektion durch ungeschützten Geschlechtsverkehr und bei einer Patientin der Migrationshintergrund zu eruieren.

Die Patienten im Lopinavirarm waren zu Therapiebeginn durchschnittlich $43,01 \pm 8,18$ Jahre alt, mit einer Spannweite von 28 bis 69 Jahren, welches sich nicht signifikant vom Alter der ATV-Beobachtung unterschied ($p=0,497$). Hier waren n=77 (80,21%) Patienten und n=19 (19,79%) Patientinnen. Die Geschlechterverteilung war nicht signifikant unterschiedlich zum ATV-Kollektiv ($p=0,160$). Der BMI betrug durchschnittlich $23,37 \pm 3,77$ kg/m², mit einer Spannweite von 17,30 kg/m² bis zum Maximum von 36,84 kg/m², und unterschied sich ebenfalls nicht signifikant von dem ATV-Kollektiv ($p=0,747$). Die Risikofaktoren waren bei den mit Lopinavir therapierten Patienten folgendermaßen verteilt: n=41 (42,71%) homosexuelle Männer, n=14 (14,58%) drogenabhängige Patienten und sieben (7,29%) Patienten mit Migrationshintergrund; die übrigen n=34 (35,42%) Patienten waren keiner Risikopopulation zuzuordnen. Bei den Frauen waren fünf

(26,31%) Patientinnen durch Drogenabusus infiziert worden und weiteren fünf (26,31%) war ein Migrationshintergrund zuzuordnen.

3.1.2 Status der HIV-Infektion

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fanden sich die in Tabelle 3-1 dargestellten CDC-Stadien. Besonders häufig waren die Stadien A2 (ATV: 23,2%; LPV:14,58%), B2 (ATV: 21,43%; LPV: 11,46%), B3 (ATV: 17,56%; LPV: 14,58%) und C3 (ATV: 21,43%; LPV: 42,71%) vertreten.

CDC	ATV			LPV		
	m	w	ges	m	w	ges
A1	1	-	1	2	-	2
A2	13	-	13	12	2	14
A3	4	2	6	7	3	10
B1	-	-	-	-	1	1
B2	10	2	12	9	2	11
B3	9	1	10	11	3	14
C1	1	-	1	-	-	-
C2	1	-	1	2	1	3
C3	11	1	12	34	7	41
gesamt	50	6	56	77	19	96

Tabelle 3-1 CDC-Stadien zu Therapiebeginn

Die initialen T-Helferzellzahlen sowie die initialen Viruslasten und die dazugehörigen Spannweiten sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

	ATV		LPV	
	Viruslast (cop/ml)	CD4 (Anzahl/ml)	Viruslast (cop/ml)	CD4 (Anzahl/ml)
m	114871,5±165141,12	323,36±210,85	337365,64±530726,44	251,75±235,67
sp	60-570000	5-825	100-2500000	3-864
w	29700±31489,20	358±278,23	448962,50±888690,58	206,13±153,80
sp	2100-64000	54-600	2500-2540000	62-458

Tabelle 3-2 Viruslast, CD4-Zellzahl mit Standardabweichung und Spannweite (sp) der Geschlechter (m,w) bei Erstdiagnose

3.1.3 Antiretrovirale Therapie

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums des Atazanavirkollektivs waren n=53 (94,64%) Patienten bereits vortherapiert und drei (3,13%) Patienten therapienaiv; alle Frauen waren nicht vorbehandelt.

Bei n=53 (94,64%) Patienten wurde im Sinne der HAART das Regime mit zwei zusätzlichen NRTIs angewandt und drei männliche (3,13%) Patienten wurden zusätzlich mit einem NNRTI therapiert. Geboostert wurde Atazanavir bei n=49 (87,5%) Patienten mit Ritonavir. Besonders häufig, bei n=33 (66%) Patienten und fünf (83,33%) Patientinnen, wurde Tenofovir in Kombination angewandt. Während des Beobachtungszeitraums wurden acht (14,29%) Patienten auf ein anderes Therapieregime umgestellt; bei vier Patienten war die Umstellung auf einen übermäßigen Ikterus zurückzuführen, zwei entwickelten eine Resistenz, bei einem wurde ein nicht tolerierbarer Transaminasenanstieg verzeichnet und ein Patient entwickelte massive Diarrhöen. Bei den Frauen wurde nur ein Therapieregime umgestellt aufgrund einer Resistenzentwicklung.

Im Lopinavirarm waren n=66 (68,75%) Patienten bereits mit anderen Medikamenten vorbehandelt und nur n=30 (31,25%) waren zu Behandlungsbeginn therapienaiv. Bei den Männern waren n=51 Patienten (66,23%) und bei den Frauen n=15 Patientinnen (78,95%) vorbehandelt.

N=75 (78,13%) Patienten wurden zusätzlich zwei NRTIs verschrieben, n=19 (24,68%) Patienten und zwei (10,52%) Patientinnen wurden mit einem NNRTI in Kombination behandelt. Insgesamt wurde n=32 (41,56%) Patienten und sieben (36,84%) Patientinnen Tenofovir als NRTI verabreicht. Alle Patienten erhielten Ritonavir als Booster, welcher den fixen Bestandteil der Lopinavirtherapie darstellt. N=26 (27,08%) Patienten mussten im Laufe der Beobachtung auf ein anderes Regime umgestellt werden; bei fünf Patienten wurden Diarrhöen, bei zwei Resistenzen und bei weiteren zwei Patienten die Entwicklung eines Lipodystrophiesyndroms als Grund angegeben.

3.1.4 Begleiterkrankungen

Die Anzahl der Patienten mit hepatischen oder HIV-spezifischen Begleiterkrankungen sind in Tabelle 3-3 für ATV und LPV und für Frauen und Männer dargestellt.

	ATV	w	m	%	LPV	w	m	%
Z.n. Hepatitis B	15	0	15	26,79	14	1	13	14,58
chon. Hepatitis B	2	0	2	3,57	4	1	3	4,17
Z.n. Hepatitis C	0	0	0	0	2	0	2	2,08
chron. Hepatitis C	2	0	2	3,57	10	5	5	10,41
Alkoholerkrankung	1	0	1	1,79	0	0	0	0
chron. Alk.	1	0	1	1,79	2	0	2	2,08
Leberzirrhose	0	0	0	0	3	1	2	3,13
TBC	2	0	2	3,57	5	2	3	5,21
Lues	4	0	4	7,14	7	1	6	7,29
Karposi Sarkom	1	0	1	1,79	2	0	2	2,08
Burkitt Lymphom	1	1	0	1,79	1	1	0	1,04

Tabelle 3-3 Darstellung der Begleiterkrankungen der ATV- und LPV-Patienten

3.2 Therapiedauer

ATV

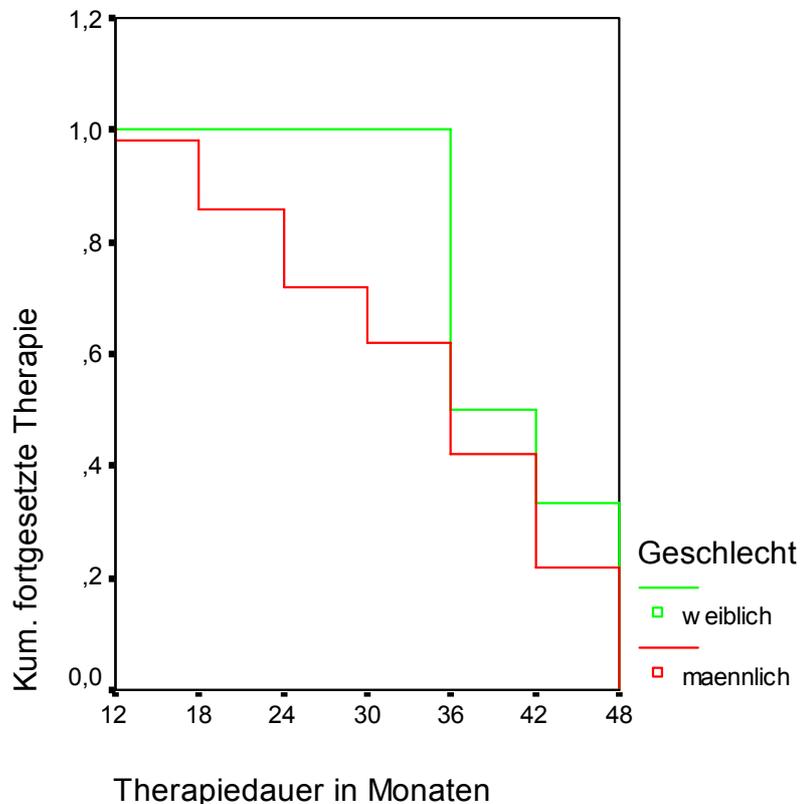


Abbildung 3-1 Kaplan Meier Plot der Therapiedauer mit ATV-Frauen im Vgl. zu Männern

Der mittlere Beobachtungszeitraum der ATV-Therapie betrug bei den Männern $34,92 \pm 10,68$ Monate und bei den Frauen $41 \pm 5,90$ Monate ($p=0,225$).

Von den insgesamt $n=50$ Männern brachen sieben die Therapie ab; im Mittel erfolgte der Abbruch nach 24 Monaten. Die Ursachen hierfür waren ein übermäßiger Bilirubinanstieg bei vier Patienten, virologisches Versagen bei einem Mann, übermäßige Diarrhö bei einem Patienten sowie ein Transaminaseanstieg bei ebenfalls einem Probanden.

Bei den sechs beobachteten Frauen brach nur eine die Therapie nach 36 Monaten ab. Der Grund hierfür war virologisches Versagen.

LPV

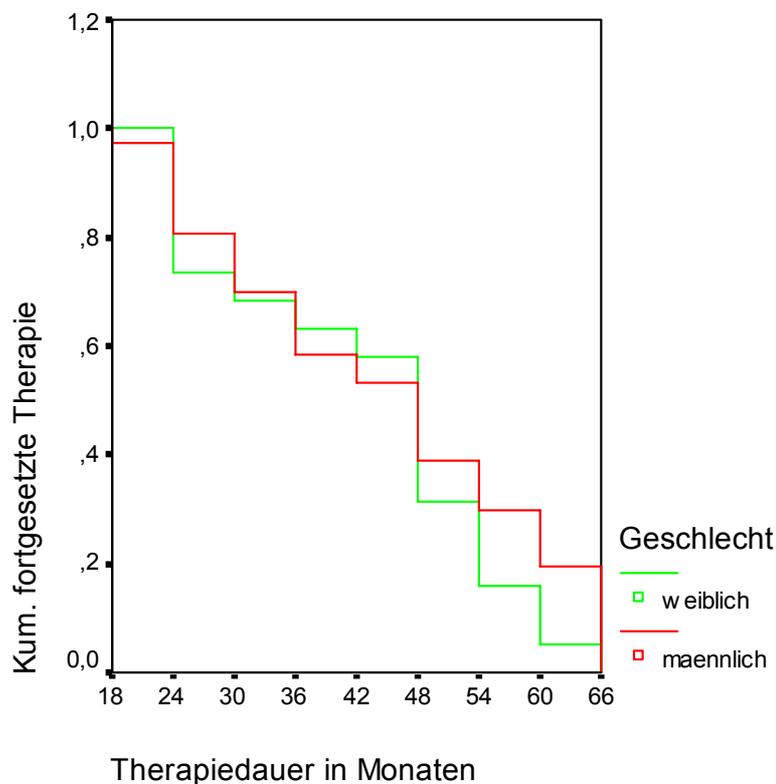


Abbildung 3-2 Kaplan Meier Plot der Therapiedauer mit LPV-Frauen im Vgl. zu Männern

Im Mittel wurden im Lopinavir-Kollektiv die Männer $44,88 \pm 15,74$ Monate und die Frauen $42,95 \pm 14,18$ Monate ($p=0,552$) beobachtet.

Von den insgesamt $n=80$ Männern brachen $n=19$ die Therapie im Mittel nach 34,67 Monaten ab. Die Ursachen hierfür waren eine Resistenzentwicklung bei vier Patienten, übermäßige Diarrhö bei ebenfalls vier Männern, die Entwicklung einer Fettstoffwechselstörung bei drei Patienten, sowie der Beginn eines Lipodystrophiesyndroms bei einem Probanden. Bei sieben Patienten ließen sich keine Gründe für den Therapieabbruch eruieren.

Bei den $n=19$ beobachteten Frauen brachen sieben die Therapie nach mittleren 42,86 Monaten ab. Die Gründe hierfür waren bei drei Patientinnen das virologische Versagen, bei weiteren dreien Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und folglich erhöhte therapeutische Wirkspiegel und bei einer Frau die Entwicklung eines Lipodystrophiesyndroms.

3.3 Plasmaspiegel

3.3.1 Verteilung der ATV-Plasmaspiegel

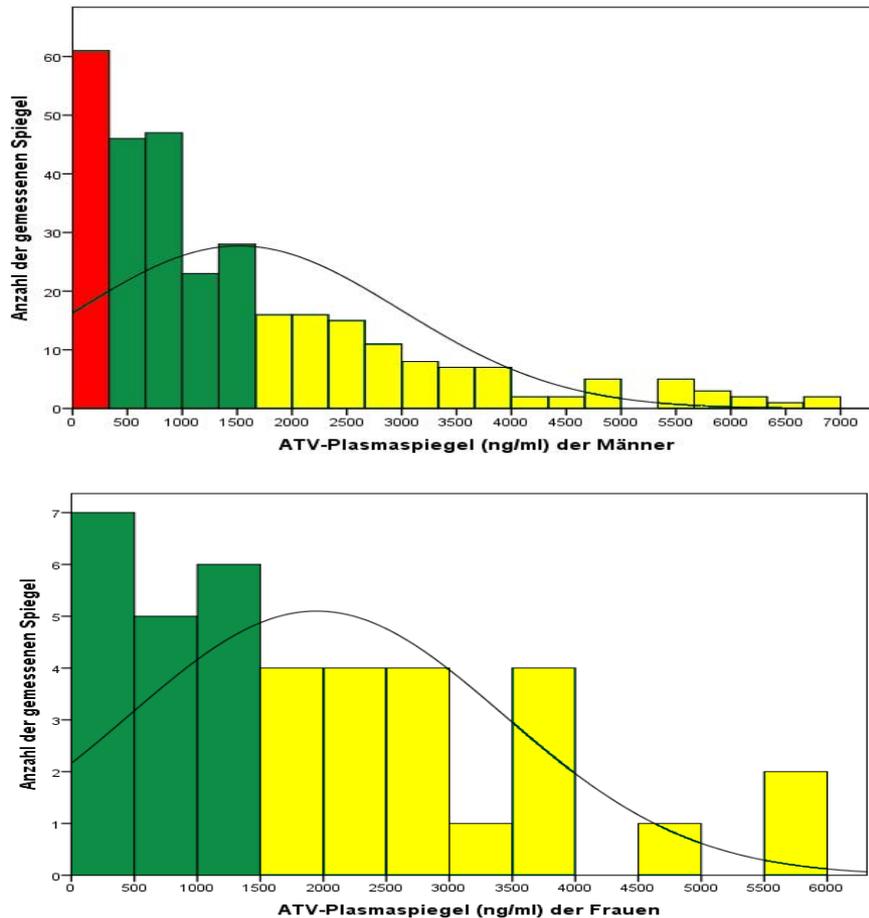


Abbildung 3-3 Histogramme zur Demonstration der Verteilung der Plasmaspiegel des ATV; oben: männlich (m), unten: weiblich (w); rot: unterhalb der Nachweisgrenze, grün: im therapeutischen Bereich, gelb: oberhalb des therapeutischen Bereichs

Es wurden $n=307$ Plasmaspiegel der Männer und $n=38$ der Frauen gemessen. Unterhalb der Nachweisgrenze befanden sich $n=20$ Plasmaspiegel (9,1%) der Männer und keiner der Frauen. Unterhalb des therapeutischen Bereichs, also unter 150 ng/ml, waren acht (2,6%) Plasmaspiegel der Männer auszumachen. Im therapeutischen Bereich von 150-1000 ng/ml ließen sich $n=130$ (42,3%) Plasmaspiegel der Männer und $n=12$ (31,6%) Plasmaspiegel der Frauen bestimmen. Oberhalb von 1000 ng/ml waren $n=149$ (48,5%) Plasmaspiegel der Männer und $n=26$ (68,4%) der Frauen messbar.

3.3.2 Interindividuelle Schwankungen des ATV

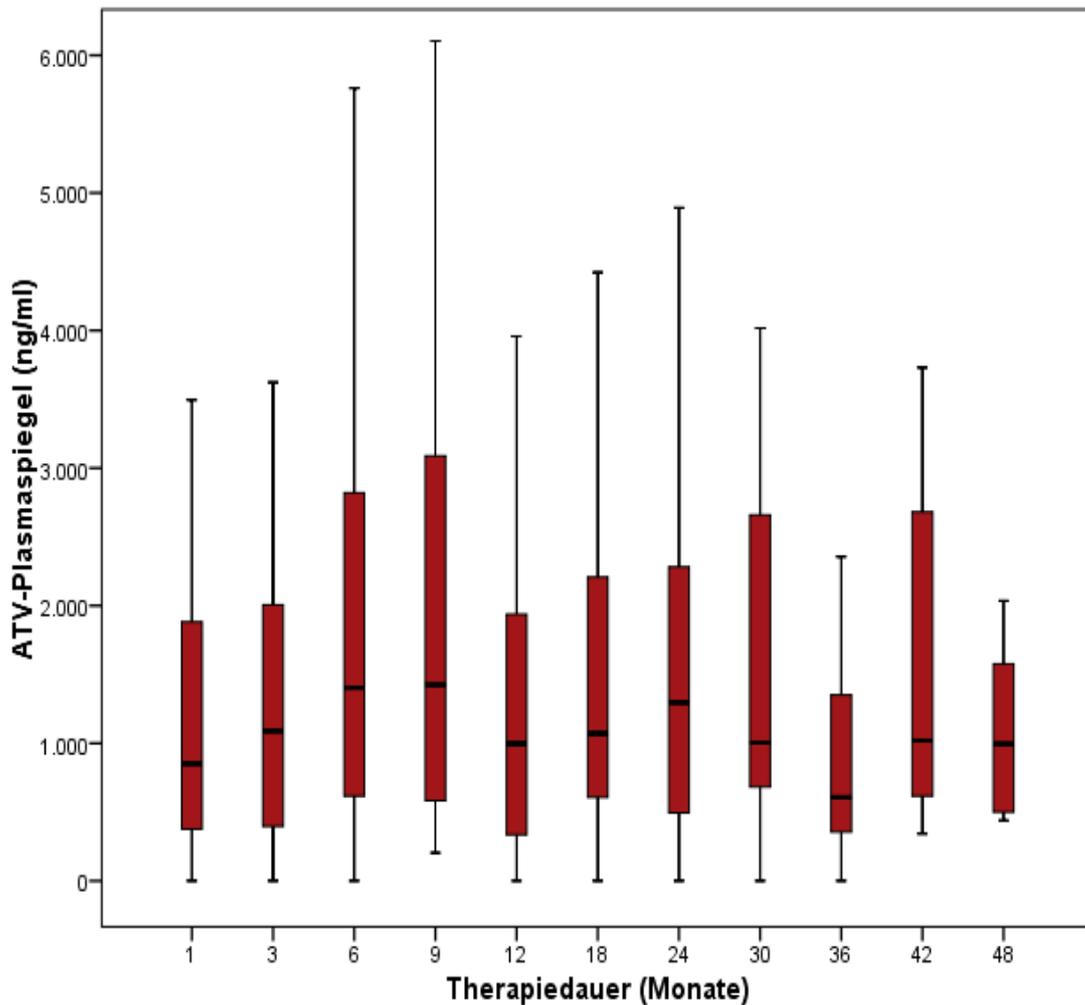


Abbildung 3-4 Verlauf der ATV-Plasmaspiegel über den Zeitraum von vier Jahren

Im Verlauf der vier Beobachtungsjahre ergaben sich interindividuell mittlere Plasmaspiegelwerte von initial $1207,53 \pm 1113,63$ ng/ml bis hin zum höchsten Wert im Monat 9 von $2022,07 \pm 1789,56$ ng/ml, die sich voneinander allerdings nicht signifikant unterschieden ($p=0,158$). Im Monat 30 betrug der Mittelwert $1549,37 \pm 1200,93$ ng/ml, danach waren die Probandenzahlen nicht mehr repräsentativ.

Monat	Anzahl der Patienten	Mittelwert + Standardabweichung
1	30	1207,53 ± 1113,63
3	43	1481,58 ± 1449,66
6	41	1886,44 ± 1651,62
9	43	2022,07 ± 1789,56
12	48	1412,60 ± 1460,42
18	42	1573,38 ± 1520,88
24	35	1612,89 ± 1466,98
30	27	1549,37 ± 1200,93
36	20	951,55 ± 954,77
42	10	1806,00 ± 1868,30
48	6	1090,83 ± 619,12

Tabelle 3-4 Atazanavir-Plasmaspiegel in den verschiedenen Monaten mit Anzahl der Patienten, Mittelwert und Standardabweichung (ng/ml)

3.3.3 Intraindividuelle Schwankungen des ATV

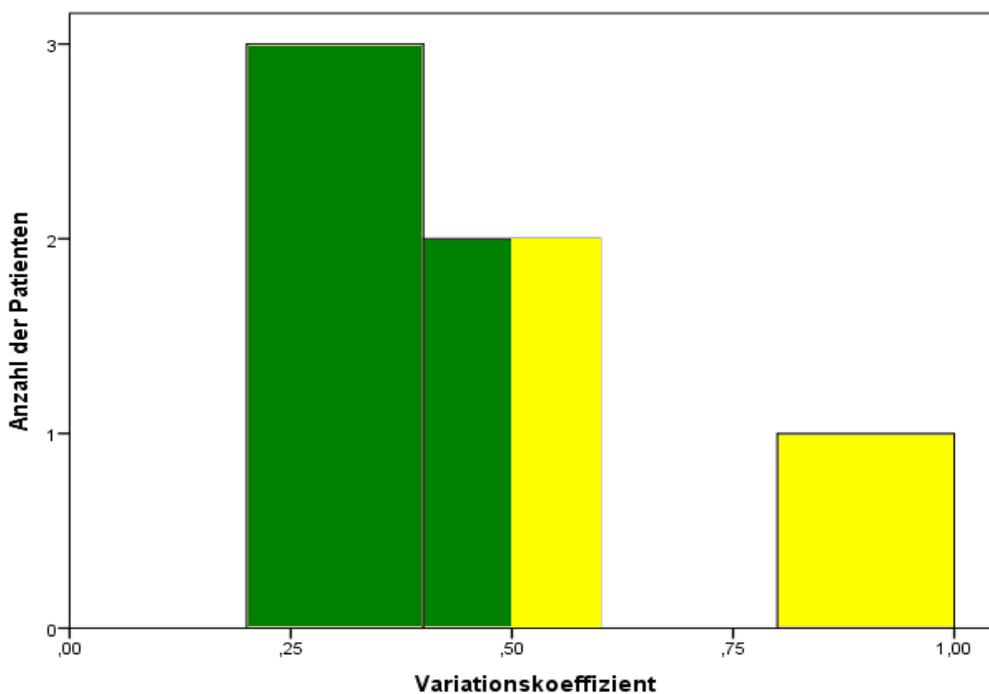
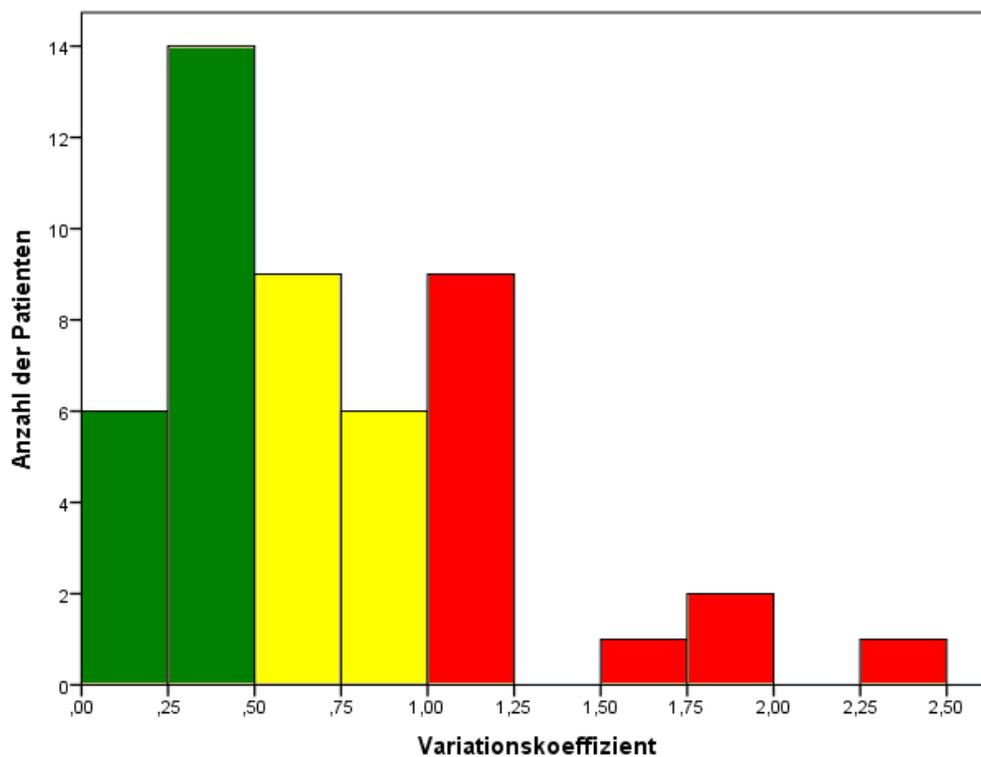


Abbildung 3-5 Histogramm der Variationskoeffizienten der ATV-Patienten (oben: Männer, unten: Frauen)

Hier wurde der Variationskoeffizient der verschiedenen therapeutischen Wirkspiegel jedes einzelnen Patienten gemessen und in zwei Histogrammen geschlechterspezifisch aufgetragen. Der mittlere Variationskoeffizient beträgt bei den Männern $73\% \pm 51,2\%$ und bei den Frauen $47\% \pm 24,5\%$. Insgesamt gab es bei den Männern $n=20$ (41,7%) Patienten und bei den Frauen vier (66,7%) Patientinnen mit einem VC unter 50% (grün), weitere $n=15$ (31,2%) männliche Probanden und zwei (33,3%) weibliche mit einem VC zwischen 50% und 100% (gelb) und $n=12$ (27,1%) männliche Patienten mit einem VC über 100% (rot).

3.3.4 Vergleich der inter- und intraindividuellen Schwankungen des ATV

Interindividuelle Schwankung ATV		Intraindividuelle Schwankung ATV	
Männer	Frauen	Männer	Frauen
22,1%	51,4%	57,7%	39,7%

Tabelle 3-5 Vergleich der intra- und interindividuellen Schwankungen der Geschlechter

Die interindividuelle Schwankung wurde durch den Variationskoeffizienten der Mittelwertdaten bestimmt und beträgt 22,1% für die Männer und 51,4% für die Frauen.

Für die Bestimmung der intraindividuellen Schwankungen wurde der Median der Variationskoeffizienten berechnet; dieser beträgt für die Männer 57,7% und für die Frauen 39,7%.

3.3.5 Unterschiedliche Plasmaspiegel der Männer und Frauen bei ATV

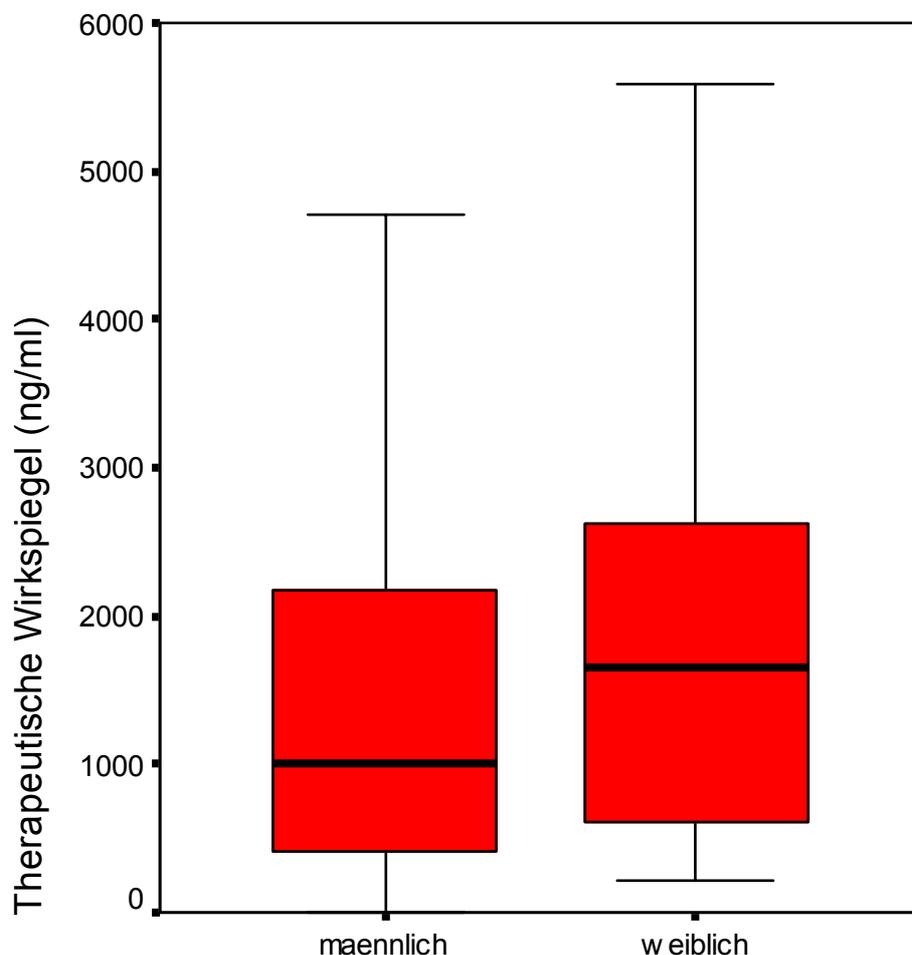


Abbildung 3-6 ATV-Wirkspiegel im Vergleich Männer – Frauen

Im Atazanavir-Kollektiv wurden n=307 Plasmaspiegel der Männer und n=38 der Frauen gemessen. Im Mittel betrug der Wert der Männer $1518,15 \pm 1473,45$ ng/ml, der sich von 0 ng/ml, das entspricht der Nichteinnahme des Medikaments, bis 6852 ng/ml erstreckte. Bei den Frauen ergab sich ein Mittelwert von $1946,34 \pm 1486,09$ ng/ml, mit dem untersten Wert von 220 ng/ml und einem höchsten Wert von 5586 ng/ml. Der Vergleich der Mittelwerte der beiden Geschlechter ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,233$).

3.3.6 Unterschiedliche Verläufe der ATV-Plasmaspiegel der Geschlechter

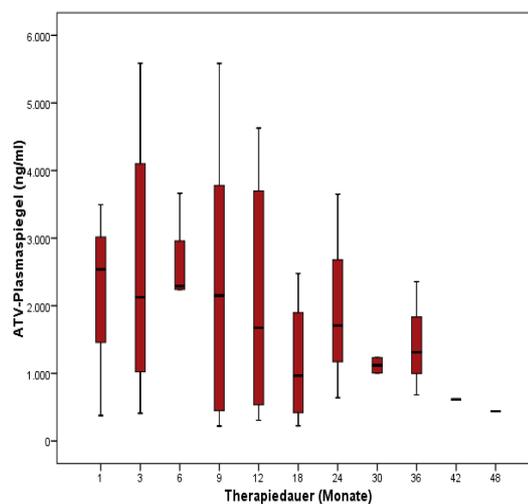
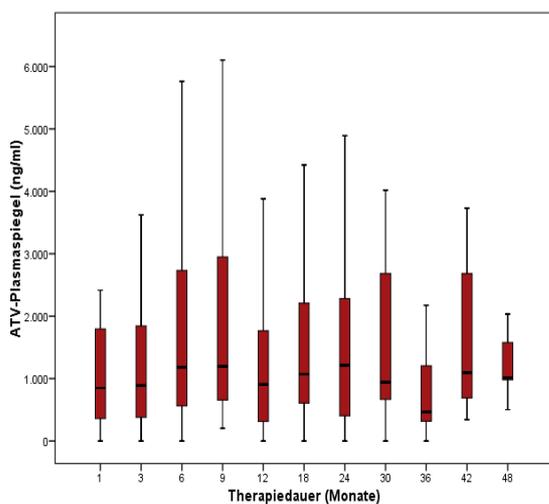


Abbildung 3-7 Verlauf der ATV-Plasmaspiegel (ng/ml) der Männer über 4 Jahre

Abbildung 3-8 Verlauf der ATV-Plasmaspiegel (ng/ml) der Frauen über 4 Jahre

Zu Beginn der Beobachtung war bei den Männern ein Mittelwert von $1104,26 \pm 1037,41$ ng/ml zu verzeichnen – nach neun Monaten wurde der höchste Wert mit $1962,51 \pm 1766,95$ ng/ml gemessen. Diese Werte unterscheiden sich signifikant voneinander und haben einen p-Wert von 0,036*.

Bei den Frauen lag der Wert des ersten Monats mit $2137,00 \pm 1597,40$ ng/ml deutlich höher im Vergleich zu den Männern. Jedoch war dieser nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,201$). Nach einem Monat war mit $2562,00 \pm 2208,44$ ng/ml der höchste Wert der Frauen erreicht, welcher sich allerdings nicht signifikant vom Initialwert unterschied ($p=0,336$).

Monat	Anzahl der Männer	Mittelwert und Standardabweichung (ng/ml)	Anzahl der Frauen	Mittelwert und Standardabweichung (ng/ml)	p-Wert
1	27	1104,26 ± 1037,41	3	2137,00 ± 1597,40	0,201
3	39	1370,77 ± 1342,46	4	2562,00 ± 2208,44	0,210
6	36	1810,36 ± 1720,01	5	2434,20 ± 982,27	0,176
9	37	1962,51 ± 1766,95	6	2389,33 ± 2057,67	0,624
12	42	1316,40 ± 1413,97	6	2086,00 ± 1741,36	0,236
18	38	1616,97 ± 1569,53	4	1159,25 ± 988,36	0,700
24	32	1576,72 ± 1481,28	3	1998,67 ± 1526,54	0,517
30	25	1583,80 ± 1242,85	2	1119,00 ± 159,80	0,926
36	17	863,47 ± 968,63	3	1450,67 ± 845,33	0,153
42	9	1938,22 ± 1931,37	1	-	0,384
48	5	1221,00 ± 593,35	1	-	0,143

Tabelle 3-6 Atazanavir-Plasmaspiegel der verschiedenen Monate mit Anzahl der Patienten, Mittelwert und Standardabweichung – Männer und Frauen im Vergleich (p-Wert)

Der Tabelle 3-6 ist zu entnehmen, dass sich die ATV-Plasmaspiegelwerte der Frauen und Männer in keinem Monat signifikant unterscheiden.

3.3.7 Verteilung der LPV-Plasmaspiegel

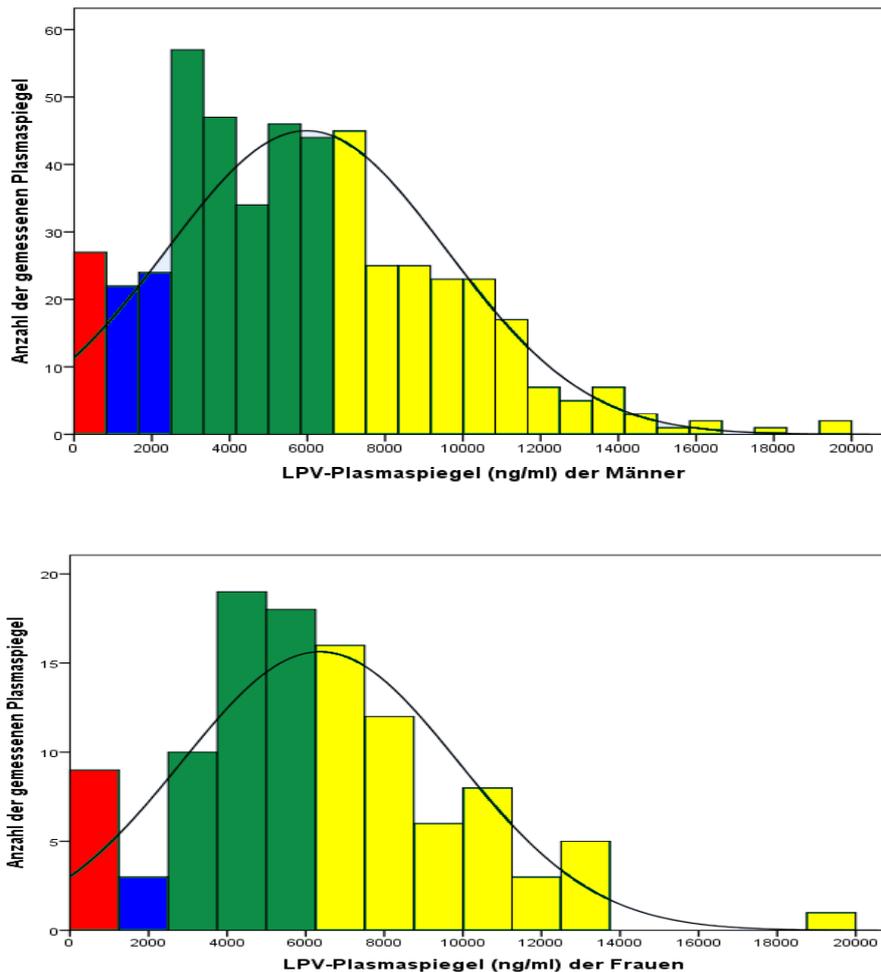


Abbildung 3-9 Histogramm zur Demonstration der Verteilung der Plasmaspiegel des LPV, rot: unterhalb der Nachweisgrenze, blau: unterhalb des therapeutischen Bereichs, grün: innerhalb des therapeutischen Bereichs, gelb: oberhalb des therapeutischen Bereichs

Es wurden $n=488$ Plasmaspiegel der Männer und $n=110$ der Frauen gemessen. Unterhalb der Nachweisgrenze befanden sich $n=16$ Plasmaspiegel (3,3%) der Männer und vier (3,6%) der Frauen. Unterhalb des therapeutischen Bereichs, also unter 3500 ng/ml, waren $n=119$ (24,4%) Plasmaspiegel der Männer und $n=17$ (15,5%) der Frauen auszumachen. Im therapeutischen Bereich von 3500-6000 ng/ml ließen sich $n=132$ (27,0%) Plasmaspiegel der Männer und $n=37$ (30,0%) Plasmaspiegel der Frauen bestimmen. Oberhalb von 6000 ng/ml waren $n=221$ (45,3%) Plasmaspiegel der Männer und $n=56$ (50,9%) der Frauen messbar.

3.3.8 Interindividuelle Schwankungen des LPV

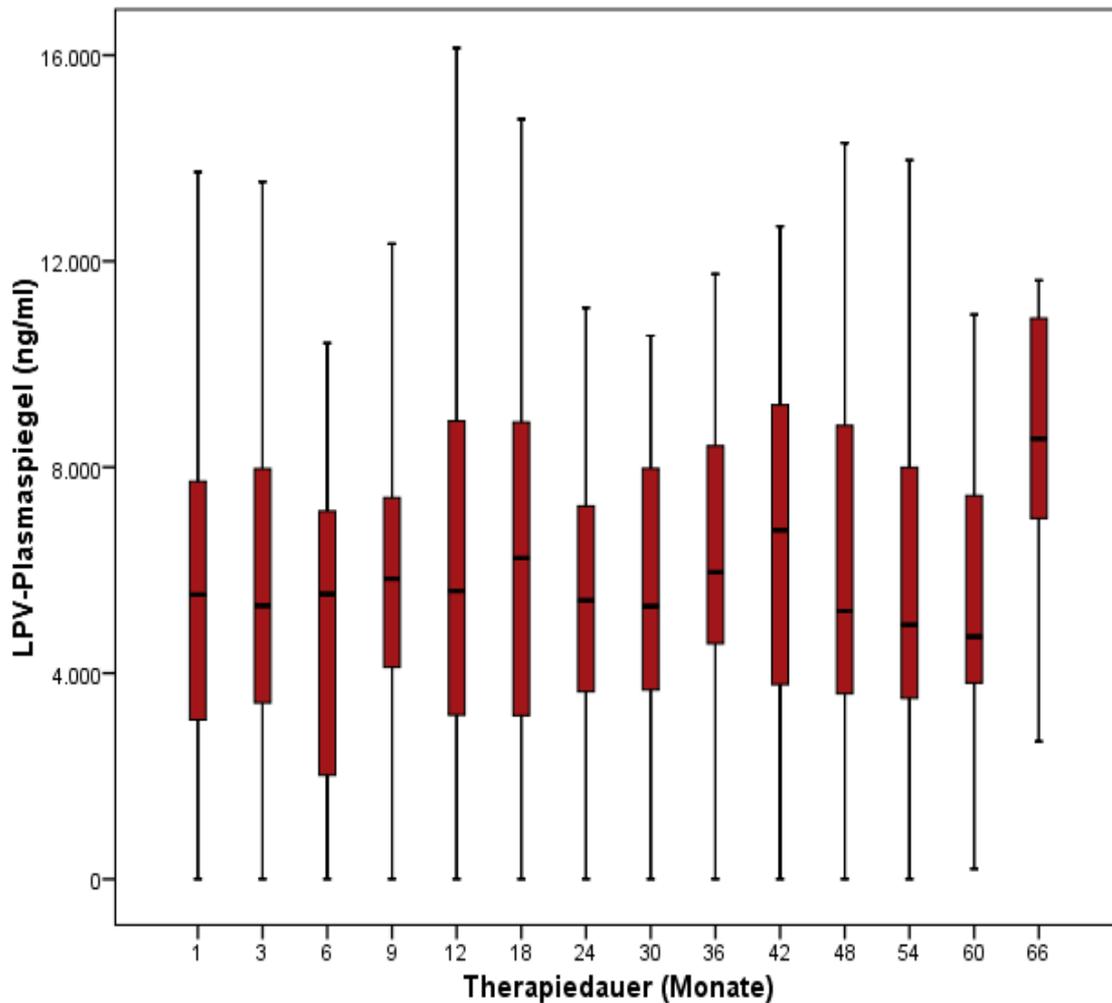


Abbildung 3-10 Verlauf der LPV-Spiegel über den Zeitraum von 5,5 Jahren

Zu Beginn der Beobachtung lagen die Plasmaspiegel im Mittel bei $6052,08 \pm 4076,72$ ng/ml, bei einer Spannweite von 0 ng/ml bis 19716 ng/ml. Der höchste Mittelwert wurde nach 18 Monaten erreicht und betrug $6558,54 \pm 3797,34$ ng/ml mit minimal 0 ng/ml und maximal 17777 ng/ml. Diese Mittelwerte unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,370$). Am Ende der Beobachtung waren lediglich acht Probanden zu ermitteln, sodass der erhöhte Wert am Ende nicht repräsentativ ist.

Monat	Anzahl der Patienten	Mittelwert + Standardabweichung
1	37	6052,08 ± 4076,72
3	49	5962,43 ± 3790,41
6	42	4917,45 ± 3183,46
9	55	6109,42 ± 3691,43
12	58	6334,24 ± 3855,70
18	69	6558,54 ± 3797,34
24	63	5638,05 ± 3064,28
30	55	5784,00 ± 3753,79
36	52	6142,12 ± 3096,54
42	40	6566,25 ± 3393,79
48	31	6338,39 ± 3885,25
54	24	5525,88 ± 3788,05
60	15	5785,67 ± 3114,61
66	8	8400,75 ± 2967,80

Tabelle 3-7 Lopinavir-Plasmaspiegel der verschiedenen Monate mit Anzahl der Patienten, Mittelwert und Standardabweichung (ng/ml)

3.3.9 Intraindividuelle Schwankungen des LPV

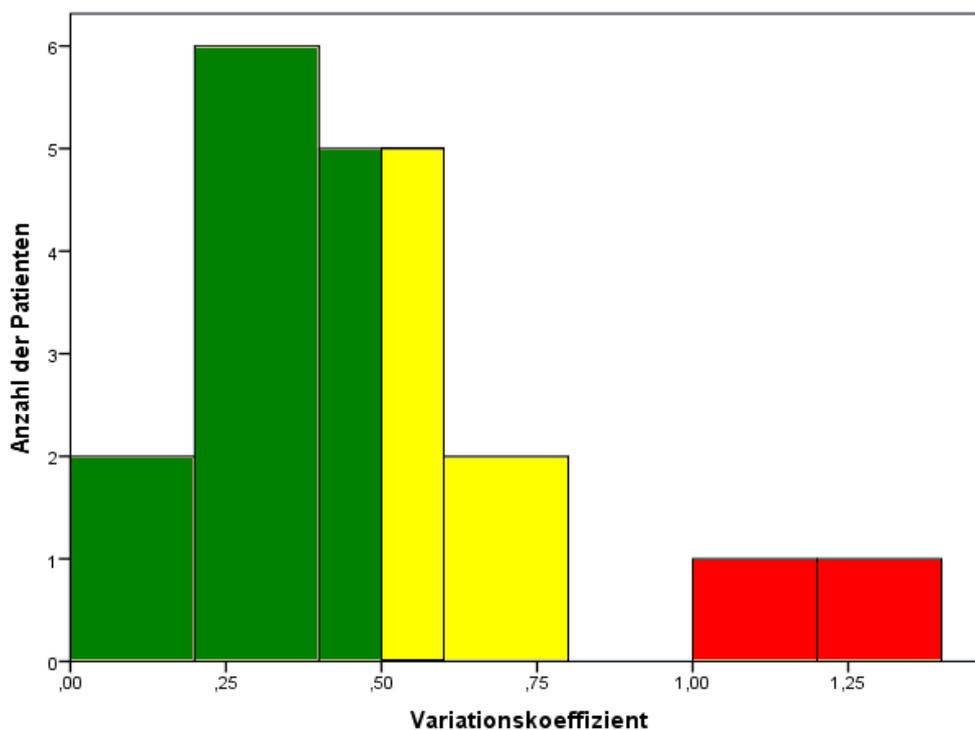
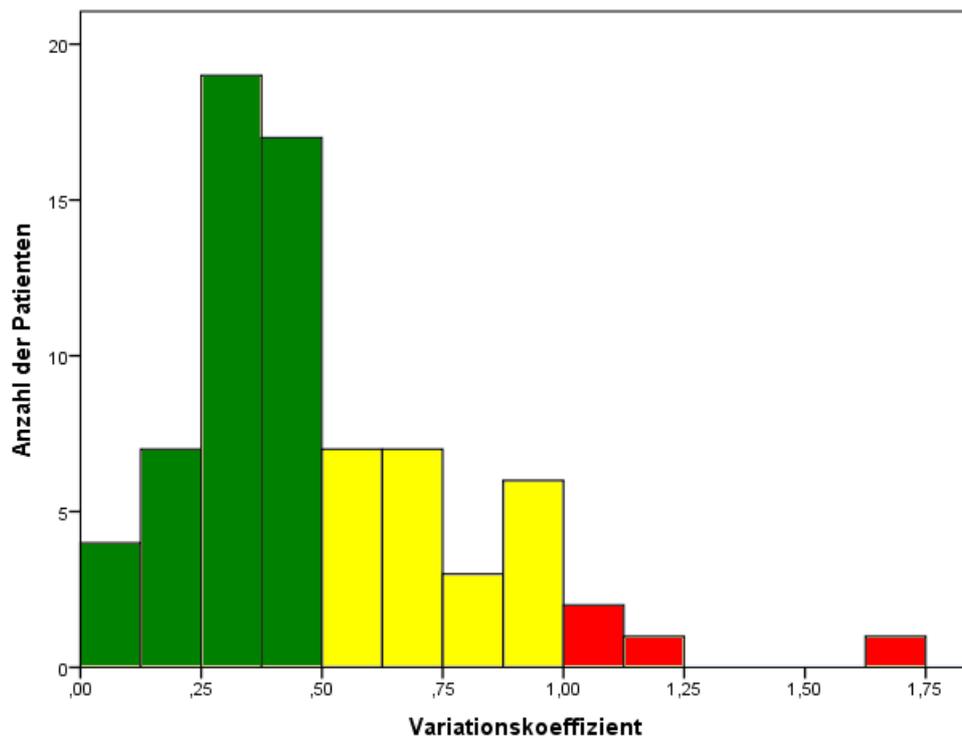


Abbildung 3-11 Histogramm der Variationskoeffizienten der LPV-Patienten (oben: Männer, unten: Frauen)

Hier wurde der Variationskoeffizient der verschiedenen therapeutischen Wirkspiegel jedes einzelnen Patienten gemessen und in zwei Histogrammen geschlechterspezifisch aufgetragen. Der mittlere Variationskoeffizient beträgt bei den Männern $49,2\% \pm 30,0\%$ und bei den Frauen $51,4\% \pm 32,9\%$. Insgesamt gab es bei den Männern $n=47$ (63,5%) Patienten und bei den Frauen zehn (58,8%) mit einem VC unter 50% (grün), weitere $n=23$ (31,1%) männliche Probanden und fünf (29,4%) weibliche mit einem VC zwischen 50% und 100% (gelb) und vier (5,4%) männliche Patienten und zwei (11,7%) weibliche mit einem VC über 100% (rot).

3.3.10 Vergleich der inter- und intraindividuellen Schwankungen des LPV

Interindividuelle Schwankung LPV		Intraindividuelle Schwankung LPV	
Männer	Frauen	Männer	Frauen
13,2%	30,1%	42,8%	41,4%

Tabelle 3-8 Vergleich der Schwankungen

Die interindividuelle Schwankung wurde durch den Variationskoeffizienten der Mittelwertdaten bestimmt und beträgt 13,2% für die Männer und 30,1% für die Frauen.

Für die Bestimmung der intraindividuellen Schwankungen wurde der Median des Variationskoeffizienten berechnet; dieser beträgt für die Männer 42,8% und für die Frauen 41,4%.

3.3.11 Unterschiedliche Plasmaspiegel der Männer und Frauen bei LPV

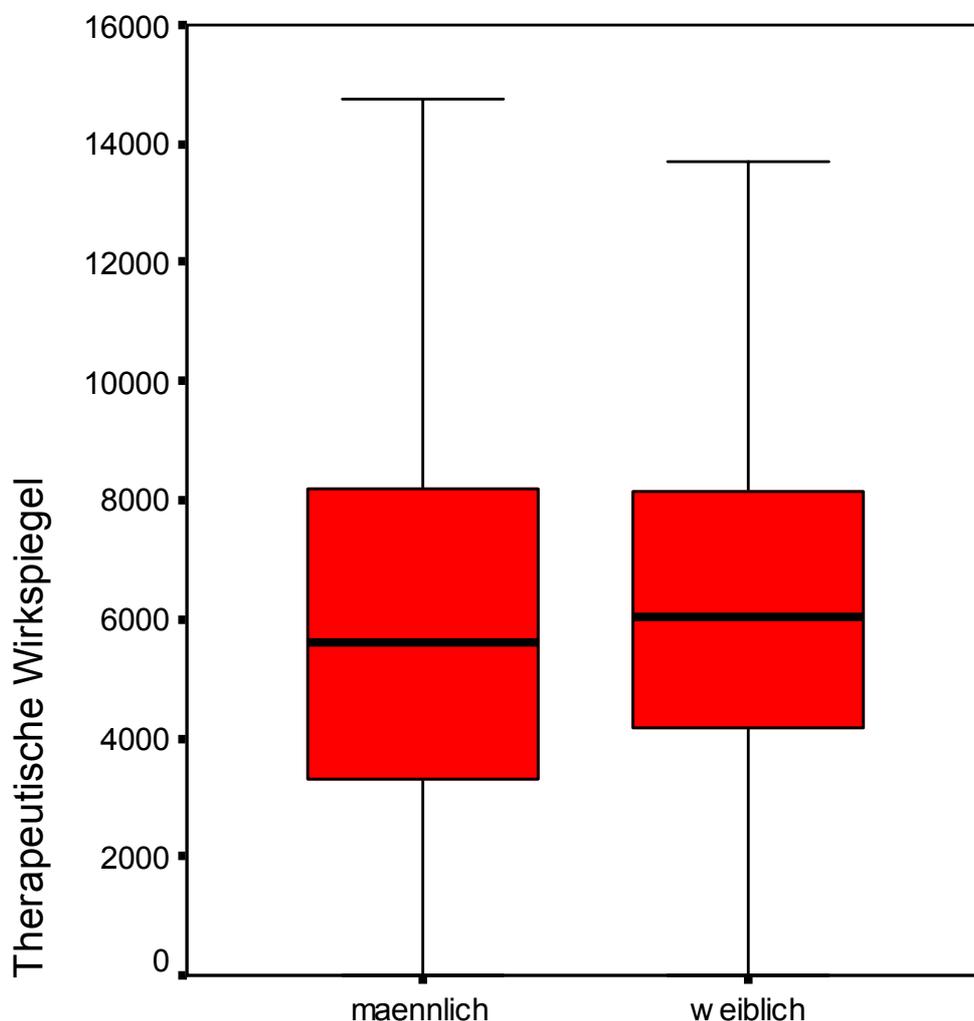


Abbildung 3-12 LPV-Plasmaspiegel im Vergleich Männer – Frauen

Bei den mit Lopinavir behandelten Patienten wurden bei den Männern n=488 Spiegel und bei den Frauen n=110 Plasmaspiegel gemessen. Im Mittel betrug der LPV-Plasmaspiegel der Männer $5977,85 \pm 163,21$ ng/ml, mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 20537 ng/ml. Bei den Frauen ergab sich ein Mittelwert von $6362,07 \pm 334,58$ ng/ml, mit dem unteren Wert von 0 ng/ml und dem oberen Wert von 19025 ng/ml. Die zwei Gruppen unterschieden sich nicht voneinander ($p=0,172$).

3.3.12 Unterschiedliche Verläufe der LPV-Plasmaspiegel der Geschlechter

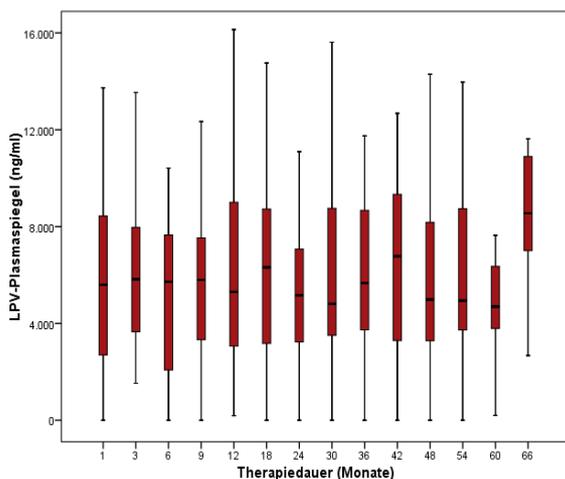


Abbildung 3-13 Verlauf der LPV-Plasmaspiegel (ng/ml) der Männer über 5,5 Jahre

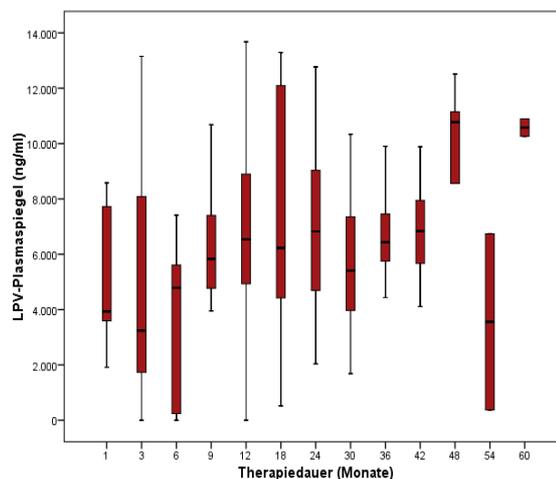


Abbildung 3-14 Verlauf der LPV-Plasmaspiegel (ng/ml) der Frauen über 5,5 Jahre

Zu Beginn der Beobachtung war bei den Männern ein Mittelwert von $6291,29 \pm 4487,97$ ng/ml zu verzeichnen, dieser entspricht dem höchsten Wert der Beobachtung. Nach sechs Monaten wurde der niedrigste Wert mit $5262,50 \pm 3259,60$ ng/ml gemessen. Diese Werte unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,528$).

Bei den Frauen lag der Wert des ersten Monats bei $5307,89 \pm 2446,69$ ng/ml und somit etwas niedriger im Vergleich zu den Männern. Der Vergleich dieser Werte ergab einen p-Wert von 0,887. Nach drei Jahren war mit $6937,27 \pm 1977,40$ ng/ml der höchste Wert der Frauen erreicht, welcher sich allerdings nicht signifikant vom Initialwert unterschied ($p=0,144$).

Monat	Anzahl der Männer	Mittelwert und Standardabweichung (ng/ml)	Anzahl der Frauen	Mittelwert und Standardabweichung (ng/ml)	p-Wert
1	28	6291,29 ± 4487,97	9	5307,89 ± 2446,69	0,887
3	41	6167,85 ± 3625,20	8	4909,63 ± 4680,45	0,213
6	32	5262,50 ± 3259,60	10	3813,30 ± 2791,55	0,148
9	44	5914,27 ± 3395,28	11	6890,00 ± 4814,13	0,628
12	48	6238,23 ± 3931,11	10	6795,10 ± 3628,58	0,471
18	56	6399,46 ± 3722,72	13	7243,77 ± 4191,27	0,509
24	51	5352,04 ± 3035,58	12	6853,58 ± 3008,02	0,100
30	44	5817,18 ± 4021,35	11	5651,27 ± 2555,43	0,784
36	41	5928,78 ± 3320,75	11	6937,27 ± 1977,40	0,319
42	34	6510,65 ± 3603,11	6	6881,33 ± 2003,75	0,850
48	26	5770,27 ± 3743,54	5	9292,60 ± 3552,29	0,086
54	22	5704,82 ± 3787,89	2	3557,50 ± 4502,15	0,531
60	13	5048,54 ± 2624,17	2	10577,00 ± 455,48	0,062
66	8	8400,75 ± 2967,80	0		

Tabelle 3-9 Lopinavir-Plasmaspiegel der verschiedenen Monate mit Anzahl der Patienten, Mittelwert und Standardabweichung – Männer und Frauen im Vergleich

Aus Tabelle 3-9 ist ersichtlich, dass sich die LPV-Plasmaspiegel der Männer und Frauen zu keinem Zeitpunkt signifikant unterscheiden.

3.4 Dosis/kg KG

3.4.1 Unterschied Frauen und Männer bei ATV

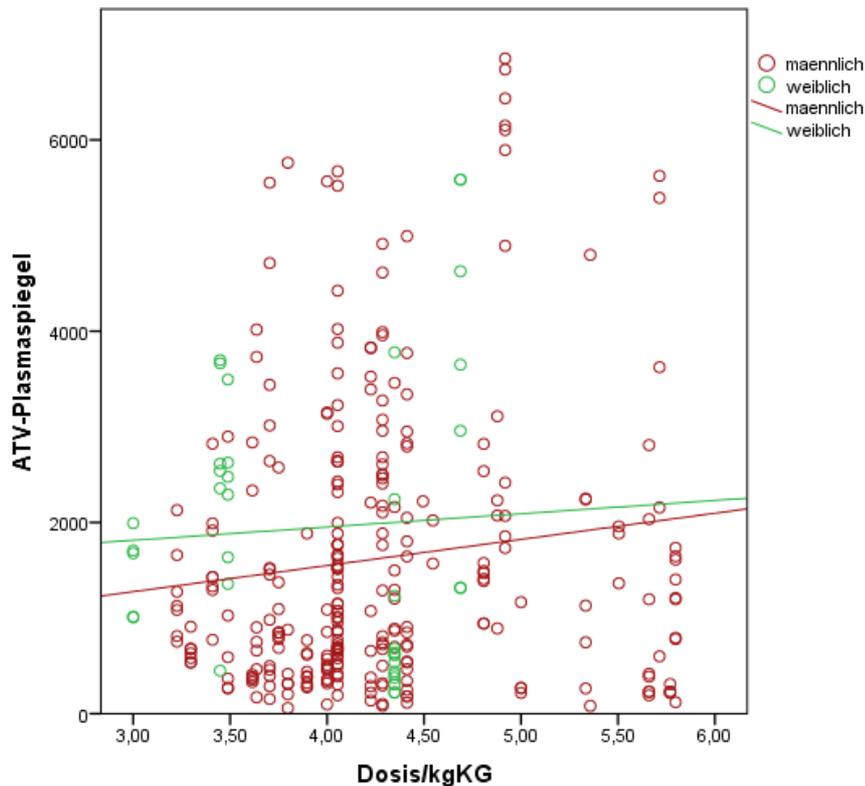


Abbildung 3-15 Unterschied der Frauen und Männer in Bezug auf die Plasmaspiegel bei Korrelation mit der ATV-Dosis (mg/kg KG)

Das durchschnittliche Körpergewicht der Frauen im ATV-Kollektiv betrug $79,17 \text{ kg} \pm 13,99 \text{ kg}$, das entspricht einem BMI von $26,51 \text{ kg/m}^2 \pm 5,94 \text{ kg/m}^2$. Das Durchschnittsgewicht der Männer war $72,52 \text{ kg} \pm 9,83 \text{ kg}$, was einem BMI von $23,31 \pm 3,27 \text{ kg/m}^2$ gleichkommt ($p=0,42$).

Die Dosis pro Kilogramm Körpergewicht betrug bei den Männern im Mittel $4,32 \pm 0,65$ mit dem Minimum bei 3,23 und dem Maximum bei 5,80. Bei den Frauen liegt der Mittelwert niedriger, d.h. bei $3,89 \pm 0,61 \text{ mg ATV/kg KG}$ mit einer Spannweite von 3,00 mg ATV/KG kg bis 4,69 mg ATV/kg KG ($p=0,00^*$).

Wie auch der Abbildung 3-17 zu entnehmen ist, steigen die Plasmaspiegel bei zunehmender Dosierung pro kg Körpergewicht nicht wesentlich. Hier betrug die Korrelation bei den Männern 0,081; das entspricht einem p-Wert von 0,577. Für die Frauen ergab sich eine Korrelation von 0,054, bei einem p-Wert von 0,919.

3.4.2 Unterteilung anhand des body-mass-index bei ATV

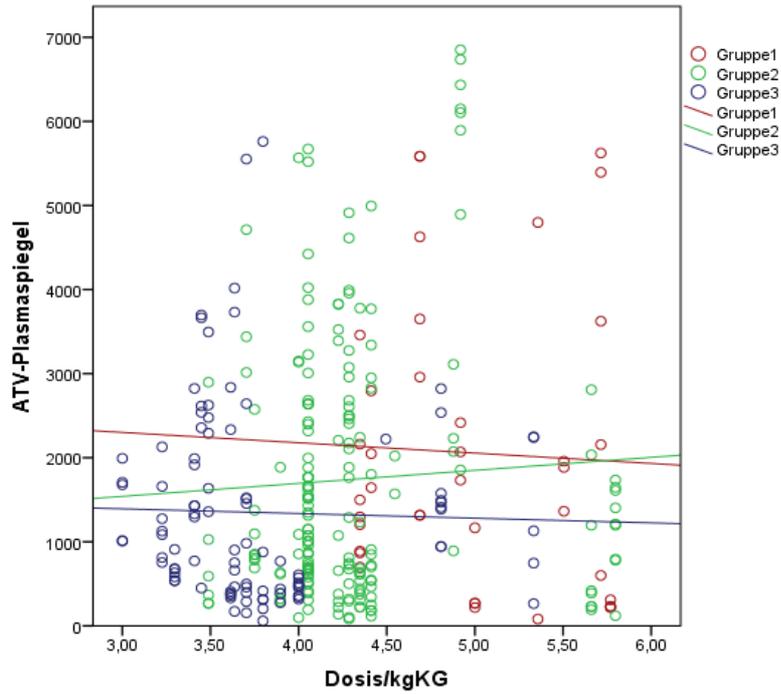


Abbildung 3-16 ATV-Plasmaspiegel in Bezug zu der Dosierung des ATV pro kg KG; Unterscheidung der verschiedenen BMI-Klassen

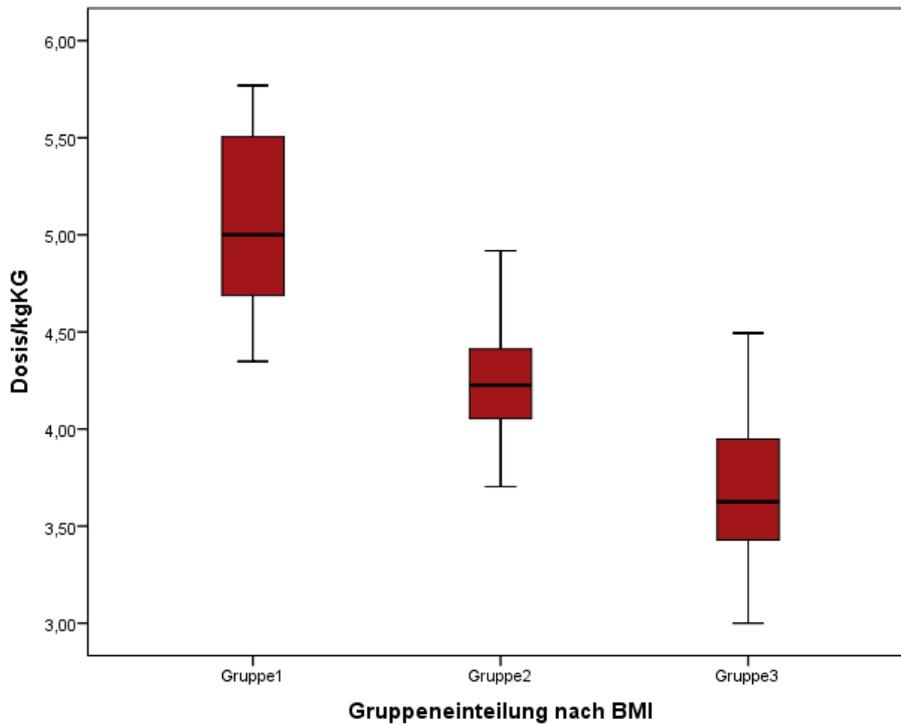


Abbildung 3-17 Unterschiedliche Dosis pro kg KG der drei BMI Klassen

Das Patientenkollektiv wurde gemäß seines body-mass-index (BMI) in drei Kategorien eingeteilt. In der ersten Gruppe befinden sich Patienten mit einem BMI unter 20 kg/m^2 . Die zweite Gruppe besteht aus Patienten mit einem BMI zwischen 20 und 25 kg/m^2 ; in der dritten Gruppe hatten die Patienten einen BMI über 25 kg/m^2 .

In der ersten Gruppe sind $n=39$ Patientenplasmaspiegel erfasst worden. Deren durchschnittlicher Wert beträgt $2056,54 \pm 1695,13 \text{ ng/ml}$ mit einer Spannweite von 81 ng/ml bis maximal 5624 ng/ml . Wie auch aus Abbildung 3-16 zu entnehmen ist, werden in dieser Gruppe die höchsten Dosen/kg erreicht, mit durchschnittlich $5,08 \pm 0,51 \text{ mg/kg KG}$, bei minimal $4,35 \text{ mg/kg KG}$ und maximal $5,77 \text{ mg/kg KG}$.

In der zweiten Gruppe wurden insgesamt $n=187$ Patientenspiegel erfasst. Im Mittel erreichte diese Gruppe einen Plasmaspiegel von $1744,93 \pm 1552,10 \text{ ng/ml}$ bei minimal 82 ng/ml und maximal 6852 ng/ml . Die mittlere Dosis lag bei $4,28 \pm 0,48 \text{ mg/kg KG}$, mit einer Spannweite von $3,49 \text{ mg/kg KG}$ bis $5,80 \text{ mg/kg KG}$.

In der dritten Gruppe wurden $n=99$ Patientenplasmaspiegel gemessen. Der Mittelwert des Plasmaspiegels betrug $1348,77 \pm 1133,45 \text{ ng/ml}$ mit minimal 59 ng/ml bis maximal 5762 ng/ml . Hier wurden die geringsten Dosen/kg KG erreicht, mit mittleren $3,80 \pm 0,59 \text{ mg/kg KG}$ und einer Spannweite von $3,00 \text{ mg/kg KG}$ bis $5,33 \text{ mg/kg KG}$.

Die Dosis/kg KG der ersten und zweiten Gruppe unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p_1=0,110$), jedoch unterscheiden sich diejenigen der zweiten und dritten sowie die der ersten und dritten Gruppe voneinander ($p_{2/3}=0,000^*$).

Die Plasmaspiegel der verschiedenen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p_1=0,582$; $p_2=0,085$; $p_3=0,706$).

In den ersten zwei Gruppen ließ sich keine Signifikanz der Spiegel in Bezug zur Dosis pro kg Körpergewicht nachweisen; in der ersten Gruppe war die Korrelation negativ und betrug $-0,169$ ($p=0,303$), in der zweiten war die Korrelation leicht positiv mit einem Wert von $0,020$ ($p=0,786$); und in der dritten Gruppe ließ sich eine negative signifikante Korrelation von $-0,202$ ($p=0,044^*$) ausmachen.

3.4.3 Unterschied Frauen und Männer bei LPV

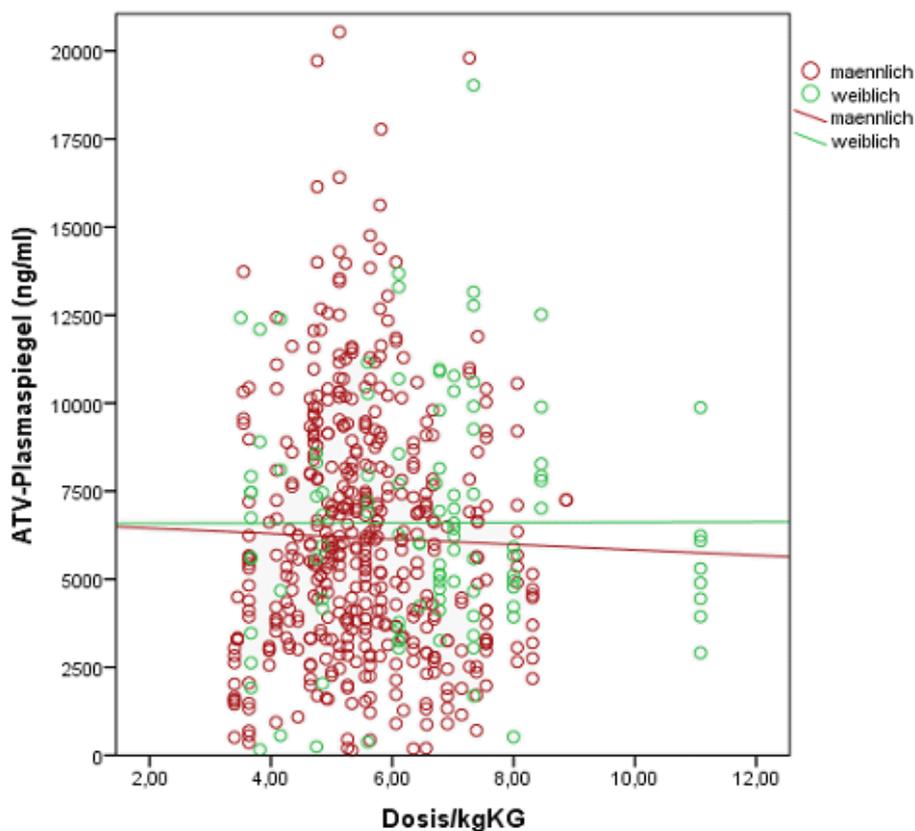


Abbildung 3-18 Unterschied der Frauen und Männer in Bezug auf die Plasmaspiegel bei Korrelation mit der LPV-Dosis (mg/kg KG)

Das durchschnittliche Gewicht der Frauen betrug $65,56 \text{ kg} \pm 17,14 \text{ kg}$, was einem BMI von $23,41 \text{ kg/m}^2 \pm 5,48 \text{ kg/m}^2$ entspricht. Die Männer sind durchschnittlich $75,88 \text{ kg} \pm 13,05 \text{ kg}$ schwer und haben einen durchschnittlichen BMI von $23,37 \text{ kg/m}^2 \pm 3,23 \text{ kg/m}^2$.

Die durchschnittliche Dosierung pro kg Körpergewicht belief sich bei den Männern auf $5,53 \pm 1,17 \text{ mg}$, mit einer Spannweite von $3,40 \text{ mg/kg KG}$ bis $8,87 \text{ mg/kg KG}$. Bei den Frauen ergab sich eine signifikant höhere Dosierung ($p=0,000^*$) mit $6,24 \pm 1,84 \text{ mg/kg KG}$, einem Minimalwert von $3,50$ sowie einem Maximalwert von $11,08 \text{ mg/kg KG}$.

Sowohl bei den Männern ($p=0,470$) als auch bei den Frauen ($p=0,550$) ergaben sich bei der Korrelation der Plasmaspiegel mit der Dosis pro kg Körpergewicht keine signifikanten Werte.

3.4.4 Unterteilung anhand des body-mass-index bei LPV

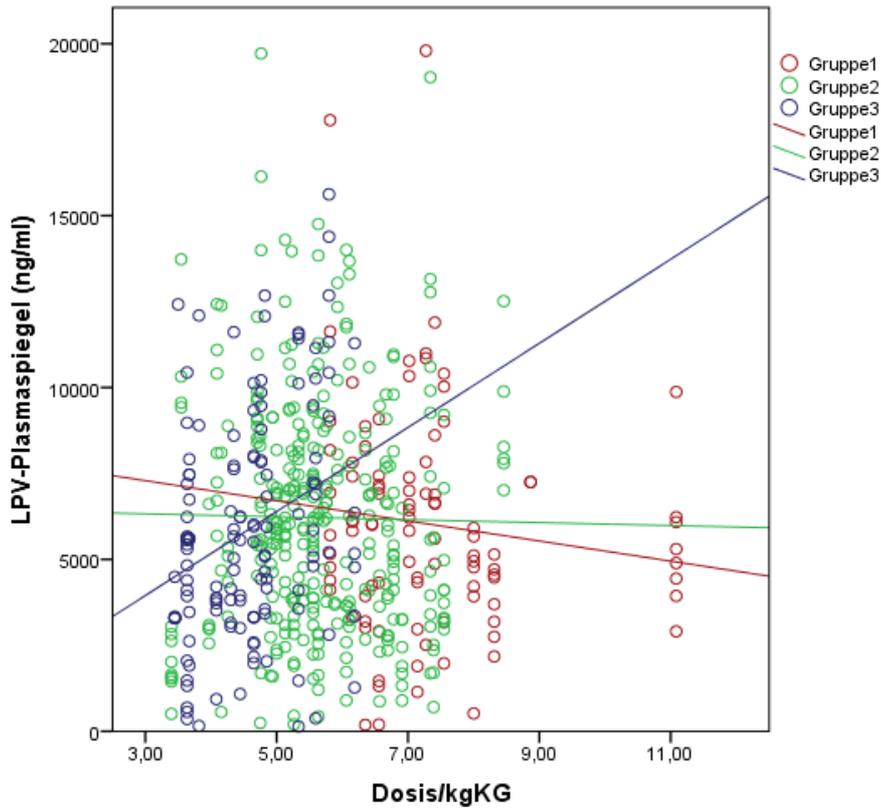


Abbildung 3-19 LPV-Plasmaspiegel im Bezug zu der Dosierung des LPV pro kg KG; Unterscheidung der verschiedenen BMI-Klassen

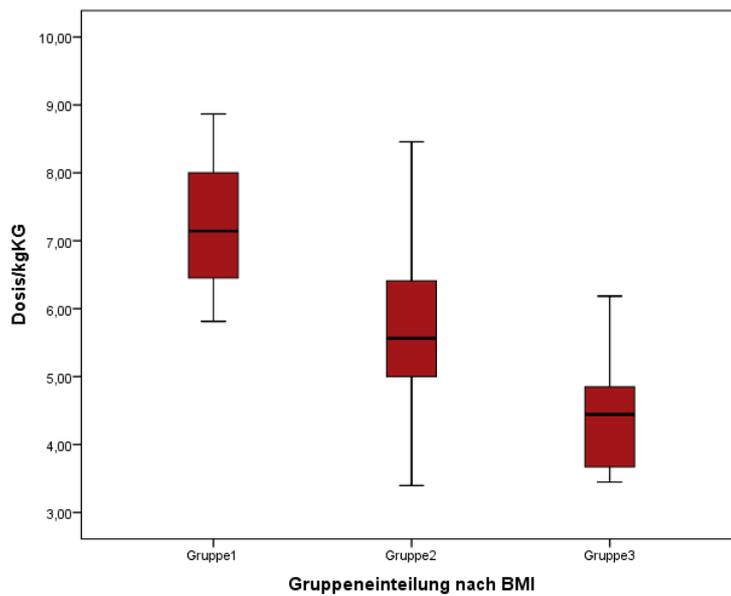


Abbildung 3-20 Unterschiedliche Dosis pro kg Körpergewicht der drei BMI Klassen

In der ersten Gruppe wurden n=94 Plasmaspiegel gemessen, deren Durchschnittswert $6010,13 \pm 3262,88$ ng/ml beträgt mit einer Spannweite von 187 ng/ml bis 19799 ng/ml. Wie bei ATV wurden auch hier die höchsten Dosierungen pro kg Körpergewicht mit $7,37 \pm 1,28$ mg/kg KG und einer Spannweite von 5,81 mg/kg KG bis 11,08 mg/kg KG ermittelt.

Die zweite Gruppe hatte n=323 gemessene Plasmaspiegel, wobei der Mittelwert bei $6212,43 \pm 3417,05$ ng/ml lag, mit dem Minimum bei 203 ng/ml und dem Maximum bei 19716 ng/ml. Hier lag die durchschnittliche Dosierung pro kg Körpergewicht bei $5,65 \pm 1,02$ mg/kg KG, mit einer Spannweite von 3,40 mg/kg KG bis 8,46 mg/kg KG.

Bei der dritten Gruppe ergab sich bei n=132 gemessenen Plasmaspiegeln ein Mittelwert von $5875,81 \pm 3328,36$ ng/ml, mit minimal 137 ng/ml und maximal 15619 ng/ml. Hier waren die niedrigsten Dosierungen zu verzeichnen, mit einem Mittelwert von $4,51 \pm 0,81$ mg/kg KG und einer Spannweite von 3,45 mg/kg KG bis 6,19 mg/kg KG.

Alle drei Gruppen unterschieden sich bezüglich ihrer Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht signifikant ($p_{1/2/3}=0,000^*$).

Betrachtet man die Beziehung der LPV-Plasmaspiegel der verschiedenen Gruppen, so lässt sich keine Signifikanz ermitteln ($p_1=0,473$; $p_2=0,372$; $p_3=0,760$).

Korreliert man in den einzelnen Gruppen die LPV-Plasmaspiegel mit der Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht, so kommt man zu folgenden Ergebnissen: in der ersten Gruppe findet sich eine Korrelation von -0,159 ($p=0,127$); in der mittleren Gruppe erhält man die leicht negative Korrelation von -0,047 ($p=0,397$); und in der dritten Gruppe lässt sich die signifikante Korrelation von 0,279 ($p=0,001^*$) berechnen.

3.5 Wirksamkeit

3.5.1 Viruslast

ATV

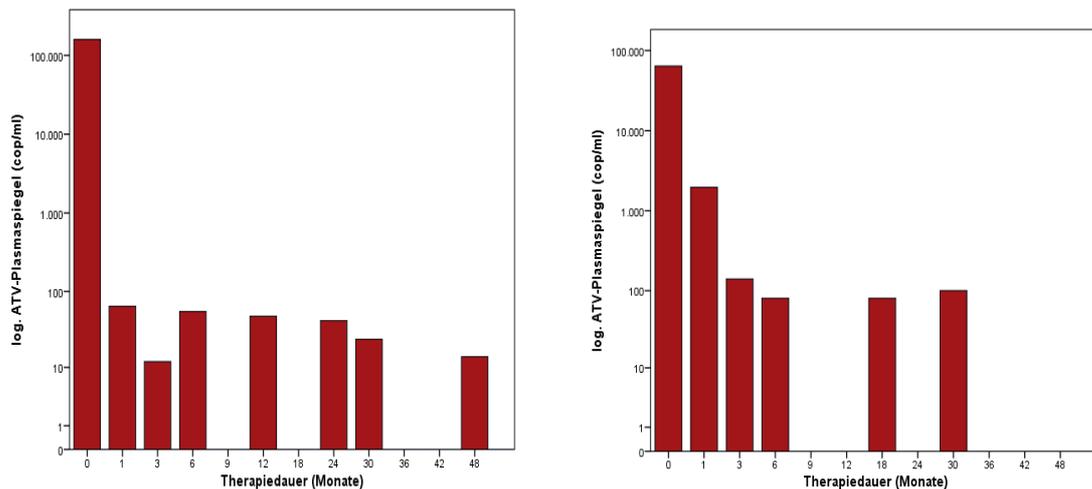


Abbildung 3-21 Verhalten der ATV-Viruslast während der vierjährigen Therapie bei Männern (links) und Frauen (rechts)

Die Viruslast betrug bei den Männern vor Beginn der Therapie im Mittel $114871,5 \pm 165141,1$ cop/ml, bei einer Spannweite von 60 ng/dl bis 570000 cop/ml. Bereits nach einem Monat verringerte sie sich deutlich auf mittlere $4786,9 \pm 25773,9$ cop/ml. Dieser Abfall ist signifikant ($p=0,000^*$). Der höchste Mittelwert unter Therapie wurde nach sechs Monaten erreicht und betrug $27329,6 \pm 167213,1$ cop/ml.

Bei den Frauen betrug vor Beginn der Therapie die Viruslast im Mittel $29700,0 \pm 31489,2$ cop/ml, bei einer Spannweite von 2100 cop/ml bis 64000 cop/ml. Nach einem Monat sank sie auf mittlere $1205,0 \pm 1550,5$ cop/ml. Dieser Abfall ist ebenfalls signifikant ($p=0,000^*$). Der höchste Mittelwert unter Therapie wurde nach 2,5 Jahren erreicht und betrug $14000,0 \pm 34292,9$ cop/ml.

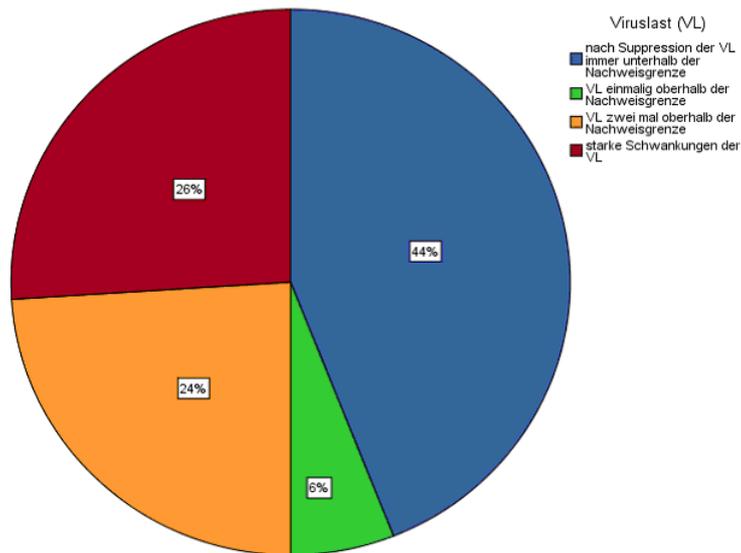


Abbildung 3-22 Verläufe der ATV-Viruslast der Männer

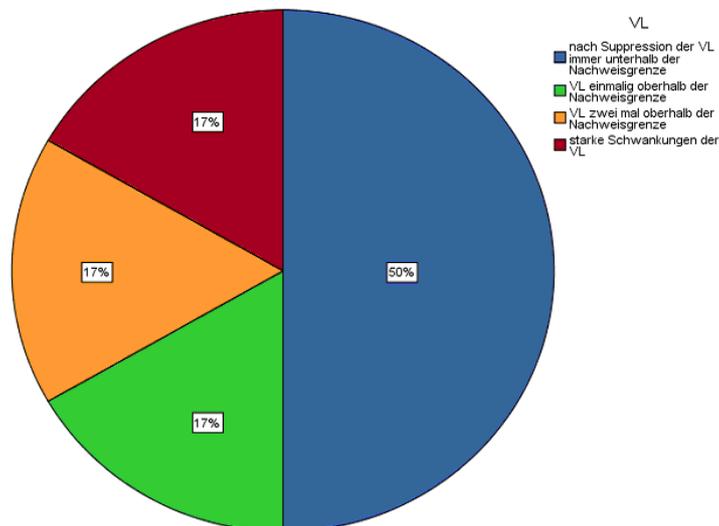


Abbildung 3-23 Verläufe der ATV-Viruslast der Frauen

Zu Beginn der Therapie war die Viruslast, wie oben beschrieben, bei allen Patienten stark erhöht. Bei n=22 (44%) männlichen Patienten und drei (50%) der weiblichen Patienten sank die Viruslast unter die Nachweisgrenze und blieb während der gesamten Therapie supprimiert. Drei (6%) Männer und eine (17%) Frau hatten einen einmaligen und n=12 (24%) Männer und eine (17%) Frau einen zweimaligen Anstieg der Viruslast während der Beobachtung. Schließlich war bei n=13 (26%) Patienten und einer Patientin (17%) kein nachhaltiger Abfall der Viruslast nachzuweisen, beziehungsweise starke Schwankungen nach Abfall der Viruslast zu beobachten.

LPV

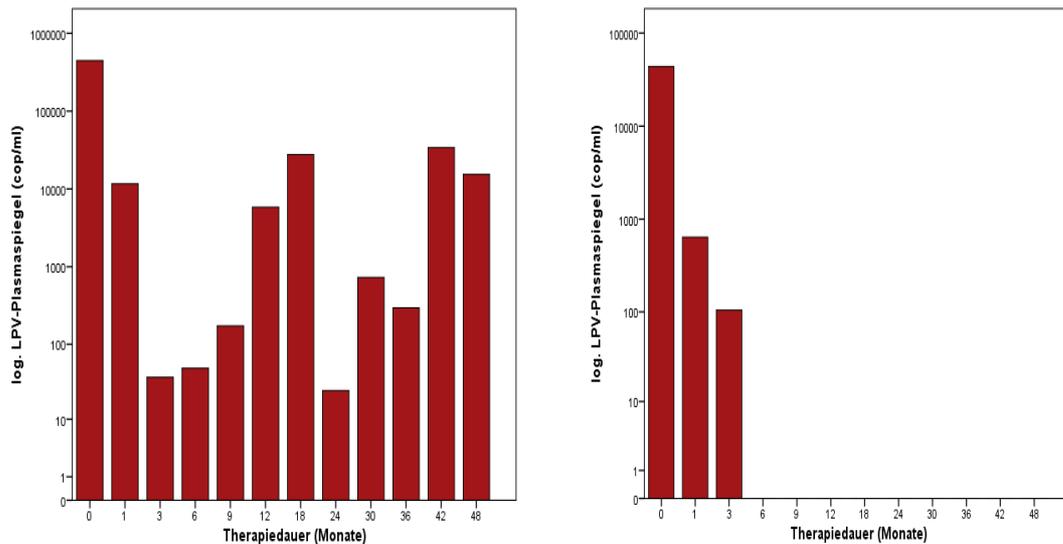


Abbildung 3-24 Verhalten der LPV-Viruslast während der Therapie bei Männern (links) und Frauen (rechts)

Vor der Lopinavirtherapie war bei den Männern die durchschnittliche Viruslast bei $337365,6 \pm 530726,4$ cop/ml, mit einer Spannweite von 100 cop/ml bis 2500000 cop/ml. Nach einem Monat reduzierte sich die Viruslast signifikant ($p=0,000^*$) auf mittlere $24446,5 \pm 143014,8$ cop/ml. Am höchsten war die Viruslast nach vier Jahren, mit $27756,9 \pm 134305,3$ cop/ml.

Bei den Frauen war die durchschnittliche Viruslast vor der Therapie mit Lopinavir bei $356360,85 \pm 595536,85$ cop/ml, mit einer Spannweite von 2500 cop/ml bis 2540000 cop/ml. Nach einem Monat reduzierte sich die Viruslast ebenfalls signifikant ($p=0,000^*$) auf mittlere $1704,7 \pm 2817,9$ cop/ml. Am höchsten war die Viruslast nach zwölf Monaten mit $28141,0 \pm 110097,4$ cop/ml.

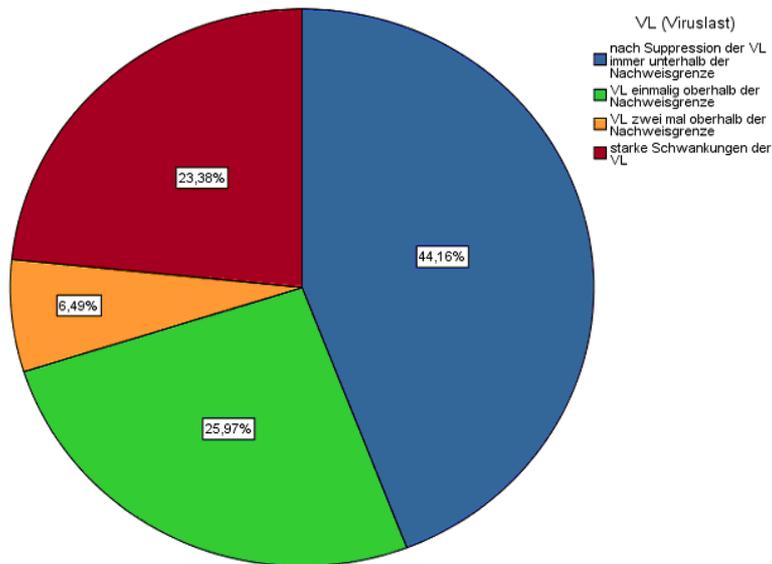


Abbildung 3-25 Verläufe der LPV-Viruslast der Männer

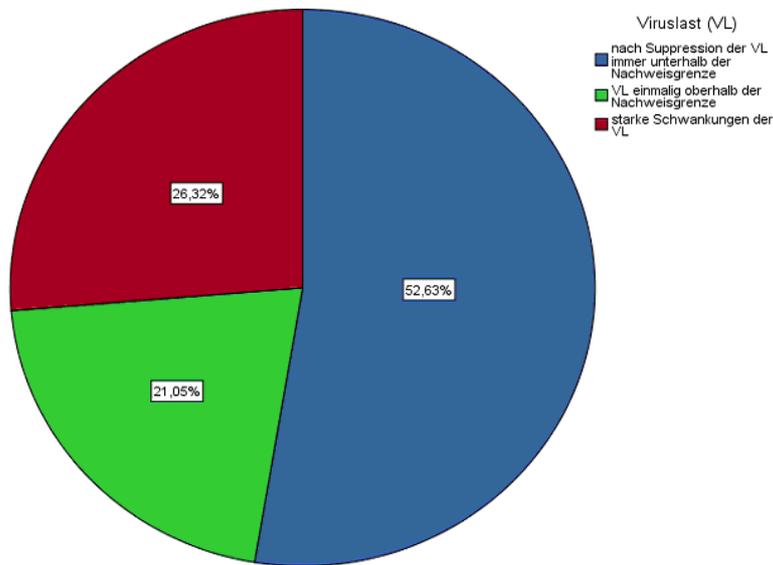


Abbildung 3-26 Verläufe der LPV-Viruslast der Frauen

Die initial stark erhöhte Viruslast sank bei n=34 (44,16%) männlichen Patienten und zehn (52,63%) unter die Nachweisgrenze ab und verblieb dort während der gesamten Beobachtung. Bei n=20 (25,97%) Männer und vier (21,05%) Frauen war einmalig ein über die Nachweisgrenze erhöhter Wert zu messen und bei fünf (6,49%) Männern trat dieses Phänomen zweizeitig auf. Es waren insgesamt n=18 (23,38%) Patienten und fünf (26,32%) Patientinnen auszumachen, bei denen die Werte im Verlauf öfter als zwei Mal erhöht waren oder sich vollkommen inkonstant verhielten.

3.5.2 CD4-Zellen

ATV

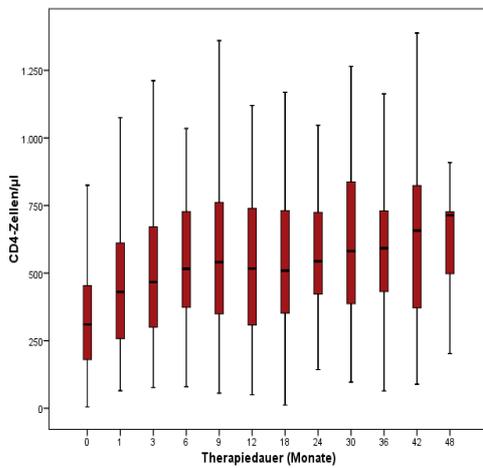


Abbildung 3-27 Verlauf der CD4-Zellen (Zellen/ μ l) über den Beobachtungszeitraum von vier Jahren

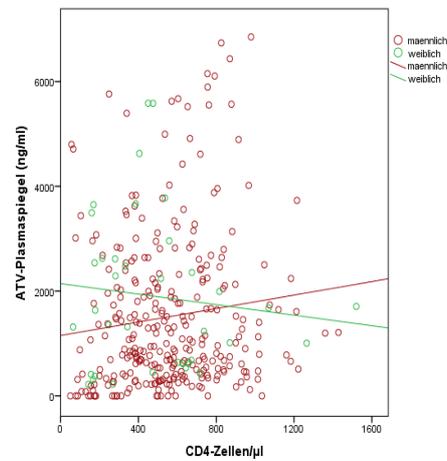


Abbildung 3-28 Korrelation der CD4-Zellzahlen mit dem ATV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Bei den CD4-Zellen findet sich der niedrigste Mittelwert initial, im Monat 0, und er beträgt $471,84 \pm 290,96$ Zellen/ μ l mit einer Spannweite von 5 Zellen/ μ l bis 825 Zellen/ μ l. Der Anstieg der Helferzellen nach einem Monat ist bei den Männern signifikant ($p=0,000^*$), bei den Frauen ließ sich kein signifikanter Anstieg nachweisen ($p=0,188$).

Die Männer erreichten einen Mittelwert von $554,73 \pm 226,70$ Zellen/ μ l, bei minimal 12 Zellen/ μ l und maximal 1428 Zellen/ μ l. Dem steht der Mittelwert der Frauen gegenüber mit $506,21 \pm 334,61$ Zellen/ μ l, mit minimal 64 Zellen/ μ l und maximal 1520 Zellen/ μ l, welche sich zueinander allerdings nicht signifikant unterscheiden ($p=0,485$).

In Bezug auf die Plasmaspiegel ließen sich sowohl bei den Männern ($p=0,47$) als auch bei den Frauen ($p=0,87$) keine Zusammenhänge mit den CD4-Zellen nachweisen.

LPV

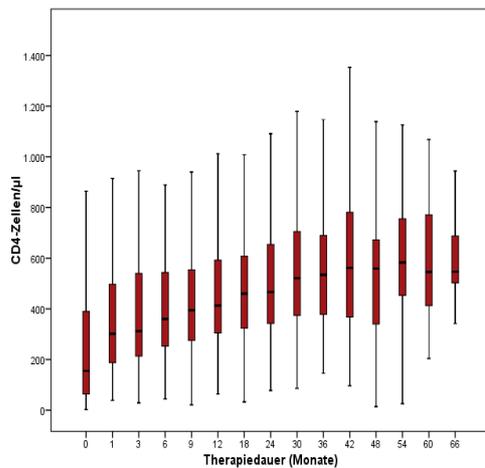


Abbildung 3-29 Verlauf der CD4-Werte (Zellen/ μ l) über den Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren

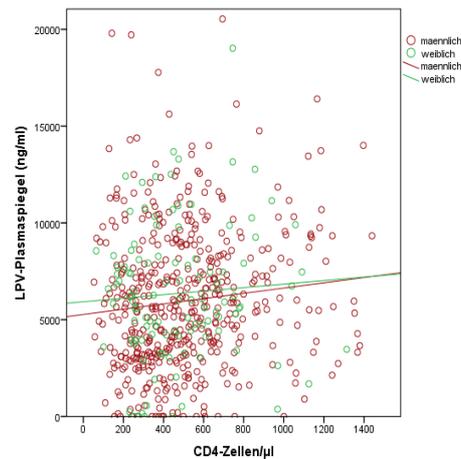


Abbildung 3-30 Korrelation der CD4-Zellen mit dem LPV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Der Anstieg der CD4-Zellzahlen ist für beide Geschlechter nach einem Monat signifikant ($p=0,000^*$), mit dem initialen Mittelwert der Männer von $281,55 \pm 221,04$ Zellen/ μ l auf $379,38 \pm 248,50$ Zellen/ μ l nach einem Monat. Bei den Frauen betrug der Wert vor der Therapie $247,74 \pm 240,09$ Zellen/ μ l und stieg nach einem Monat auf $313,47 \pm 175,33$ Zellen/ μ l an.

Mit einem Mittelwert von $502,57 \pm 277,12$ für die Männer, bei minimal 14 Zellen/ μ l und maximal 1617 Zellen/ μ l und $459,19 \pm 261,12$ der Frauen, mit unteren 64 Zellen/ μ l und oberen 1677 Zellen/ μ l unterscheiden sie sich signifikant voneinander mit einem p-Wert von $0,038^*$.

Bei den Männern ist bei steigenden Plasmaspiegeln auch eine leicht ansteigende CD4-Zellzahl zu verzeichnen; die Korrelation beträgt 0,11 ($p=0,327$). Die Frauen verhalten sich in dieser Hinsicht ähnlich, mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,54 ($p=0,825$).

3.6 Leberwerte

3.6.1 Bilirubin

ATV

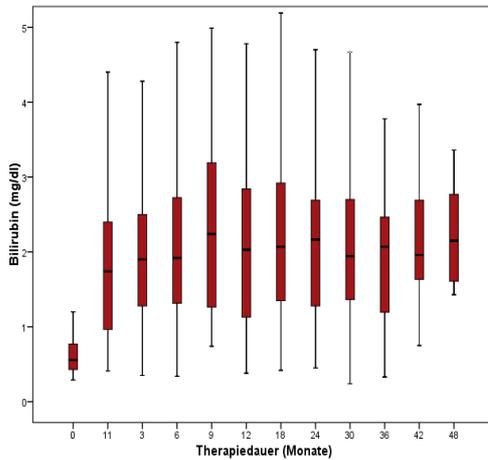


Abbildung 3-31 Verlauf des Bilirubins (mg/dl) über den Beobachtungszeitraum von vier Jahren

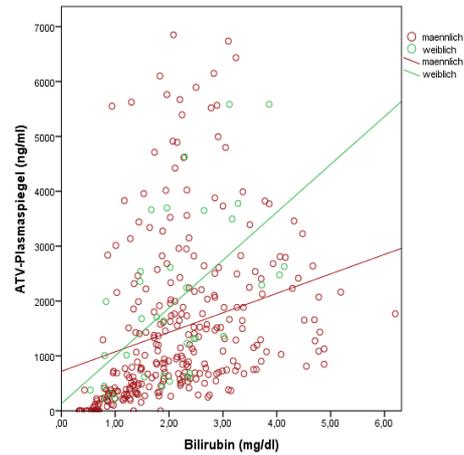


Abbildung 3-32 Korrelation des Bilirubins mit dem ATV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Im Verlauf des Bilirubins ist zu erkennen, dass vor der Behandlung der Durchschnittswert mit $0,79 \pm 0,75$ mg/dl im Normbereich von unter 1,2 mg/dl liegt und schon nach einmonatiger Behandlung im Mittel auf über das Doppelte $1,92 \pm 1,42$ mg/dl ansteigt. Das entspricht einem p-Wert von $0,000^*$ und ist somit signifikant für beide Geschlechter.

Bei den Männern fand sich ein Mittelwert von $2,17 \pm 1,28$ mg/dl mit minimal $0,24$ mg/dl und maximal $8,65$ mg/dl. Im Gegensatz dazu war der Mittelwert bei den Frauen leicht niedriger bei $2,03 \pm 1,09$ mg/dl, mit minimal $0,45$ mg/dl und maximal $4,82$ mg/dl. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,528$).

In Korrelation des Bilirubins mit den ATV-Plasmaspiegel wurde bei den Männern ein p-Wert von $0,017^*$, bei den Frauen einer von $0,000^*$ gefunden. Somit sind diese Korrelationen signifikant.

LPV

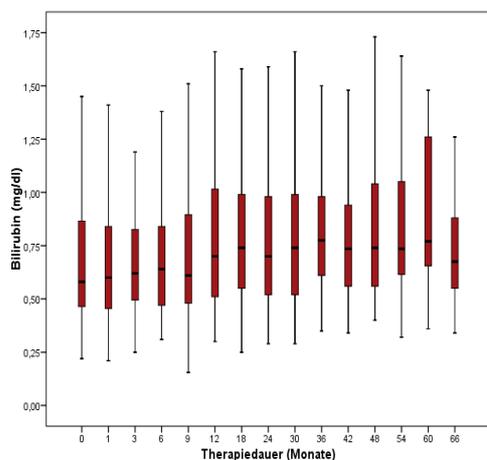


Abbildung 3-33 Verlauf des Bilirubins (mg/dl) über den Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren

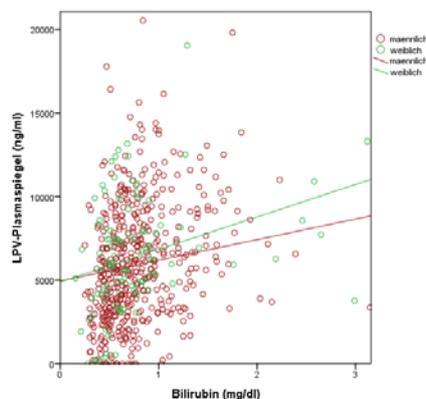


Abbildung 3-34 Korrelation des Bilirubins mit dem LPV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Die Bilirubinwerte blieben im beobachteten Zeitraum von 5,5 Jahren weitgehend konstant. Der Anstieg nach einem Monat war nicht signifikant (Männer: $p=0,228$, Frauen: $p=0,155$).

Es wurden $n=791$ Werte von Männern und $n=186$ Werte von Frauen gemessen, welche zueinander signifikant unterschiedlich waren ($p=0,000^*$). Der Mittelwert der Männer beträgt $0,85 \pm 0,55$ mg/dl mit einem Minimum bei 0,25 mg/dl und dem Maximum bei 7,43 mg/dl; dem steht der Mittelwert der Frauen mit $0,74 \pm 0,53$ mg/dl, dem Minimum bei 0,25 mg/dl und dem Maximum bei 3,86 mg/dl, gegenüber.

Im Bezug auf die Plasmaspiegel von Lopinavir ergeben sich tendenziell bei höheren Spiegeln auch erhöhte Bilirubinwerte. Dies ist bei den Männern durch die positive Korrelation von + 0,15, bei den Frauen durch die Korrelation + 0,32 ersichtlich. Bei beiden Gruppen sind diese Zusammenhänge nicht signifikant; bei den Frauen besteht eine Signifikanz von 0,19 und bei den Männern eine von 0,21.

3.6.2 GOT

ATV

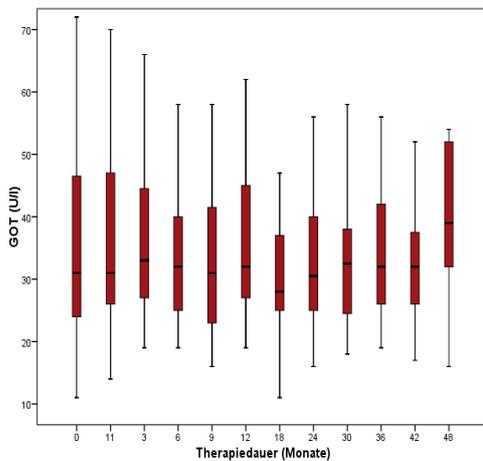


Abbildung 3-35 Verlauf der GOT-Werte (U/l) über den Beobachtungszeitraum von vier Jahren

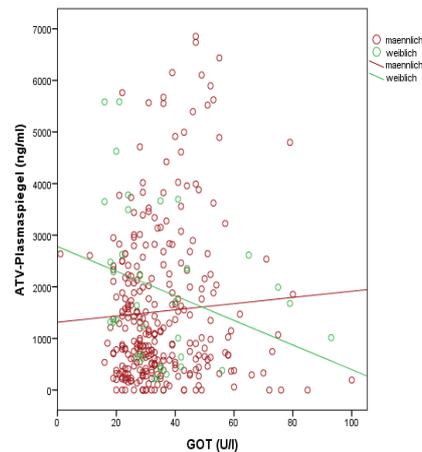


Abbildung 3-36 Korrelation der GOT mit dem ATV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Zu Beobachtungsbeginn betrug die GOT $44,00 \pm 59,93$ U/l und veränderte sich im Verlauf der vier Jahre kaum. Dieser Wert entspricht dem höchsten Wert der Beobachtung, den zweithöchsten Wert bei einer repräsentativen Grundgesamtheit erreichte sie nach drei Monaten mit $38,45 \pm 17,36$ U/l, was sich im Vergleich zum Initialwert bei beiden Geschlechtern nicht signifikant unterschied.

Die $n=301$ männlichen GOT-Werte ergaben einen Mittelwert von $35,56 \pm 15,60$ U/l mit einer Spannweite von 1 U/l bis 174 U/l, wovon sich die 35 weiblichen Werte mit einem Mittelwert von $35,20 \pm 18,54$ U/l und der Spannweite von 16 U/l bis 93 U/l nicht wesentlich unterschieden ($p=0,731$).

Es wurden $n=409$ männliche und $n=56$ weibliche GOT-Werte mit den Blutplasmaspiegeln des Atazanavir korreliert. Das Ergebnis ist der Abbildung 3-40 zu entnehmen und zeigt für die Männer eine leicht positive Korrelation von 0,008 ($p=0,958$) und für die Frauen einen Abfall der GOT-Werte bei erhöhten Spiegeln mit einer Korrelation von $-0,371$ ($p=0,468$).

LPV

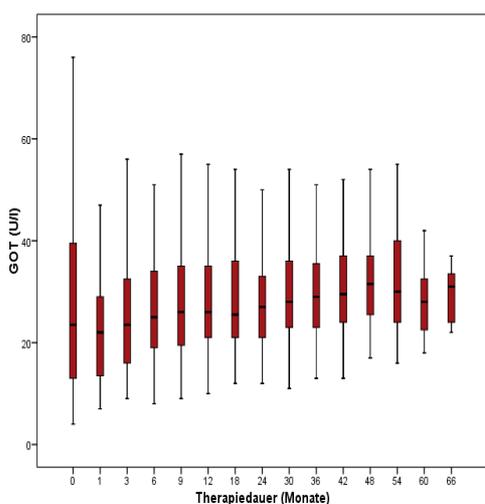


Abbildung 3-37 Verlauf der GOT-Werte (U/l) über den Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren

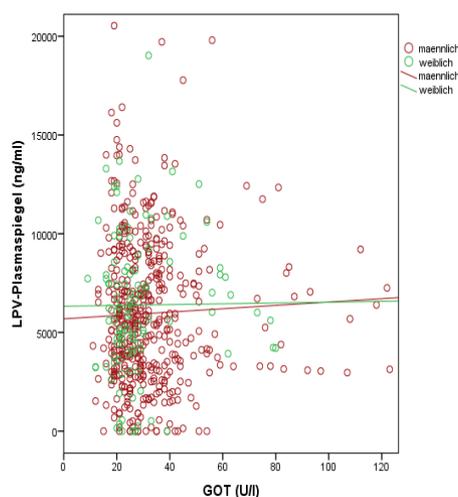


Abbildung 3-38 Korrelation der GOT mit dem LPV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Am Anfang der Beobachtung betrug der Mittelwert der GOT $39,97 \pm 81,23$ U/l mit einer Spannweite von 4 U/l bis 669 U/l. Dieser hohe Wert wurde während der gesamten Beobachtungszeit nicht wieder erreicht. Am niedrigsten war der Mittelwert nach drei Monaten und betrug $29,10 \pm 30,85$ U/l mit minimal 9 U/l und maximal 284 U/l ($p=0,416$).

Es wurden $n=796$ männliche und $n=191$ weibliche GOT Werte miteinander verglichen. Hier ergab sich auf der Seite der Männer ein Mittelwert von $34,01 \pm 32,03$ U/l mit einer Spannweite von 7 U/l bis 450 U/l. Bei den Frauen war der Mittelwert mit $27,22 \pm 25,41$ U/l leicht niedriger mit einem Minimalwert von 9 mg/dl und einem Maximalwert von 286 U/l. Zueinander waren diese Werte nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,569$).

Mit den Blutplasmaspiegeln des Lopinavir korreliert, ergab sich kein wesentlicher Unterschied. Bei beiden Geschlechtern änderten sich die GOT Werte bei steigenden Spiegeln kaum, was sich auch im männlichen Korrelationskoeffizient mit 0,048 ($p=0,683$) und im weiblichen mit -0,047 ($p=0,848$) widerspiegelt.

3.6.3 GPT

ATV

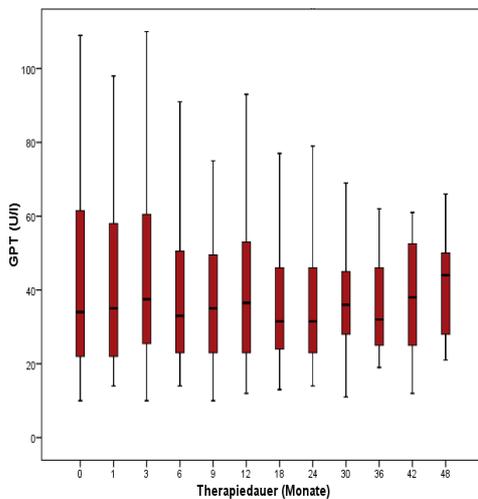


Abbildung 3-39 Verlauf der GPT-Werte (U/l) über den Beobachtungszeitraum von vier Jahren

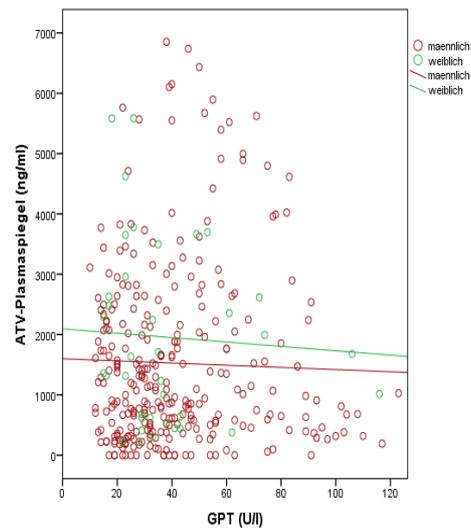


Abbildung 3-40 Korrelation der GPT mit dem ATV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Zu Beginn der Beobachtung ergab sich für die GPT ein Mittelwert von $48,05 \pm 47,08$ U/l mit dem Minimum bei 10 U/l und dem Maximum bei 318 U/l. Den höchsten Wert erreichte die vollständige Population nach drei Monaten mit $48,08 \pm 34,38$ U/l und einer Spannweite von 10 U/l bis 169 U/l ($p=0,246$).

Zur deskriptiven Statistik der Männer wurden $n=306$ Werte herangezogen und $n=38$ bei den Frauen. Hier betrug der Mittelwert der Männer $43,23 \pm 27,47$ U/l mit minimal 10 und maximal 173 U/l; bei den Frauen verhielt sich der Mittelwert mit 40,92 und einer Spannweite von 15 U/l bis 152 U/l nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,791$).

Es wurden $n=418$ GPT-Werte der Männer und $n=59$ der Frauen mit den ATV-Plasmaspiegeln korreliert. Bei beiden Geschlechtern ist eine leichte Abnahme der GPT bei steigenden Spiegeln zu beobachten. Dies ist bei den Frauen mit $-0,314$ geringfügig stärker im Korrelationskoeffizienten zu erkennen ($p=0,544$) als bei den Männern mit $-0,103$ ($p=0,477$).

LPV

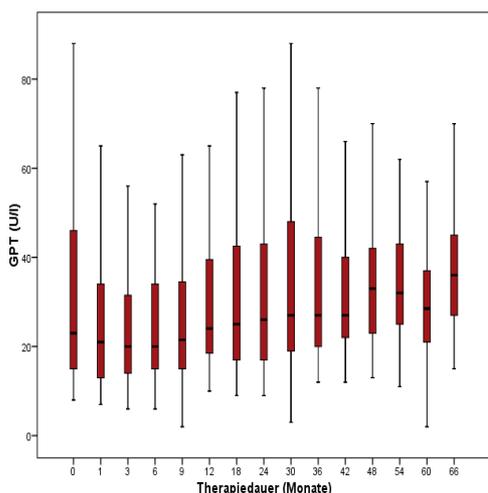


Abbildung 3-41 Verlauf der GPT-Werte (U/l) über den Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren

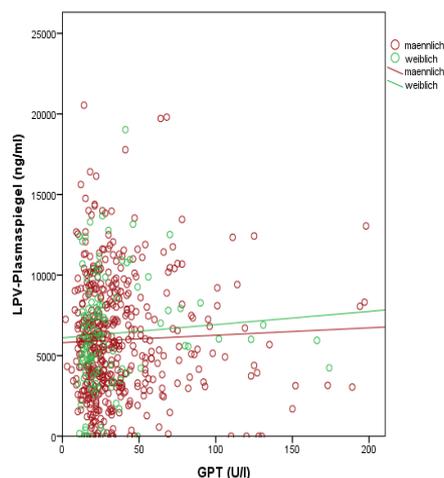


Abbildung 3-42 Korrelation der GPT mit dem LPV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Am Anfang des Beobachtungszeitraums betrug der Mittelwert der GPT $59,83 \pm 209,88$ U/l mit einem Minimum von 8 U/l und einem Maximalwert von 2000 U/l. Nach drei Monaten sank der Mittelwert signifikant (Männer: $p=0,046$; Frauen: $p=0,015$) und betrug noch $31,50 \pm 38,65$ U/l, mit einer Spannweite von 6 U/l bis 302 U/l. Im weiteren Verlauf stiegen die Mittelwerte kontinuierlich leicht an.

Um die geschlechtsspezifischen Unterschiede zu untersuchen, wurden $n=797$ GPT-Werte der Männer und $n=192$ der Frauen verglichen. Hier ergab sich ein männlicher Mittelwert von $40,01 \pm 60,85$ U/l mit dem Minimum bei 2 U/l und dem Maximum bei 302 U/l. Die Frauen wiesen einen niedrigeren Mittelwert auf, der sich bei $34,41 \pm 35,79$ U/l, einem Minimum von 9 U/l und dem Maximalwert von 268 U/l manifestierte. Zueinander waren die Mittelwerte nicht unterschiedlich ($p=0,878$).

In Korrelation zu den Plasmaspiegeln zeigte sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen kein Zusammenhang. Bei den Männern zeigt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,160 ($p=0,170$), bei den Frauen fand sich eine ähnliche Situation mit 0,022 ($p=0,928$).

3.6.4 γ GT

ATV

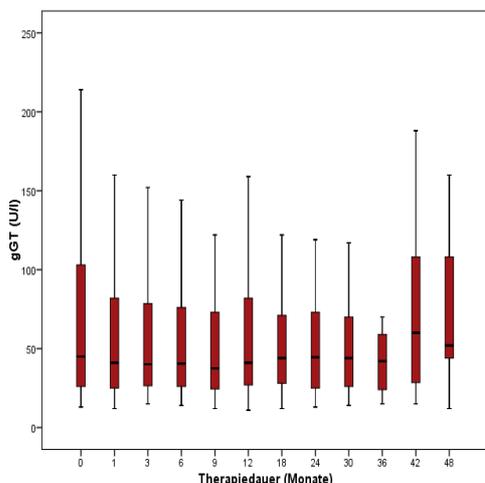


Abbildung 3-43 Verlauf der gGT-Werte (U/l) über den Beobachtungszeitraum von vier Jahren

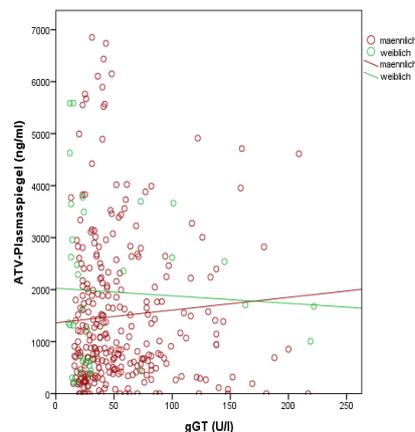


Abbildung 3-44 Korrelation der gGT mit dem ATV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Zu Beginn der Beobachtung wird der höchste γ GT Wert erreicht mit im Mittel $73,87 \pm 70,03$ U/l, und nach 6 Monaten ist der niedrigste Wert $62,54 \pm 63,97$ U/l, einem Minimum von 14 U/l und einem Maximum von 354 U/l. Dies entspricht einem signifikanten Abfall von 0,025*.

Es wurden $n=417$ γ GT-Werte der Männer und $n=58$ der Frauen betrachtet. Der männliche γ GT-Wert betrug im Mittel $65,20 \pm 62,79$ U/l mit einer Spannweite von 13 U/l bis 383 U/l, und der weibliche Mittelwert ergab $60,72 \pm 78,91$ U/l, mit einer Spannweite von 11 U/l bis 300 U/l. Die Werte waren zueinander nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,124$).

Es wurden $n=305$ männliche und $n=37$ weibliche γ GT-Werte mit den Plasmaspiegeln des Atazanavir korreliert; dabei ergab sich bei den Männern ein leicht positiver Anstieg von 0,037 ($p=0,801$) im Gegensatz zu den Frauen, bei denen die Korrelationsgerade mit $-0,143$ ($p=0,787$) leicht abfällt.

LPV

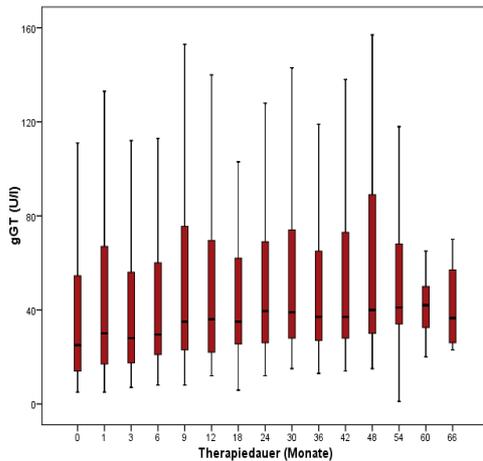


Abbildung 3-45 Verlauf der gGT-Werte (U/l) über den Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren

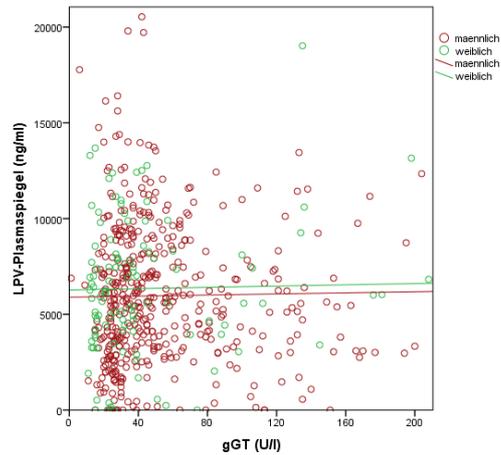


Abbildung 3-46 Korrelation der gGT mit dem LPV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Initial betrug die γ GT im Mittel $63,60 \pm 109,14$ U/l mit einer Spannweite von 5 U/l bis 642 U/l. Den niedrigsten Wert erreichte sie nach drei Monaten mit $53,10 \pm 87,05$ U/l, einem Minimum von 8 U/l und einem Maximum von 692 U/l. Diese Werte unterscheiden sich nicht wesentlich ($p=0,908$).

Es wurden $n=800$ γ GT-Werte der Männer und $n=192$ der Frauen gemessen. Hier ergab sich bei den Männern ein Mittelwert von $65,00 \pm 79,70$ U/l mit einer Spannweite von 1 U/l bis maximal 775 U/l, wohingegen bei den Frauen ein niedrigerer Mittelwert von $48,95 \pm 67,63$ U/l und einer Spannweite von 5 U/l bis 746 U/l zu verzeichnen war. Auch diese Werte waren zueinander nicht unterschiedlich ($p=0,310$).

In Bezug zu den Plasmaspiegeln konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Bei ansteigenden Plasmaspiegeln war die γ GT zwar leicht höher, allerdings waren keine wesentlichen Veränderungen zu beobachten. Die Männerwerte ergaben eine Korrelation von 0,119 ($p=0,308$) und die Frauen eine leicht niedrigere von 0,042 ($p=0,864$).

3.7 Lipide

3.7.1 HDL

ATV

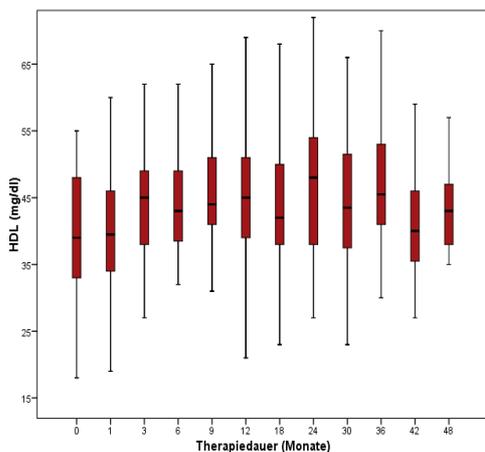


Abbildung 3-47 Verlauf des HDLs (mg/dl) über den Beobachtungszeitraum von vier Jahren

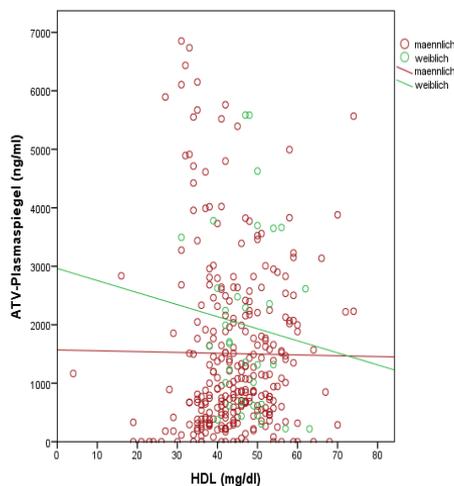


Abbildung 3-48 Korrelation des HDL mit dem ATV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Initial ergab sich ein mittlerer HDL-Wert von $39,71 \pm 8,80$ mg/dl mit einer Spannweite von minimal 22 mg/dl bis maximal 55 mg/dl. Nach einem Monat ließ sich für die Männer ein signifikanter Anstieg von $0,000^*$ verzeichnen (Frauen $p=0,332$).

Es wurden $n=291$ Werte von männlichen und $n=34$ von weiblichen Patienten gemittelt, hierbei ergab sich für die Männer ein Mittelwert von $44,31 \pm 9,82$ mg/dl mit minimal 4 mg/dl und maximal 74 mg/dl. Die Frauen hatten im Durchschnitt einen höheren Mittelwert mit $47,38 \pm 6,77$ und einer Spannweite von 31 mg/dl bis 63 mg/dl. Die Werte waren allerdings nicht signifikant verschieden ($p=0,412$).

Mit den Plasmaspiegeln wurden $n=397$ männliche und $n=55$ weibliche HDL Werte korreliert, hier ließ sich keine Signifikanz nachweisen. Bei den Männern betrug der p-Wert 0,872 und bei den Frauen 0,605.

LPV

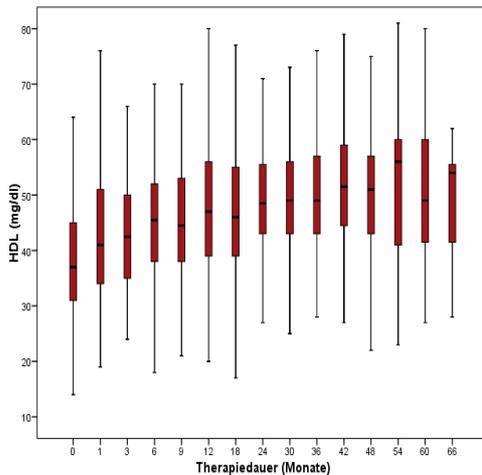


Abbildung 3-49 Verlauf des HDL (mg/dl) über den Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren

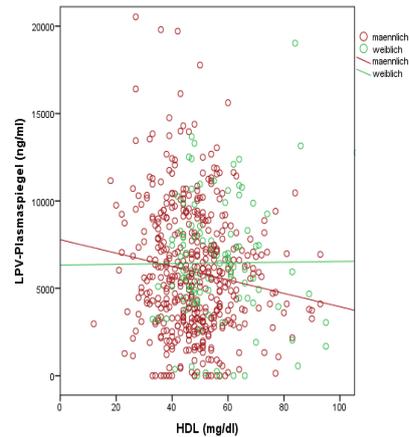


Abbildung 3-50 Korrelation des HDL mit dem LPV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Im Verlauf der Beobachtung nimmt das HDL konstant zu. Im Vergleich des Wertes zu Beginn der Beobachtung ließ sich bei den Männern nach einem Monat ein signifikanter Anstieg verzeichnen ($p=0,002^*$).

Gemessen wurden weiterhin $n=755$ HDL-Werte der Männer und $n=184$ der Frauen. Hier ergab sich auf Seiten der Männer ein Mittelwert von $46,15 \pm 12,24$ mg/dl mit einer Spannweite von 12 mg/dl bis 93 mg/dl. Bei den Frauen lag der Wert höher, mit dem Mittelwert von $56,39 \pm 15,30$ mg/dl, einem Minimum von 27 mg /dl und einem Maximalwert von 120 mg/dl. Hier betrug der p-Wert 0,890.

Die Korrelation mit den Plasmaspiegeln ist in Abbildung 3-24 dargestellt. Hier lässt sich bei den Männern die Korrelation von $-0,091$ ($p=0,436$) und bei den Frauen eine positive Korrelation von $0,059$ ($p=0,809$) errechnen.

3.7.2 LDL

ATV

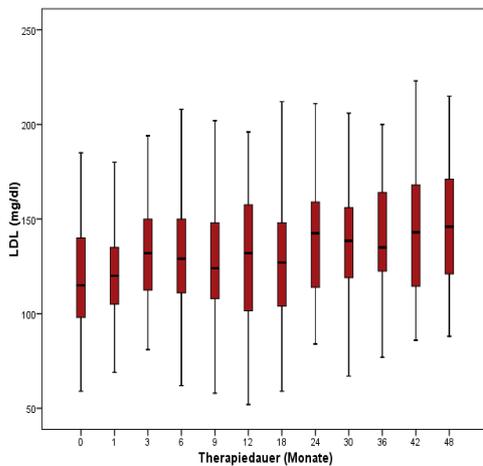


Abbildung 3-51 Verlauf des LDLs (mg/dl) über den Beobachtungszeitraum von vier Jahren

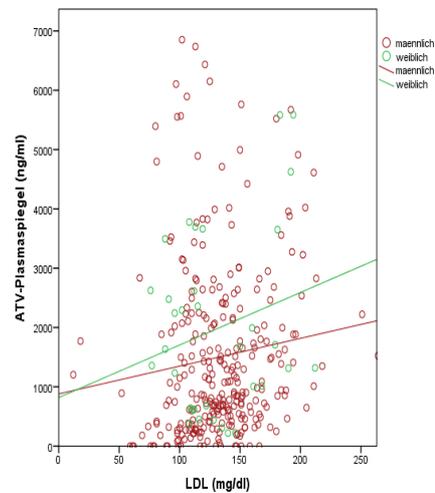


Abbildung 3-52 Korrelation des LDL mit dem ATV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Der LDL-Wert stieg bei beiden Geschlechtern nach einem Monat signifikant an (Männer: $p=0,000^*$; Frauen $p=0,037^*$).

Zum Vergleich der Geschlechter wurden $n=291$ LDL-Werte der Männer und $n=34$ der Frauen herangezogen. Hier ergab sich ein der Mittelwert der Männer von $133,61 \pm 2,01$ mg/dl mit minimal 12 mg/dl und maximal 264 mg/dl. Bei den Frauen lag der Mittelwert in demselben Bereich, exakt bei $131,71 \pm 37,84$ mg/dl mit einer Spannweite von 76 mg/dl bis zum Maximum von 212 mg/dl ($p=0,979$).

In Bezug auf die Plasmaspiegel ergab sich die in Abbildung 3-54 veranschaulichte Korrelation. Für die Männer lässt sich das durch den Korrelationskoeffizienten von 0,248 ($p=0,083$) darstellen; die Frauen hatten einen leicht höheren Anstieg der LDL-Werte bei steigenden Plasmaspiegeln mit 0,257 ($p=0,623$).

LPV

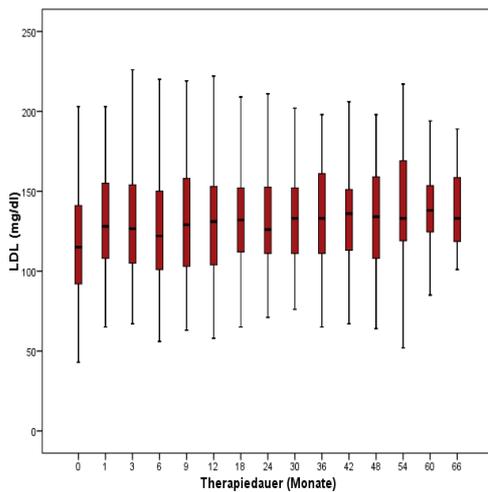


Abbildung 3-53 Verlauf des LDLs (mg/dl) über den Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren

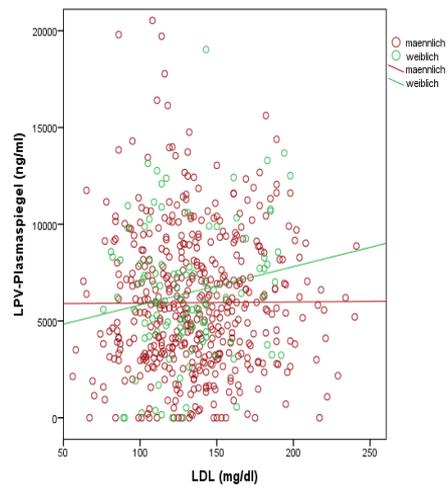


Abbildung 3-54 Korrelation des LDL mit dem LPV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Im Vergleich der zwei ersten Werte ergibt sich eine Signifikanz von 0,000* für die Männer und ein p-Wert 0,118 von für die Frauen.

Insgesamt wurden n=755 LDL-Werte der Männer und n=184 der Frauen mit den Lopinavirspiegeln korreliert. Die Männer wiesen den Mittelwert von $133,45 \pm 34,77$ mg/dl mit minimal 9 mg/dl und maximal 241 mg/dl auf. Die Frauen verhielten sich nicht unterschiedlich ($p=0,535$); mit im Mittel $129,88 \pm 33,12$ mg/dl, dem unteren Wert 10 mg/dl und dem oberen Wert von 248 mg/dl.

Auf die Spiegel bezogen ergaben sich bei den Männern bei erhöhten Plasmaspiegeln keine signifikanten Erhöhungen der LDL-Werte ($p=0,815$). Hier zeigte sich allerdings bei den Frauen ein wesentlicher Unterschied, mit einer Korrelation von 0,561 und einem p - Wert von 0,012*.

3.7.3 Triglyceride

ATV

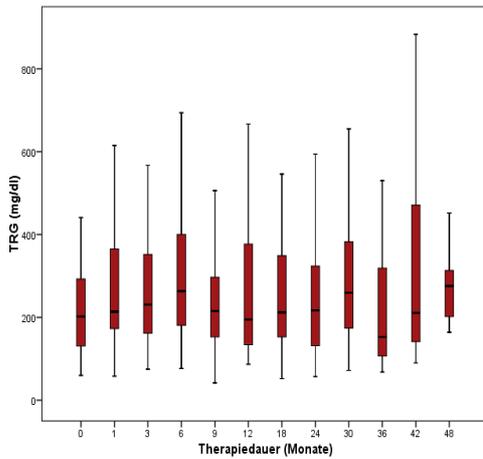


Abbildung 3-55 Verlauf des TRG (mg/dl) über den Beobachtungszeitraum von vier Jahren

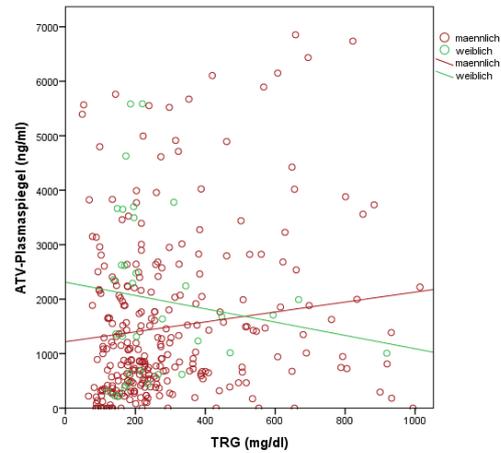


Abbildung 3-56 Korrelation des TRG mit dem ATV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Zu Beobachtungsbeginn betrug der mittlere TRG-Wert $284,68 \pm 243,80$ mg/dl. Nach einem wurde bei beiden Geschlechtern ein signifikanter Anstieg berechnet (Männer $p=0,000^*$; Frauen $p=0,037^*$).

Insgesamt wurden $n=296$ TRG-Werte der Männer mit $n=34$ der Frauen verglichen. Hier ergab sich im Mittel bei den Männern ein Wert von $319,45 \pm 270,35$ mg/dl, mit einer Spannweite von 48 mg/dl bis 1878 mg/dl. Die Frauenwerte waren im Mittel niedriger mit $266,29 \pm 174,04$ mg/dl, einem Minimum bei 121 mg/dl und einem Maximalwert von 919 mg/dl ($p=0,937$).

Mit den Plasmaspiegeln wurden $n=402$ TRG-Werte der Männer und $n=55$ der Frauen korreliert. Hier ergab sich sowohl bei den Männern eine leicht positive Korrelation von 0,143 ($p=0,321$) als auch bei den Frauen mit 0,086 ($p=0,872$).

LPV

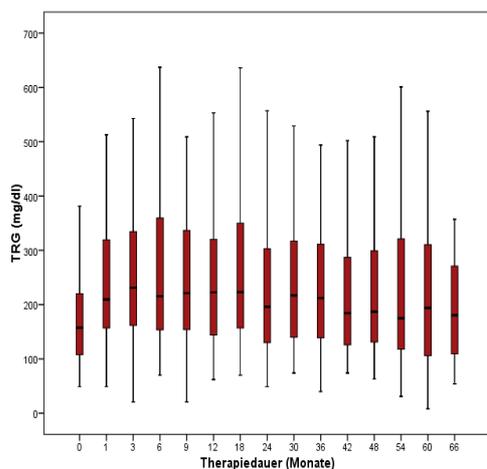


Abbildung 3-57 Verlauf der TRG (mg/dl) über den Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren

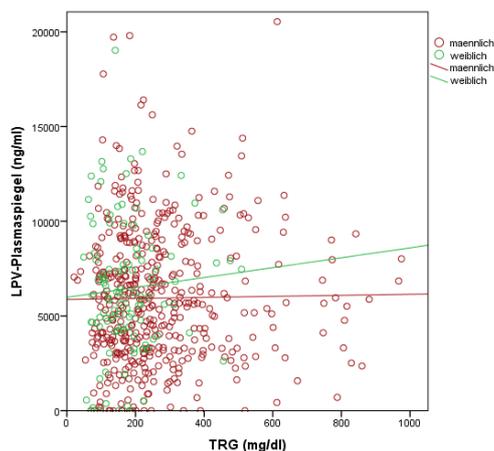


Abbildung 3-58 Korrelation des TRG mit dem LPV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Zu Beginn der Beobachtung betrug der mittlere TRG-Wert $199,67 \pm 131,87$ mg/dl. Nach einem Monat war bei den Männern signifikant angestiegen ($p=0,000^*$), bei den Frauen war kein signifikanter Nachweis zu erbringen ($p=0,256$).

Es wurden $n=761$ TRG-Werte der Männer und $n=184$ der Frauen ermittelt, die zueinander signifikant unterschiedlich waren ($p=0,009^*$). Hier ließ sich ein Mittelwert der Männer von $291,98 \pm 232,04$ mg/dl mit einem Minimum von 8 mg/dl und einem Maximum von 2059 mg/dl ermitteln. Bei den Frauen war der Mittelwert deutlich niedriger bei $174,33 \pm 83,99$ mg/dl und einer Spannweite von 49 mg/dl bis 509 mg/dl.

In Abbildung 3-60 ist die Korrelation des TRG mit dem Plasmaspiegel dargestellt. Hier zeigt sich bei den Männern ein leichter Abfall von $-0,15$ ($p=0,897$) und bei den Frauen eine Erhöhung der TRG-Werte bei steigenden Plasmaspiegeln, was sich im Korrelationskoeffizient von $0,297$ ($p=0,216$) niederschlägt.

3.7.4 Gesamtcholesterin

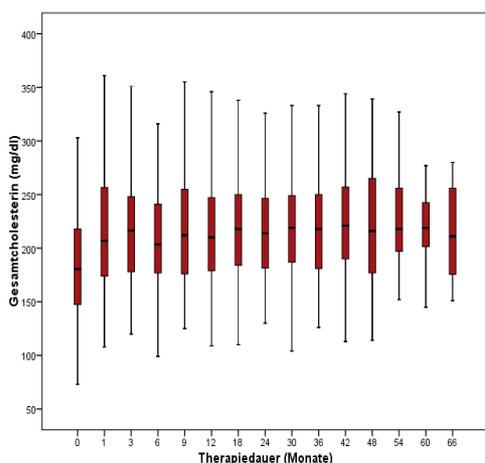


Abbildung 3-59 Verlauf des Cholesterins über den Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren

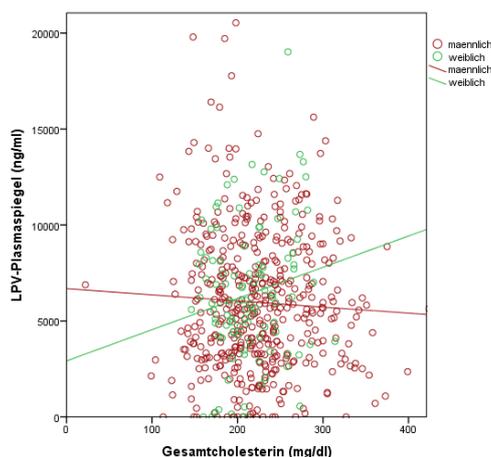


Abbildung 3-60 Korrelation des Cholesterins mit dem LPV-Plasmaspiegel – Unterschiedliche Verläufe der Ausgleichsgeraden der Geschlechter

Zu Beginn der Beobachtung betrug der durchschnittliche Gesamtcholesterinwert der Männer und Frauen $190,53 \pm 60,36$ mg/dl. Nach einem Monat erfolgte für die Männer ein signifikanter Anstieg ($p=0,000^*$) bei den Frauen war kein Zusammenhang nachzuweisen ($p=0,815$).

Der Mittelwert der Männer beträgt $220,11 \pm 55,87$ mg/dl, bei einem Minimum von 21 mg/dl und einem Maximum von 476 mg/dl. Der Mittelwert der Frauen beträgt $209,17 \pm 40,21$, bei minimal 29 mg/dl und maximal 344 mg/dl. Sie sind zueinander nicht unterschiedlich ($p=0,39$).

Trägt man die Gesamtcholesterinwerte gegen die Plasmaspiegel auf, erkennt man bei den 769 männlichen und 172 weiblichen Werten einen deutlichen Unterschied. Während die männlichen Gesamtcholesterinwerte bei steigenden Plasmaspiegeln annähernd gleich bleiben ($p=0,68$), zeigt sich bei den Frauen ein deutlicher Anstieg des Gesamtcholesterins um $+0,59$ und somit eine Signifikanz von $0,013^*$.

4 Diskussion

4.1 Überblick über das TDM und die Plasmaspiegelmessungen

Im Rahmen des TDM bei der Behandlung HIV-positiver Patienten ist es möglich, den individuellen Wirkspiegel zu ermitteln und somit einen Informationsgewinn für die Therapieführung zu erlangen [1] und somit eine Anpassung der Medikamentendosis bei fehlender Effizienz oder dem Auftreten von Nebenwirkungen zu veranlassen [3].

Die regelmäßig durchgeführten Spiegelmessungen erhöhen zwar die Therapiekosten [11], der Erfolg der Therapie hängt von der Compliance des Patienten ab [47] und die intraindividuelle Variabilität der therapeutischen Wirkspiegel führt zu einer geringeren Aussagekraft einer einzelnen Messung [48], jedoch ist besonders in komplexen Therapiesituationen, wie Resistenzmutationen, Multimedikation, Nebenwirkungen oder Therapieversagen ein TDM anzustreben [1,4,5].

Die Wirkspiegel der PI-Therapeutika, deren Höhe für einen langfristigen Erfolg der HAART entscheidend ist, werden von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst [1]; somit sind die intra- und interindividuellen Konzentrationen des jeweiligen Medikaments sehr unterschiedlich [3].

Bei erhöhten Wirkspiegeln erfolgt ein Anstieg der Wirksamkeit [49], birgt auf der anderen Seite aber auch die Gefahr vermehrter Nebenwirkungen. Gleichermaßen sind Unterschreitungen der therapeutisch wirksamen mit einem erhöhten Risiko eines schlechten virologischen Ansprechens assoziiert [50]. Niedrige Wirkspiegel können bei Gabe ungeboosterter Proteaseinhibitoren auftreten. Aufgrund dessen raten Molto et. al. in diesem Fall zu einem therapeutischen drug monitoring [51].

4.2 Plasmaspiegel der Proteaseinhibitoren ATV und LPV

ATV

Die gemessenen ATV-Plasmaspiegel unserer Untersuchung wurden in jedem Beobachtungsmonat gemittelt und im Verlauf ausgewertet. Hier ergab sich für die ATV-Population keine signifikante Veränderung während der vier Jahre. Im Langzeitverlauf stellen sich somit nahezu konstante Wirkspiegel von ATV ein. Bei regelmäßiger Einnahme der Tagesdosis ist das steady-state innerhalb von vier bis acht Tagen erreicht [52]. Die interindividuellen Schwankungen der ATV-Spiegel im steady-state wurden in unserer Arbeit mit einem Variationskoeffizient von 22,1% für die Männer und 51,4% für die Frauen berechnet. Das bedeutet, dass zwischen den Probanden die Schwankungen der Plasmaspiegel bei den Männern rund ein Fünftel und bei den Frauen rund die Hälfte betragen. Auch andere Autoren fanden in ihren Studien mäßige interindividuelle Variabilitäten der ATV-Plasmaspiegel [53, 54].

Solas et. al. haben sich ebenfalls in ihrer 2008 veröffentlichten Studie an 187 Patienten mit den interindividuellen Variabilitäten der Plasmaspiegel und der Pharmakokinetik im Bezug auf das Atazanavir befasst. Hier wurden Parameter, welche das TDM beeinflussen, wie die orale Clearance mit einem VC von 34%, das Verteilungsvolumen (VC=37%) und die konstante Absorptionsrate (VC=156%) angegeben. Sie fanden eine große interindividuelle Variabilität dieser pharmakokinetischen Parameter und kamen zu dem Schluss, dass diese drei Parameter als Zusatz das TDM noch verbessern könnten [55].

Um die intraindividuellen Schwankungen der ATV-Plasmaspiegel jedes einzelnen Patienten zu bewerten, wurden die jeweiligen Variationskoeffizienten errechnet. Hier ließ sich eine große Schwankungsbreite der Probanden ausmachen und 27,1% der männlichen Patienten hatten einen Variationskoeffizienten von über 100%. Im Mittel belief sich die intraindividuelle Schwankungsbreite bei den Männern auf 53,0% und bei den Frauen auf 39,7%. Damit ist die intraindividuelle Variation bei Frauen geringer als bei den in unserer Studie untersuchten Männern.

Ferner wurden Plasmaspiegel der Männer (n=307) mit denen der Frauen

(n=38) verglichen. Hier hatten die Männer mit $1518,15 \pm 1473,45$ ng/ml einen niedrigeren Durchschnittswert, jedoch keinen signifikant unterschiedlichen Wert zu den Frauen mit durchschnittlich $1946,34 \pm 1486,09$ ng/ml. Somit ließen sich keine geschlechterspezifischen Einflüsse auf den ATV-Plasmaspiegel nachweisen, vielmehr existieren die oben beschriebenen generellen Effekte auf die Plasmaspiegel, die für beide Geschlechter in derselben Weise gelten.

Zum Zwecke der genaueren Beschreibung der Plasmaspiegel wurden für jedes Geschlecht vier Gruppen gebildet, denen die 307 Spiegel der Männer und die 38 Plasmaspiegel der Frauen zugeordnet wurden. Die erste Gruppe bestand aus Personen, die das Medikament nicht einnahmen und beinhaltete Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Im ATV-Kollektiv waren dies lediglich 20 (9,1%) der gemessenen Spiegel der Männer. Unterhalb des therapeutischen Bereichs waren acht (2,6%) der Plasmaspiegel der Männer zu verzeichnen. Diese sind, wie auch die Plasmaspiegel der ersten Gruppe, nicht ausreichend, um die Viruslast suffizient abzusenken [1]. Hier ist zu bemerken, dass lediglich Spiegel der Männer unterhalb des therapeutischen Bereichs waren, somit ist in unserer untersuchten Population von einer zuverlässigeren Einnahme des Medikaments durch die Frauen auszugehen. Im therapeutischen Bereich, dem Zielbereich der Talspiegel der Therapie, von 150-1000 ng/ml, ließen sich 130 (42,3%) Plasmaspiegel der Männer und 12 (31,6%) der Frauen bestimmen. Oberhalb des therapeutischen Bereichs war die Mehrheit der Plasmaspiegel anzutreffen, mit 48,5% für die Männer und 68,4% für die Frauen aller gemessenen Spiegel waren hier 149 beziehungsweise 26 Spiegel zu messen. Eine mögliche Ursache dieses Befundes könnte unter anderem sein, dass vereinzelt Plasmaspiegel nicht als Talspiegel gemessen wurden.

LPV

Die Lopinavir-Plasmaspiegel waren im Verlauf der 5,5 beobachteten Jahre nicht signifikant unterschiedlich. Es stellt sich nach wenigen Tagen ein steady-state-Zustand ein, der durch die langfristige Einnahme des Medikamentes nicht verändert wird. Dieser spiegelt sich im Variationskoeffizienten der interindividuellen Schwankungen wider und beträgt 13,2% für die Männer und 30,1% für die Frauen, das bedeutet, dass die Schwankungen um den Mittelwert lediglich ein

Achtel bei den Männern beziehungsweise ein Drittel bei den Frauen ausmachen.

Auch Donnerer et. al. kamen zu dem Resultat, dass die LPV-Plasaspiegel zum großen Teil (78-80%) innerhalb des therapeutischen Bereichs lagen und wenig schwankten. Hier wurden 215 Patientenplasmaspiegel von sieben verschiedenen antiretroviralen Medikamenten zu Studienzwecken herangezogen, mit dem Ergebnis, dass die Medikamente generell eine große Variabilität aufwiesen und Einzelmessungen im Sinne eines TDMs in der Behandlung der meisten Patienten suffizient erscheinen [56].

Van der Leuer et. al. führten eine Studie mit n=802 Patienten durch, um die Gründe der interindividuellen Variabilität der Plasmaspiegel zu untersuchen. Sie konnten zeigen, dass das Körpergewicht eine inverse Beziehung zum Plasmaspiegel aufwies, Frauen einen signifikant höheren LPV-Plasmaspiegel hatten als Männer und weder das Alter noch die Rasse einen Einfluss auf den Plasmaspiegel aufweisen [46].

Auch Solas et. al. untersuchten die interindividuelle Variabilität der LPV-Plasmakonzentrationen. Eine höhere Variabilität besteht, wenn LPV dem NNRTI Nevirapin kombiniert verabreicht wird; hier wurden signifikante Interaktionen, die Absenkung des LPV-Plasmaspiegels betreffend, beobachtet. In diesem Kontext ist das TDM als sinnvoll, um die LPV-Plasmaspiegel zu optimieren [57].

Um die intraindividuellen Schwankungen der Plasmaspiegel zu ermitteln, wurden die Variationskoeffizienten jedes Patienten ermittelt. Hier fand sich ein besonders hoher Anteil von Patienten (62,22%) unter 50% Schwankung, 31,11% der Patienten schwankten zwischen 50 und 100% und lediglich 6,67% der Patienten wiesen eine intraindividuelle Schwankung von über 100% auf. Im Mittel betrug die intraindividuelle Schwankung der Männer 42,8% und die der Frauen 41,4%.

Boffito et. al. fertigten eine Studie zur Feststellung der intraindividuellen Variabilität der Lopinavir-Plasmakonzentrationen an. Hierzu wurden 25 Patienten 18 Monate prospektiv untersucht und 143 Spiegel gemessen mit einer Spannweite

von 1832 bis 11362 ng/ml. Durch die in dieser Studie festgestellten Unterschiede der intraindividuellen Plasmaspiegel schlossen die Autoren, dass das TDM bei LPV angewandt werden sollte. Jedoch postulierten sie, dass das TDM durch bessere Schulung der Patienten unterstützt werden sollte [48].

Wateba et. al. fanden in ihrer Studie heraus, dass Patienten, die zu Beginn ihrer Behandlung LPV-Plasmakonzentrationen unter 3.000 ng/ml aufweisen, auch mit einer niedrigeren virologischen Effektivität rechnen müssen. Sie teilten die Patienten anhand ihrer initialen LPV-Konzentrationen in drei Gruppen ein. Hier stellte sich heraus, dass die Gruppe mit den niedrigsten initialen Plasmaspiegeln nach drei Monaten eine signifikant höhere Viruslast hatte als ihre Vergleichsgruppen [58].

Weiterhin wurden in unserer Studie die LPV-Plasmaspiegel der Männer mit denen der Frauen verglichen. Hier waren die Werte der Männer mit $5977,85 \pm 163,21$ ng/ml niedriger als die Werte der Frauen mit $6362,07 \pm 334,58$ ng/ml. Diese Werte unterschieden sich allerdings nicht signifikant ($p=0,172$). Auch Leuer et. al. fanden bei den Frauen einen erhöhten Plasmaspiegel, der sich bei ihnen sogar signifikant unterschied ($p=0,005^*$) [46].

In unserer Studie verhielt sich die Verteilung der insgesamt 598 gemessenen LPV-Plasmaspiegel ähnlich zu der ATV-Verteilung. Bezogen auf die Geschlechter wurden 488 LPV-Plasmaspiegel der Männer und 110 der Frauen gemessen. Unterhalb der Nachweisgrenze waren 3,3% der Plasmaspiegel der Männer und 3,6% der Frauen zu beobachten. Unterhalb des therapeutischen Bereichs waren 24,4% der Männer und 15,5% der Frauen zu verzeichnen. Innerhalb des therapeutischen Bereichs fanden sich 27,0% der Plasmaspiegel der Männer und 30,0% der Frauen ermitteln. Oberhalb des therapeutischen Bereichs waren 45,3% der ermittelten Plasmaspiegel der Männer und 50,9% der Frauen anzutreffen. Somit sind auch hier die meisten Plasmaspiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs zu messen.

4.3 Dosis/kg KG

Im Vergleich der Geschlechter ließ sich im ATV-Kollektiv bei den Männern eine mittlere Dosis pro Kilogramm Körpergewicht von $4,32 \pm 0,65$ ermitteln. Es ergab sich keine signifikante Korrelation mit den Plasmaspiegeln ($p=0,577$). Bei den Frauen lag der Mittelwert niedriger bei $3,89 \pm 0,61$ mg ATV/kg KG und war ebenfalls nicht signifikant zu den Plasmaspiegeln ($p=0,919$). Jedoch ist der Unterschied zwischen den Geschlechtern hoch signifikant ($p=0,000^*$). Das bedeutet, dass in unserer Beobachtung die Frauen signifikant niedrigere Dosierungen erhalten, allerdings ohne Auswirkungen auf die Situation der Plasmaspiegel.

In der Lopinavir-Beobachtung beträgt die durchschnittliche Dosierung pro kg Körpergewicht bei den Männern $5,53 \pm 1,17$ mg und bei den Frauen $6,24 \pm 1,84$ mg/kg KG. Bei beiden Geschlechtern waren die LPV-Dosis/kg KG nicht signifikant mit den Plasmaspiegeln zu korrelieren ($P=0,470$ und $p=0,550$). Allerdings lag hier eine signifikant höhere Dosierung ($p=0,000^*$) der Frauen vor.

Beim ATV-Kollektiv waren die Männer mit durchschnittlichen $72,52 \pm 9,83$ kg leichter als die Frauen mit $79,17 \pm 13,99$ kg ($p=0,418$). Genau das Gegenteil lässt sich im LPV-Kollektiv darstellen. Hier waren die Männer mit $75,88 \pm 13,05$ kg signifikant ($p=0,001^*$) schwerer als die Frauen mit durchschnittlichen $65,56 \pm 17,14$ kg. Somit ist wiederum der Bezug der Dosierung zum Körpergewicht hergestellt.

Zur Gewichtsentwicklung unter ATV bzw. LPV fertigten Nguyen et. al. eine Studie an und stellten eine mittlere Gewichtszunahme von 5 kg beim Einsatz sowohl des ATV als auch des LPV fest [59].

Im Vergleich des BMI mit den Dosierungen pro Kilogramm Körpergewicht und den Plasmaspiegeln waren in der Gruppe der Patienten mit dem höchsten Körpergewicht die signifikant niedrigsten Dosierungen und auch die niedrigsten Plasmaspiegel erreicht worden. Aufgrund dieser Ergebnisse hat diese Gruppe die höchste Gefahr einer Unterdosierung und der damit verbundenen erhöhten Viruslasten und folglich eine erhöhte Gefahr von Resistenzmutationen [60].

Zu demselben Ergebnis kamen auch Di Giambenedetto et. al. in ihrer Studie an 26 Probanden in einer Routinepraxis. Sie erkannten ebenfalls, dass ein höherer

BMI mit niedrigeren Plasmaspiegeln von ATV und LPV assoziiert ist. Weiterhin schlussfolgerten sie, dass ein niedriger BMI mit erhöhter Medikamentenexposition zusammenhängt [61].

4.4 Wirksamkeit

4.4.1 Viruslast

ATV

Bereits nach einem Monat der Atazanavir-Therapie war die durchschnittliche Viruslast signifikant gesunken ($p=0,000^*$).

Allerdings war die Absenkung der Viruslast nicht bei allen Patienten im Verlauf gleichartig zu beobachten. Hier gab es 22 (44,6%), männliche und drei (50%) weibliche Patienten bei denen die Viruslast unter die Nachweisgrenze absank und während der gesamten Beobachtung nicht mehr anstieg. Drei (6%) Patienten und eine (17%) Patientin hatten einen einmaligen und zwölf (24%) Patienten und eine (17%) Patientin hatten einen zweimaligen geringen Anstieg der Viruslast. Allerdings ließ sich bei 13 männlichen Patienten (26%) und einer (17%) Patientin kein nachhaltiger Abfall nachweisen.

Pulido et. al. haben in ihrer Studie an 121 Patienten verschiedene Risikofaktoren herausgefunden, die das Auftreten von geringem virologischen Ansprechen ($\text{RNA} > 50 \text{ cop/ml}$) wahrscheinlicher machen. Sie nannten niedriges initiales Hämoglobin und niedrige CD4-Zellen (unterhalb von 100 Zellen/ μl) als die hauptsächlichen Risikofaktoren [62].

LPV

Wie auch bei der ATV-Beobachtung beschrieben, sank die Viruslast nach dem ersten Therapiemonat bei den mit Lopinavir therapierten Patienten signifikant ab ($p=0,000^*$).

Hier wurden ebenfalls vier Gruppen gebildet, die unterschiedliche Viruslastentwicklungen während der Beobachtung durchliefen. Bei 34 Patienten (44,16%) der Männer und zehn (52,63%) der Frauen war die Viruslast nicht wieder angestiegen und blieb während der 5,5 Jahre unter der Nachweisgrenze. Bei 20

(25,97%) der Patienten und vier (21,05%) der Patientinnen war einmalig ein über die Nachweisgrenze erhöhter Wert zu messen und bei fünf (6,49%) der Patienten traten diese Phänomene zwei Mal auf. Allerdings gab es 18 Patienten (23,38%) und fünf (26,32%) Patientinnen, die keinen nachvollziehbaren Verlauf der Viruslast aufwiesen.

Bernard et. al. beschrieben in ihrer Studie an 29 Patienten nach 24 Wochen 17 Patienten (58,62%), die eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze aufwiesen [63], welches ein vergleichbares Ergebnis mit den hier gefundenen Werten darstellt.

Pierone et. al. haben zwei Patienten, die lediglich mit LPV therapiert wurden, über sieben Jahre bezüglich ihrer Viruslast beobachtet. Bei beiden Patienten wurden während dieser Zeit, bis auf drei Messungen bei einem Patienten und einer Messung bei dem anderen Patienten (unter 400 cop/ml), stets Werte unter der Nachweisgrenze des Virus gefunden. Diese zwei Fälle waren bis zu dieser Beobachtung im Jahre 2009 die längste Erfahrung mit LPV-Monotherapie [64].

4.4.2 CD4-Zellen

ATV

Die Wirksamkeit von ATV lässt sich ebenfalls anhand des Verlaufs der CD4-Helferzellen darstellen. Hier ließ sich für die Männer ein signifikanter Anstieg der CD4-Zellzahlen nach einem Monat berechnen ($p=0,000^*$).

Weiterhin ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der CD4-Zellen zwischen den Geschlechtern abbilden ($p=0,485$) und somit ist das Ansprechen bei den Männern mit einem Mittelwert von $554,73 \pm 226,70$ Zellen/ μ l, bei minimal 12 Zellen/ μ l und maximal 1428 Zellen/ μ l und den Frauen mit einem Mittelwert von $506,21 \pm 334,61$ Zellen/ μ l, mit minimal 64 Zellen/ μ l und maximal 1520 Zellen/ μ l vergleichbar. Auch im Bezug auf die Plasmaspiegel ließen sich bei den Männern ($p=0,47$) und bei den Frauen ($p=0,87$) keine signifikanten Zusammenhänge zu der Höhe der CD4-Zellen herstellen. Folglich haben erhöhte Wirkspiegel keinen Einfluss auf den Anstieg der Helferzellen.

LPV

Im Hinblick auf die Wirksamkeit wurden auch im LPV-Kollektiv die CD4-Zellen während der 5,5-jährigen Beobachtungszeit im Verlauf untersucht. Hier ließ sich ein signifikanter Anstieg der Helferzellen innerhalb des ersten Monats für beide Geschlechter verzeichnen. Mit einem p-Wert von 0,000** stiegen sie in diesem Zeitraum durchschnittlich von initial $244,45 \pm 223,91$ Zellen/ μl auf $365,77 \pm 235,92$ Zellen/ μl und nahmen auch im Verlauf stetig zu.

Auch Bernard et. al. haben 29 therapienaive Patienten hinsichtlich des Anstiegs der CD4-Zellen unter LPV-Therapie untersucht. Hier waren initial im Mittel 142 Zellen/ μl vorhanden, die nach einem halben Jahr um durchschnittlich 71 Zellen/ μl anstiegen und nach zwei Jahren einen Anstieg von insgesamt 132 Zellen/ μl zu verzeichnen hatten [63].

Panagoupoulos et. al. fanden in ihrer Studie, in der sie die Sicherheit und Effektivität des LPV an 32 therapienaiven Patienten untersucht hatten, ebenfalls einen signifikanten Anstieg ($p < 0,01^*$) der CD4-Zellen nach zwei Jahren [65].

Ferner haben Falkensammer et. al. in ihrer Studie an 20 Patienten einen Anstieg der Helferzellen nachgewiesen. So verdoppelte sich diese Anzahl nach einem halben Jahr bei fünf Patienten [66].

Mit den Plasmaspiegeln des LPV ließen sich weder die Helferzellzahlen der Männer noch die der Frauen signifikant korrelieren. Somit lässt sich die Aussage treffen, dass auch im LPV-Arm erhöhte Spiegelwerte nicht zu höheren Helferzellzahlen führen.

Im Vergleich der Mittelwerte der Geschlechter ließ sich ein signifikantes Ergebnis berechnen. Hier waren die Mittelwerte der Männer mit $502,57 \pm 277,12$ Zellen/ μl signifikant höher als die Mittelwerte der Frauen mit $459,19 \pm 261,12$ ($p = 0,038^*$).

4.5 Leberwerte

4.5.1 Bilirubin

ATV

Vor Behandlungsbeginn mit Atazanavir war der durchschnittliche Bilirubinwert aller Patienten im Normbereich, unterhalb von 1,2 mg/dl [67]. Bereits nach einem Monat lag dieser Wert bei $1,92 \pm 1,42$ mg/dl, sodass von einer medikamenteninduzierten Erhöhung des Bilirubins ausgegangen werden kann.

Torti et. al. bestimmten Risikofaktoren sowie protektive Eigenschaften bezüglich des Bilirubinwertverhaltens. So sind erhöhte CD4⁺-Zellwerte und erhöhte Bilirubinwerte vor Beginn der Therapie sowie der RTV-Boosterung mit einem erhöhten Risiko verbunden, eine Hyperbilirubinämie zu entwickeln. Dagegen erwiesen sich das weibliche Geschlecht, die CDC Klasse C und ein Regime mit einem NNRTI als positive Einflussfaktoren [68].

Petersen et. al. fanden in einer retrospektiven Studie heraus, dass die ATV bedingte Erhöhung des Bilirubins ein Marker für erhöhte ATV-Plasmaspiegel darstellt [69].

Die Korrelation des Bilirubins mit dem ATV-Plasmaspiegel ergab in unserer Studie einen hoch signifikanten Zusammenhang für beide Geschlechter, mit einem p-Wert von 0,017* für die Männer und 0,000* für die Frauen.

Zu diesem Ergebnis kamen auch Ray et. al. in ihrer prospektiven Studie von 110 Probanden über fünf Monate [70], sowie Di Giambenedetto et. al. in ihrer Studie an 26 Patienten [61]. Von Hentig et. al. fanden weiterhin keinen Unterschied der Geschlechter in Bezug auf die pharmakokinetischen Eigenschaften [45].

Smith et. al. haben nachgewiesen, dass die Bilirubinkonzentrationen ein Indikator für hohe ATV-Spiegelwerte darstellen. Da die ATV-Plasmaspiegel eine hohe interindividuelle Variabilität aufweisen, könnten die Bilirubinkonzentrationen somit nützlich sein, die Patienten herauszufiltern, bei denen ein TDM sinnvoll erscheint [54].

Rodriguez-Novoa et. al. wiesen nach, dass das Risiko ernsthafter Bilirubinerhö-

hungen größer bei Vorhandensein des UGT1A1-TA7 Allels ist [71], welches ein Polymorphismus der Bilirubin-Glucuronyl-Transferase ist und die Entstehung des Morbus Meulengracht bedingt. Somit können Patienten mit größerem Risiko der Bilirubinerhöhung vor einer ART anhand des Genotyps des UGT1A1*28 identifiziert werden [72].

LPV

Im Verlauf der 5,5 Jahre war im LPV-Kollektiv keine wesentliche Veränderung des Bilirubinwertes zu beobachten. Ebenfalls war keine signifikante Korrelation mit den Plasmaspiegel beider Geschlechter nachzuweisen.

Molina et. al. beschrieben in einer großen Studie mit 431 Probanden, die Lopinavir/Ritonavir bekamen, dass lediglich bei einer Testperson ein Anstieg des Gesamtbilirubins zu verzeichnen war [20]. Zhang et. al. haben sechs verschiedene Proteaseinhibitoren getestet, um herauszufinden, ob sie die UGT inhibieren können. Dies war für das Lopinavir nicht in demselben Maße wie für das ATV nachzuweisen [73]. Dicenzo et. al. fanden heraus, dass bei Lopinavir nur bei Kombination mit Indinavir und erhöhten Konzentrationen beider Medikamente ein Anstieg des Bilirubins zu verzeichnen war [74].

Daraus kann man schließen, dass Lopinavir alleine keinen Einfluss auf die UGT oder eine direkte Leberschädigung und einen damit in Verbindung stehenden Anstieg des Bilirubins bewirken kann.

4.5.2 GOT und GPT

ATV

Im Verlauf der Beobachtung waren keine wesentlichen Veränderungen der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) zu beobachten. Bemerkenswert ist, dass der initial höchste GOT-Wert während des vierjährigen Zeitraumes nicht wieder erreicht wurde. Dieser Befund spricht für die geringe Toxizität des ATV, welche in diversen Studien beschrieben wurde.

So wiesen Feldt et. al. in ihrer retrospektiven Studie an 42 Patienten mittels TDM nach, dass es keinen signifikanten Anstieg der Leberenzyme unter ATV-

Therapie gab [75].

Weiterhin war in unserer Studie bei erhöhten Plasmaspiegeln kein Bezug zu erhöhten GOT- oder GPT-Werten herzustellen und auch in der Literatur fanden sich keine Untersuchungen bezüglich dieser speziellen Fragestellung.

LPV

Ebenso waren beim LPV die GOT-Werte initial mit $39,97 \pm 81,23$ U/l am höchsten und fielen im Verlauf leicht ab. Folglich verursacht das LPV keine messbaren Leberschädigungen, die in dieser Studie hätten nachgewiesen werden können.

Dieses Verhalten bestätigt auch die Studie von Palacios et. al., die die Inzidenz schwerer Leberschädigungen unter LPV-Therapie untersuchten. Hierzu beobachteten sie 388 Patienten über 25,6 Monate. Sie stellten fest, dass lediglich bei sechs Patienten, die mit Hepatitis C coinfiziert waren, Leberschädigungen auftraten und die anderen Probanden keine erhöhten Leberenzymaktivitäten aufwiesen [76].

Weiterhin untersuchten Sulkowski et al. prospektiv an 1161 Patienten die Inzidenz signifikanter Leberwerterhöhungen verschiedener PI-basierter Therapien. Hier zeigte sich keine Assoziation zwischen der LPV-Therapie und erhöhter Hepatotoxizität, sowohl bei Patienten mit, als auch bei Patienten ohne Hepatitis-C-Coinfektion [77].

Meraviglia et. al. suchten nach Risikofaktoren LPV-bezogener Leberwerterhöhungen. Sie fanden heraus, dass erhöhte GOT- und γ GT-Werte zu Therapiebeginn, Hepatitis B- und C-Coinfektion sowie ein Regime mit Efavirenz signifikant mit erhöhten Leberwerten korrelierten [78].

Die GPT-Beobachtung unserer Patienten zeigte initial einen Mittelwert von $59,83 \pm 209,88$ U/l, der nach drei Monaten signifikant ($p=0,046$) auf $31,50 \pm 38,65$ U/l gesunken ist. Dies bestätigt ebenfalls die geringe Toxizität des Medikamentes.

Es ließen sich auch hier keine signifikanten Korrelationen mit den LPV-Plasmaspiegeln nachweisen. Lopinavir verändert somit auch bei erhöhter

Plasmakonzentration die GOT und GPT nicht wesentlich und ist somit wenig lebertoxisch.

4.6 Lipide

4.6.1 HDL

ATV

In unserer Untersuchung ließ sich bereits nach drei Monaten der ATV-Therapie ein signifikanter Anstieg (0,000**) des HDL verzeichnen. Initial lag dieser Wert bei mittleren $39,71 \pm 8,80$ mg/dl und nach drei Monaten bei $44,27 \pm 8,51$ mg/dl. Hier erweist sich das ATV im Vergleich zu anderen antiretroviralen Medikamenten als kardioprotektiv. Dies fanden auch Ganesan et. al. in ihrer prospektiven Studie mit 281 ATV-Patienten heraus; hier war das HDL nach Therapieumstellung ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) erhöht [79].

Im Vergleich der Geschlechter war ein leicht höherer Mittelwert der Frauen auszumachen, die mit $47,38 \pm 6,77$ mg/dl leicht über dem Wert der Männer mit $44,31 \pm 9,82$ mg/dl lagen. Die Werte waren allerdings nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,412$). Somit lässt sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich der Auswirkung auf das HDL nachweisen, was allerdings nicht mit vergleichbaren Studien aus der Literatur bestätigt werden kann.

Die Korrelation der HDL-Werte mit den ATV-Plasmaspiegeln ergab hier keinen signifikanten Zusammenhang. Hier war der p-Wert bei den Frauen 0,524 und bei den Männern 0,787. Das bedeutet, dass das Atazanavir auch bei erhöhten therapeutischen Wirkspiegeln nicht zu veränderten HDL-Werten führt.

LPV

Auch unter der LPV-Therapie stieg das HDL innerhalb eines Monats signifikant ($p = 0,002^*$) an. Initial war das HDL bei $38,72 \pm 11,16$ mg/dl und bereits nach einem Monat bei $44,49 \pm 15,13$ mg/dl.

Ähnliches fanden Negrodo et. al. in ihrer 48-wöchigen Studie an 31 Patienten heraus, denn hier stieg das HDL nach 24 Wochen um 28% und nach 48 Wochen um weitere 10% an [80].

Zudem beschrieben Valerio et. al. die Entwicklung der Lipide unter LPV-Therapie in ihrer Studie, an der 142 Patienten teilnahmen und für über zwölf Monate beobachtet wurden. Nach einem Jahr war ein mittlerer Anstieg des HDL um 21% erreicht [81].

Montes et. al. zeigten ebenfalls einen signifikanten Anstieg des HDL an 107 Patienten, die sie zwölf Monate beobachteten [82].

All diese Ergebnisse beweisen, dass LPV eine signifikante Erhöhung des HDL bewirkt [83].

Generell ließ sich bei den Frauen mit $56,39 \pm 15,30$ mg/dl ein höherer Mittelwert ausmachen als bei den Männern mit $46,15 \pm 12,24$ mg/dl. Dieser war allerdings nicht signifikant höher ($p=0,890$).

Es konnte kein Bezug zu den Plasmaspiegeln des LPV hergestellt werden. So war bei den Männern die Signifikanz bei 0,436 und bei den Frauen bei 0,059. Folglich haben die Plasmaspiegel keinen Einfluss auf die Entwicklung des HDL.

4.6.2 LDL

ATV

Das Atazanavir verursachte innerhalb der ersten drei Monate des Beobachtungszeitraumes einen signifikanten Anstieg des LDL ($p=0,008^*$). Initial war der LDL Wert bei $121,50 \pm 29,84$ mg/dl und nach drei Monaten bei $130,85 \pm 26,70$ mg/dl.

In dieser Studie waren die LDL-Werte der Frauen mit $131,71 \pm 37,84$ mg/dl nicht unterschiedlich zu denen der Männer mit $133,61 \pm 2,01$ mg/dl ($p=0,979$), somit hat das ATV keine unterschiedliche Wirkung auf das LDL der Männer und Frauen.

Bei der Korrelation mit den Plasmaspiegeln des ATV war sowohl bei den Frauen ($p=0,623$) als auch bei den Männern ($p=0,083$) kein Zusammenhang mit den LDL-Werten herzustellen, folglich bedingen erhöhte Spiegel keine erhöhten Nebenwirkungen im Sinne des Ansteigens des LDL.

Allerdings sind in der Literatur gegensätzliche Befunde zu finden, denn hier

wurden stets Erkenntnisse gewonnen worden, die für eine Absenkung des LDL nach ATV-Gabe sprachen. Allen Studien und unserer Untersuchung gemeinsam ist die Tatsache, dass es sich um eine Therapieumstellung der Probanden handelt, sodass die Patienten folglich bei Beginn der ATV-Therapie nicht therapienaiv waren.

Nguyen et. al. untersuchten in einer retrospektiven Studie an 36 Patienten unter anderem das Verhalten der Lipidveränderungen bei einem Regimewechsel auf ATV. Hier zeigte sich, dass das LDL signifikant um 13% abnahm [84].

Colafigli et. al. wiesen nach, dass bei Umstellung auf ATV ein positiver Effekt auf das Lipidprofil stattfindet und somit das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden kann. Die Studie wurde mit 197 Patienten für einen Monat durchgeführt und es wurde eine durchschnittliche Reduktion des LDL-Cholesterins um 11,3% erreicht [85].

Mobius et. al. gingen der Fragestellung nach, ob sich die Lipide bei einer Therapieumstellung auf ATV wesentlich verändern. Hierzu untersuchten sie prospektiv für 24 Wochen 33 Patienten mit Hyperlipidämie. Auch sie fanden eine schnelle und signifikante Senkung des LDL und erreichten bereits nach 24 Wochen eine Reduktion um 22% [86].

LPV

Bereits nach einem Monat war in unserer Beobachtung ein signifikanter Anstieg ($p=0,033^*$) des LDL von initial $123,76 \pm 39,55$ mg/dl auf $131,51 \pm 37,23$ mg/dl zu verzeichnen. Im weiteren Verlauf der Beobachtung blieben die Werte auf dem Niveau des ersten Monats stabil.

Auch Montes et. al. kamen zu dem Ergebnis, dass es einen signifikanten Anstieg des LDL-Cholesterins nach Therapiebeginn mit LPV gibt. Sie führten eine einjährige prospektive Studie an 107 Patienten durch und kamen zu dem Schluß, dass Patienten mit erhöhten Lipidwerten zu Therapiebeginn das größte Risiko haben, während der Therapie mit LPV eine Hypercholesterinämie zu entwickeln [82].

Die mittleren LDL-Werte der Geschlechter waren in unserer Beobachtung nicht signifikant ($p=0,535$) unterschiedlich. Die Männer hatten einen Durchschnitts-

wert von $133,45 \pm 34,77$ mg/dl und die Frauen einen von $129,88 \pm 33,12$ mg/dl.

Bei den Frauen ließ sich eine positive Korrelation mit den LPV-Plasmaspiegeln ausmachen ($p=0,012^*$). Bei den Männern war kein derartiger Zusammenhang zu beobachten ($p=0,815$). Bisher wurde dieser Zusammenhang in der Literatur nicht beschrieben. Möglicherweise ist es in unserer Studie auf die relativ kleine Fallzahl zurückzuführen.

4.6.3 TRG

ATV

Initial war der niedrigste TRG-Wert zu verzeichnen mit $284,68 \pm 243,80$ mg/dl. Danach schwankten die Werte stark, waren aber stets größer als der Initialwert, und nach sechs Monaten war der höchste Wert mit $362,48 \pm 342,90$ mg/dl erreicht, welcher sich signifikant ($p=0,030^*$) vom Initialwert unterschied.

Tomaka et. al. untersuchten in einer Phase-I-Studie mit Darunavir auch ATV als randomisierenden Proteaseinhibitor. Hier bekamen 49 gesunde männliche Probanden Ritonavir 100 mg für 7 Tage und danach entweder DRV oder ATV für 21 Tage. Danach wurden die Werte von Tag -1, Tag 7 und Tag 28 verglichen. Nach 7 Tagen stieg die TRG-Konzentration bei der ATV-Kontrollgruppe durchschnittlich um 30 mg/dl an und zwischen Tag 7 und Tag 28 um weitere 14 mg/dl. Dieser Anstieg ist infolgedessen dem Atazanavir zuzuschreiben [87].

Nguyen et. al. gingen in ihrer retrospektiven Studie an 36 Patienten auf die Triglyceridveränderungen nach Therapieumstellung auf ATV ein. Hier ließ sich eine Abnahme des TRG um 23% ($p=0,007$) verzeichnen und sie kamen im Gegensatz zu unserer Studie zu dem Ergebnis, dass bei einem Wechsel auf ein ATV-Regime signifikante Verbesserungen der Lipidwerte erreicht werden können [84].

Auch Colafigli et. al. bestätigten die Annahme der Verbesserung der kardiovaskulären Situation infolge verminderter Lipidwerte und kamen bei den TRG auf eine Abnahme von 8,6% ($p=0,001$) bei 197 Patienten in einem Monat [85].

Ebenfalls bestätigten Mobius et. al. diese Annahme in ihrer 24 Wochen andauernden Studie an 33 Patienten mit initialer Hyperlipidämie. Hier zeigte sich ein

schneller und signifikanter Abfall des TRG um 46% ($p=0,002$) [86].

Die Männer erreichten in dieser Studie insgesamt einen höheren TRG-Mittelwert mit $319,45 \pm 270,35$ mg/dl als die Frauen mit $266,29 \pm 174,04$ mg/dl, welche sich allerdings nicht signifikant voneinander unterschieden ($p=0,937$). Somit lassen sich für ATV keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nachweisen.

Bei beiden Geschlechtern ließ sich eine leicht positive Korrelation mit den Plasmaspiegeln ausmachen. Bei höheren ATV-Plasmaspiegeln ergaben sich auch höhere TRG-Werte. Dieses Ergebnis war allerdings nicht signifikant und erreichte Signifikanzen von 0,143 bei den Männern und 0,086 bei den Frauen.

LPV

Die TRG-Werte waren bereits nach einem Monat der LPV-Therapie von $199,67 \pm 131,87$ mg/dl auf $279,12 \pm 205,20$ mg/dl signifikant ($p=0,000^*$) erhöht und blieben im Verlauf der 5,5-jährigen Beobachtung auf dem Niveau des ersten Monats nahezu konstant. Aufgrund dieses Ergebnisses ist von einer Lopinavir-bedingten TRG-Erhöhung auszugehen.

Montes et. al. wollten die Risikofaktoren von Lipidveränderungen während einer LPV-Therapie herausfinden. Mit 107 therapienaiven Patienten, die sie ein Jahr lang beobachteten, hatten sie einen mittleren Triglyceridanstieg von 73,3 mg/dl zu verzeichnen. Sie sahen einen Cholesterinspiegel von über 200 mg/dl und einen Triglyceridspiegel von über 150 mg/dl vor Therapiebeginn als unabhängige Risikofaktoren für eine Dyslipoproteinämie an [82].

Lafeuillade et. al. beobachteten retrospektiv die Entwicklung metabolischer Parameter an 159 Patienten während 15 Monaten. Auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Triglyceride anfänglich anstiegen und im Verlauf dann stabile Werte annahmen. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren bei 52% der Patienten die Triglyceridwerte höher als in der Normalbevölkerung [88].

Lee et. al. testeten zehn HIV-negative Personen auf ihr Verhalten bei LPV-Einnahme von 400 mg LPV und 100 mg RTV zwei Mal täglich für vier Wochen. Auch hier wurde der Triglyceridanstieg beobachtet, denn mit anfänglichen $0,89 \pm 0,15$ mmol/l und $1,63 \pm 0,63$ mmol/l am Ende der Studie war ein signifikanter

Anstieg nachzuweisen ($p=0,007$) [89].

Martinez et. al. gingen unter anderem der Fragestellung nach der Entwicklung der Triglyceridwerte bei Einnahme des LPV nach. Hierzu untersuchten sie 353 Patienten über einen Zeitraum von sechs Monaten. Sie fanden heraus, dass die Triglyceridwerte nach einem halben Jahr signifikant anstiegen ($0,001^*$), und erkannten den initial erhöhten Triglyceridwert über 400 mg/dl als unabhängigen Faktor, nach sechs Monaten eine Hypertriglyceridämie zu entwickeln. Sie sehen diese Erkenntnis als klinische Konsequenz, wenn die Therapieoption LPV in Betracht kommt [90].

Ebenso kamen diverse andere Arbeiten zu dem Ergebnis, dass das LPV die Triglyceride erhöht [65].

Auch die Mittelwerte der Frauen und Männer unterschieden sich hier signifikant ($p=0,009^*$). So hatten die Frauen durchschnittliche $174,33 \pm 83,99$ mg/dl und die Männer $291,98 \pm 232,04$ mg/dl TRG-Werte zu verzeichnen. Somit scheint das LPV bei den Männern vermehrt negative Auswirkungen zu haben

Weiterhin gab es keine signifikante Korrelation mit den LPV-Spiegeln. Hier war bei den Frauen eine positive Korrelation zu berechnen ($p=0,216$) und bei den Männern war kein Zusammenhang herzustellen ($p=0,897$).

Clevenbergh et. al. bewerteten die Frequenz und das Ausmaß von Lipidabnormalitäten und ihr Verhältnis zu den PI-Plasmakonzentrationen. Hierzu wurden 252 Patienten in die 24 Wochen andauernde, prospektive Studie eingeschlossen. Sie fanden heraus, dass der Gebrauch von LPV mit einem höheren Risiko der 3- bis 4-gradigen Triglyceridanstiege assoziiert war. Hier gab es, analog zu unserer Studie, keine Korrelation von erhöhten LPV-Plasmaspiegel zu erhöhten Triglyceridwerten [91].

Leon et. al. haben sich ebenfalls den Auswirkungen der LPV-Therapie auf die Lipidwerte angenommen und haben hier besonders den Zusammenhang des Lopinavir-Plasmaspiegels mit erhöhten TRG-Werten untersucht. Es waren 26 Patienten eingeschlossen, die über 24 Wochen beobachtet wurden, und es stellte sich heraus, dass der mittlere TRG-Wert von 206 mg/dl auf 261 mg/dl anstieg ($p=0,009$), ohne dass dabei ein Zusammenhang mit den LPV-

Plasmaspiegeln hergestellt werden konnte [92].

Gonzalez de Requena et. al. untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen erhöhten LPV-Plasmaspiegeln und erhöhten TRG-Werten. Hierzu waren 126 Patienten in die Studie eingeschlossen und es fanden sich erhöhte TRG-Werte im dritten Monat der Beobachtung im Vergleich zu den Anfangswerten, sowie eine positive Korrelation mit den Plasmaspiegeln des LPV von 0,32 ($p=0,003$) [93].

Andere Arbeiten beschreiben eine positive Korrelation der Plasmaspiegel.

Valerio et. al. beschrieben retrospektiv die Entwicklung der Lipidwerte an 142 Patienten, die ihrem alltäglichen Leben nachgingen. Die Untersucher haben dafür alle drei Monate sowohl die Lipidwerte der Patienten als auch ihre LPV-Plasmaspiegel gemessen und berichteten über signifikant angestiegene Lipidwerte bereits im dritten Monat und kontinuierlich ansteigende Werte bis in den zwölften Monat. Außerdem beobachteten sie im dritten Monat eine positive Korrelation der Plasmaspiegel mit erhöhten Triglyceridwerten ($p=0,002^*$). Sie schlussfolgerten, dass diese hohe Signifikanz für die Durchführung eines TDM dieses Medikaments spricht [81].

Gutierrez et. al. nahmen sich ebenfalls der Fragestellung an, ob erhöhte Plasmakonzentrationen zu erhöhten TRG-Werten führen. In einer prospektiven Studie mit 22 Patienten für 24 Wochen (bzw. 16 Patienten für 48 Wochen) stellte sich eine positive Korrelation der untersuchten Fragestellung heraus. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass es einen Zusammenhang zwischen den LPV-Plasmaspiegeln und den Lipidveränderungen gibt, die ein größeres Risiko für die Patienten mit erhöhten Spiegeln bedeuten können, eine Dyslipoproteinämie zu entwickeln [94].

4.6.4 Gesamtcholesterin

Innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn mit Lopinavir war ein hoch signifikanter Anstieg des Cholesterins von $190,53 \pm 60,36$ mg/dl auf $215,92 \pm 55,43$ zu beobachten, welcher im weiteren Verlauf der Beobachtung auf diesem hohen Niveau nahezu konstant blieb. Der Normbereich erstreckt sich bis zu 220 mg/dl [95], sodass diese Durchschnittswerte noch innerhalb des Normbereichs zu ermitteln waren.

Zum diesem Ergebnis kamen auch Leon et. al., die mit 26 Patienten eine 24-wöchige Studie durchführten. Sie beobachteten einen Anstieg des Gesamtcholesterins von 201 mg/dl auf 206 mg/dl innerhalb der 24 Wochen ($p=0,03^*$). [92]

Martinez et. al. untersuchten unter anderem die Entwicklung des Cholesterins im Bezug auf die Entstehung klinisch signifikant abnormaler metabolischer Parameter. Hierzu schlossen sie 353 Patienten in ihre sechsmonatige Untersuchung ein und stellten einen signifikanten ($p<0,0001^{**}$) Anstieg des Gesamtcholesterins fest. Ein initial erhöhter Cholesterinwert über 240 mg/dl identifizierten die Autoren als unabhängigen Risikofaktor nach sechs Monaten eine Hypercholesterinämie zu entwickeln [90].

Lafeuillade et. al. analysierten retrospektiv die Entwicklung metabolischer Parameter in einer 159 Patienten zählenden Studie während mittleren 15 Monaten. Das Gesamtcholesterin (GC) stieg nach der Gabe von LPV an und blieb im Verlauf stabil. Nach 15 Monaten war das GC bei 52% der Patienten höher als in der Normalbevölkerung. Allerdings waren die Erhöhungen in 90% der Fälle kleiner oder gleich Grad 2 [88].

Weiterhin wurden die Mittelwerte des Gesamtcholesterins der Männer und Frauen unserer Studie miteinander verglichen. Diese unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Männer hatten mit $220,11 \pm 55,87$ mg/dl einen höheren Durchschnittswert als die Frauen mit $209,17 \pm 40,21$ mg/dl.

Korreliert man die Plasmaspiegel des Lopinavirs mit den Cholesterinwerten, ist sowohl bei der Gruppe der männlichen Patienten als auch bei der Gesamtbeobachtung keine statistische Signifikanz nachzuweisen.

Zu diesem Ergebnis kamen ebenfalls Leon et. al., die in ihrer prospektiven Stu-

die über 24 Monate 26 Patienten betrachteten. Sie beobachteten steigende Cholesterinwerte, jedoch konnten sie keine signifikante Korrelation mit den LPV-Plasmaspiegeln herstellen [92].

Auch Gonzalez de Requena et. al. fanden in ihrer Studie an 126 Patienten einen signifikanten Anstieg des Cholesterins und einen daraufhin nicht signifikant korrelierenden Plasmaspiegel [93].

Betrachtet man in unserer Studie die weibliche Kohorte gesondert, ist das Cholesterin mit den Spiegeln korreliert signifikant angestiegen. Dies zeigt sich im Korrelationskoeffizienten von 0,59 bei einer Signifikanz von 0,013*. Hier zeigen sich die Frauen anfälliger im Bezug auf die Nebenwirkungen erhöhter Wirkspiegel des LPV und folglich zeigen sie bei erhöhter LPV-Konzentration auch erhöhte Cholesterinwerte.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit befasste sich mit der Analyse geschlechtsspezifischer Besonderheiten des Metabolismus von Proteaseinhibitoren. Insbesondere wurde auf die Pharmakokinetik des ATV und LPV eingegangen, außerdem wurden die Dosierungen der Medikamente, die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen untersucht.

Hierzu waren $n=152$ HIV-positive Patienten eingeschlossen, wovon $n=96$ Patienten mit LPV therapiert wurden; $n=56$ nahmen ATV ein. Insgesamt waren $n=127$ Probanden (83,55%) männlich und $n=25$ (16,45%) weiblich. Die Studie wurde im Sinne einer retrospektiven Längsschnittuntersuchung durchgeführt.

Es ließen sich bei beiden PIs keine Unterschiede der Plasmaspiegel der Männer und Frauen ausmachen. Ebenfalls waren im Langzeitverlauf keine signifikanten Schwankungen der Spiegel beider Geschlechter zu beobachten. Die interindividuelle Schwankung betrug bei der ATV-Beobachtung 22,1% (Männer) und 51,4% (Frauen) und bei der LPV-Studie 13,2% (Männer) und 30,1% (Frauen). Die intraindividuelle Schwankung war höher und ergab beim ATV-Kollektiv 57,7% (Männern) und 39,7% (Frauen) und beim LPV-Arm 42,8% (Männer) und 41,4% (Frauen).

Im Vergleich der Geschlechter ließ sich sowohl im ATV- als auch im LPV-Kollektiv bei beiden Geschlechtern die mittlere Dosis pro Kilogramm Körpergewicht nicht signifikant mit den Plasmaspiegeln korrelieren. In der ATV-Beobachtung erhalten die Frauen signifikant niedrigere Dosierungen ($p=0,000^*$), im Gegensatz zu der LPV-Beobachtung, in der die Frauen signifikant höhere Dosierung ($p=0,000^*$) bekommen.

Die Wirksamkeit wurde zum einen durch den Abfall der Viruslast bestimmt. Hier ließ sich ein wesentlicher ($p=0,000^*$) Abfall nach einem Monat bei ATV und LPV beobachten. Zum anderen war der Anstieg der CD4-Zellen im ATV-Kollektiv bei den Männern zu beobachten ($p=0,000^*$). Im LPV-Kollektiv stiegen sie innerhalb eines Monats bei beiden Geschlechtern signifikant ($p=0,000^*$) an.

Das Bilirubin stieg bei der ATV-Beobachtung innerhalb eines Monats signifikant ($p=0,000^*$) an und wies bei beiden Geschlechtern eine wesentliche Korrelation

mit den Plasmaspiegeln auf, mit einem p-Wert von 0,017* für die Männer und einem p-Wert von 0,000* für die Frauen.

Die GOT- und GPT-Studie zeigte hinsichtlich der Langzeitbeobachtung und der Korrelation mit den Spiegeln bei keinem Medikament eine Auffälligkeit.

Die Beobachtung der gGT-Werte ergab einen signifikanten Abfall der Werte nach sechs Monaten beim ATV-Kollektiv (0,025*).

Das HDL stieg nach drei Monaten bei der ATV-Gruppe signifikant an ($p=0,000^*$), sowie bei der LPV-Gruppe nach einem Monat ($p=0,000^*$).

Beim LDL verhielt sich der Anstieg ähnlich, hier gab es beim ATV nach drei Monaten einen p-Wert von 0,008* und beim LPV nach einem Monat einen von 0,033*. Außerdem verhielt sich bei der LPV-Beobachtung die Korrelation der LDL-Werte der Frauen mit den LPV-Spiegeln signifikant ($p=0,012^*$).

Ebenfalls ließen sich beim TRG wesentliche Anstiege verzeichnen, so war dieses Ergebnis beim ATV nach sechs Monaten mit einem p-Wert von 0,030* und beim LPV nach einem Monat mit einem p-Wert von 0,000* zu beweisen.

Das Cholesterin stieg bei der LPV-Beobachtung innerhalb eines Monats signifikant an ($p=0,000$) und war auch bei den Frauen wesentlich mit den Plasmaspiegeln zu korrelieren ($p=0,013^*$).

Insgesamt waren nur bei drei der oben genannten Kategorien Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu beobachten. Dies waren zum einen die CD4-Zellen, denn hier ergab sich bei den Männern eine signifikant höhere Anzahl ($p=0,038^*$). Weiterhin war der Bilirubinwert der Männer höher als der der Frauen ($p=0,000^*$). Zuletzt wiesen die Männer auch einen höheren TRG-Wert auf ($p=0,009^*$).

Schlussfolgernd ist die Aussage möglich, dass sich in dieser Langzeitbeobachtung geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich der ATV- und LPV-Plasmaspiegel ausschließen lassen. Weiterhin ist auch im Langzeitverlauf kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen im Ansprechen auf die Therapie oder in der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen während der Therapie zu beobachten.

6 Quellenverzeichnis

1. Klinker, HIV-Leitfaden - Therapie - Antiretrovirale Therapie-
Therapeutisches Drug Monitoring. Abrufbar im Internet:
<http://www.hivinfo.de/cms/index.asp?inst=hivinfo&snr=2351&aboo=2198&t=Therapeutisches+Drug+Monitoring>.
2. Qazi, N.A., J.F. Morlese, and A.L. Pozniak, *Lopinavir/ritonavir (ABT-378/r)*. *Expert Opin Pharmacother*, 2002. **3**(3): p. 315-27.
3. Langmann, P., *Therapeutisches Drug Monitoring in der HIV-Therapie Standard oder Luxus?*, Universität Würzburg. Abrufbar im Internet:
http://www.medizin2.ukwuerzburg.de/uploads/media/Abstract_Langmann_02.doc
4. Khoo, S.H., A. Winston, and D.J. Back, *Combining resistance and pharmacology for optimum patient care*. *Curr Opin HIV AIDS*, 2007. **2**(3): p. 157-68.
5. Kappelhoff, B.S., et al., *Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs*. *Clin Pharmacokinet*, 2004. **43**(13): p. 845-53.
6. Donnerer, J., et al., *Therapeutic drug monitoring of the HIV/AIDS drugs abacavir, zidovudine, efavirenz, nevirapine, indinavir, lopinavir, and nelfinavir*. *Pharmacology*, 2003. **69**(4): p. 197-204.
7. Jack, D., *TDM: the key to more effective HIV treatment?* *Drug News Perspect*, 2000. **13**(10): p. 622-7.
8. Schölmerich, *Medizinische Therapie*. 3. Auflage ed. 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag: p 99.
9. Laux, *Praktische Psychopharmakotherapie*. 2006, München: Elsevier: p. 89.
10. Hoffmann-Rockstroh-Kamps, *HIV.NET 2007*. 5.Auflage ed. 2007, Wuppertal: Steinhäuser Verlag: p 269.
11. Alexander, C.S., et al., *Simplification of therapeutic drug monitoring for twice-daily regimens of lopinavir/ritonavir for HIV infection*. *Ther Drug Monit*, 2004. **26**(5): p. 516-23.
12. Beubler, E., *Kompendium der Pharmakologie*. 2. Auflage ed. 2007, Wien, New York: Springer Verlag: p.9.
13. Nettles, R.E., et al., *Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring*. *Clin Infect Dis*, 2006. **42**(8): p. 1189-96.
14. McNicholl, I.R., *Drug Interactions Among the Antiretrovirals*. *Curr Infect Dis Rep*, 2004. **6**(2): p. 159-162.
15. Pellegrin, I., et al., *Virological responses to atazanavir-ritonavir-based regimens: resistance-substitutions score and pharmacokinetic parame-*

-
- ters (*Reyaphar study*). *Antivir Ther*, 2006. **11**(4): p. 421-9.
16. Colombo, S., et al., *Are plasma levels valid surrogates for cellular concentrations of antiretroviral drugs in HIV-infected patients?* *Ther Drug Monit*, 2006. **28**(3): p. 332-8.
 17. Bogner, *Proteasehemmer in der HIV Therapie*. 1. Auflage ed. 2006, Bremen: UNI-MED Verlag AG: p 17ff.
 18. Rivas, P., et al., *Role of atazanavir in the treatment of HIV infection*. *Ther Clin Risk Manag*, 2009. **5**(1): p. 99-116.
 19. Delfraissy, J.F., et al., *Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients*. *Aids*, 2008. **22**(3): p. 385-93.
 20. Molina, J.M., et al., *Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study*. *Lancet*, 2008. **372**(9639): p. 646-55.
 21. von Hentig, N., et al., *Decrease of atazanavir and lopinavir plasma concentrations in a boosted double human immunodeficiency virus protease inhibitor salvage regimen*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008. **52**(6): p. 2273-5.
 22. Simond, A., *Europäische Kommission erteilt Zulassung für REYATAZ(R) (Atazanavirsulfat 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für HIV-1-infizierte Erwachsene, die zuvor noch nicht behandelt worden waren*. 2009.
 23. Gatell, J., et al., *Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results*. *Clin Infect Dis*, 2007. **44**(11): p. 1484-92.
 24. Krautzig, S., *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. Auflage ed. 2008: Urban und Fischer Verlag: p 1356.
 25. Croom, K.F., S. Dhillon, and S.J. Keam, *Atazanavir: A Review of its Use in the Management of HIV-1 Infection*. *Drugs*, 2009. **69**(8): p. 1107-40.
 26. Elion, R., et al., *Evaluation of efficacy, safety, pharmacokinetics, and adherence in HIV-1-infected, antiretroviral-naïve patients treated with ritonavir-boosted atazanavir plus fixed-dose tenofovir DF/emtricitabine given once daily*. *HIV Clin Trials*, 2008. **9**(4): p. 213-24.
 27. *Atazanair (Reyataz)*, 2008. Abrufbar im Internet: <http://www.hiv.ch/>.
 28. Cvetkovic, R.S. and K.L. Goa, *Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection*. *Drugs*, 2003. **63**(8): p. 769-802.
 29. Chandwani, A. and J. Shuter, *Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review*. *Ther Clin Risk Manag*, 2008. **4**(5): p. 1023-33.

-
30. Oldfield, V. and G.L. Plosker, *Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection*. Drugs, 2006. **66**(9): p. 1275-99.
 31. Kaplan, S.S. and C.B. Hicks, *Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection*. Expert Opin Pharmacother, 2005. **6**(9): p. 1573-85.
 32. de la Fuente, J.S., et al., *Study of the gastrointestinal tolerance of a new tablet formulation of the lopinavir/ritonavir antiretroviral in HIV-infected patients*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **50**(3): p. 294-8.
 33. Pulido, F., et al., *Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression*. J Antimicrob Chemother, 2008. **61**(6): p. 1359-61.
 34. Foisy, M.M., E.M. Yakiwchuk, and C.A. Hughes, *Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions*. Ann Pharmacother, 2008. **42**(7): p. 1048-59.
 35. Horberg, M., et al., *Efficacy and safety of ritonavir-boosted and unboosted atazanavir among antiretroviral-naive patients*. HIV Clin Trials, 2008. **9**(6): p. 367-74.
 36. Santoro, M.M., et al., *Viro-immunologic response to ritonavir-boosted or unboosted atazanavir in a large cohort of multiply treated patients: the CARe Study*. AIDS Patient Care STDS, 2008. **22**(1): p. 7-16.
 37. Meemken, *Neue pharmakologische Einblicke*, International Workshop of Clinical Pharmacology in HIV-Therapie, Amsterdam.2009.
 38. Hu, Li, *oral bioavailability: basic principles, advanced concepts, and applications*, 2011, New Jersey: Wiley and Sons: p 425.
 39. Guiard-Schmid, J.B., et al., *High variability of plasma drug concentrations in dual protease inhibitor regimens*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(3): p. 986-90.
 40. Shafran, S.D., L.D. Mashinter, and S.E. Roberts, *The effect of low-dose ritonavir monotherapy on fasting serum lipid concentrations*. HIV Med, 2005. **6**(6): p. 421-5.
 41. Robert-Koch-Institut, *Epidemiologisches Bulletin nach Geschlecht*. 2010. Abrufbar im Internet: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reU0lkuEjw5M/PDF/2148w79F3Q3w.pdf.
 42. Gesellschaft, D.A., *Frauen und HIV – gezielte Forschung ist notwendig* 2009. Abrufbar im Internet: http://www.kompetenznetz-hiv.de/media/2009-07_PM-post-SOEDAK.pdf.
 43. Gesellschaft, D.A., *M05-730, CASTLE und ARTEMIS: Frauen und Männer zeigen ein ähnliches Ansprechen auf die Therapie und haben ähnliche Nebenwirkungen* 2008. Abrufbar im Internet: <http://www.daignet.de/site-content/die-daig/aawsall-around-women-special/news/m05-730-castle-und-artemis-frauen-und-manner-zeigen-ein-ahnliches-ansprechen-auf-die-therapie-und-haben-ahnliche->

nebenwirkungen

44. *Deutsche AIDS Gesellschaft, castle-und-artemis-frauen-und-männer.* Abrufbar im Internet: <http://www.daignet.de/site-content/die-daig/aawsall-around-women-special/news/m05-730-castle-und-artemis-frauen-und-manner-zeigen-ein-ahnliches-ansprechen-auf-die-therapie-und-haben-ahnliche-nebenwirkungen>.
45. von Hentig, N., et al., *The steady-state pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir in HIV-1-infected adult outpatients is not affected by gender-related co-factors.* J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(3): p. 579-82.
46. van der Leur, M.R., et al., *A retrospective TDM database analysis of interpatient variability in the pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults.* Ther Drug Monit, 2006. **28**(5): p. 650-3.
47. Podsadecki, T.J., et al., *"White coat compliance" limits the reliability of therapeutic drug monitoring in HIV-1-infected patients.* HIV Clin Trials, 2008. **9**(4): p. 238-46.
48. Boffito, M., et al., *Intra-individual variability in lopinavir plasma trough concentrations supports therapeutic drug monitoring.* Aids, 2003. **17**(7): p. 1107-8.
49. Mallon, P.W., J. Ray, and D.A. Cooper, *Effect of therapeutic drug monitoring on outcome in antiretroviral experienced HIV-infected individuals.* J Clin Virol, 2003. **26**(2): p. 223-7.
50. Best, B.M., et al., *A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naive and -experienced HIV-1-infected patients.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. **46**(4): p. 433-42.
51. Molto, J., et al., *Monitoring atazanavir concentrations with boosted or unboosted regimens in HIV-infected patients in routine clinical practice.* Ther Drug Monit, 2007. **29**(5): p. 648-51
52. Lode, P.D.m.H., *Atazanavir - ein neuer Protease-Inhibitor zur einmal täglichen Gabe in Zeitschrift für Chemotherapie.* 2004: Berlin.
53. Winston, A., et al., *Atazanavir trough plasma concentration monitoring in a cohort of HIV-1-positive individuals receiving highly active antiretroviral therapy.* J Antimicrob Chemother, 2005. **56**(2): p. 380-7.
54. Smith, D.E., S. Jeganathan, and J. Ray, *Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations.* HIV Clin Trials, 2006. **7**(1): p. 34-8.
55. Solas, C., et al., *Population pharmacokinetics of atazanavir in human immunodeficiency virus-infected patients.* Ther Drug Monit, 2008. **30**(6): p. 670-3.
56. Donnerer, J., B.J. Haas, and H.H. Kessler, *Single-measurement therapeutic drug monitoring of the HIV/AIDS drugs abacavir, zidovudine, lamivudine, efavirenz, nevirapine, lopinavir and nelfinavir.* Pharmacology, 2008. **82**(4): p. 287-92.

-
57. Solas, C., et al., *Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir given alone or with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*. Br J Clin Pharmacol, 2004. **57**(4): p. 436-40.
 58. Wateba, M.I., et al., *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, 2006. **7**(3): p. 197-9.
 59. Nguyen, A., et al., *Lipodystrophy and weight changes: data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006*. HIV Med, 2008. **9**(3): p. 142-50.
 60. Burchardi, *Die Intensivmedizin*. 10. Auflage ed. 2008, Heidelberg: Springer Medizin Verlag: p 854.
 61. Di Giambenedetto, S., et al., *Atazanavir and lopinavir with ritonavir alone or in combination: analysis of pharmacokinetic interaction and predictors of drug exposure*. HIV Med, 2008. **9**(4): p. 239-45.
 62. Pulido, F., et al., *Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression*. Antivir Ther, 2009. **14**(2): p. 195-201.
 63. Benard, A., et al., *Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients*. Aids, 2009. **23**(9): p. 1171-3.
 64. Pierone, G., Jr., et al., *Seven-year follow-up on lopinavir/ritonavir monotherapy*. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill), 2009. **8**(3): p. 191-2.
 65. Panagopoulos, P., et al., *Efficacy and safety of an anti-retroviral combination regimen including either efavirenz or lopinavir-ritonavir with a backbone of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. Clin Microbiol Infect, 2006. **12**(5): p. 486-9.
 66. Falkensammer, B., et al., *Drug monitoring and viral response to lopinavir/ritonavir or saquinavir/ritonavir containing regimens in individuals infected with the human immunodeficiency virus type 1*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2005. **18**(1): p. 145-54.
 67. Löffler-Petrides-Heinrich, *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Auflage ed. 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg: p 454ff.
 68. Torti, C., et al., *Hyperbilirubinemia during Atazanavir Treatment in 2,404 Patients in the Italian Atazanavir Expanded Access Program and MASTER Cohorts*. Infection, 2009.
 69. Petersen, K., et al., *Use of bilirubin as a marker of adherence to atazanavir-based antiretroviral therapy*. Aids, 2005. **19**(15): p. 1700-2.
 70. Ray, J.E., et al., *Therapeutic drug monitoring of atazanavir: surveillance of pharmacotherapy in the clinic*. Br J Clin Pharmacol, 2005. **60**(3): p. 291-9.
 71. Rodriguez-Novoa, S., et al., *Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia*. Aids, 2007. **21**(1): p. 41-6.

-
72. Rotger, M., et al., *Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia*. J Infect Dis, 2005. **192**(8): p. 1381-6.
 73. Zhang, D., et al., *In vitro inhibition of UDP glucuronosyltransferases by atazanavir and other HIV protease inhibitors and the relationship of this property to in vivo bilirubin glucuronidation*. Drug Metab Dispos, 2005. **33**(11): p. 1729-39.
 74. Dicenzo, R., et al., *Association of total bilirubin with indinavir and lopinavir plasma concentrations in HIV-infected patients receiving three different double-boosted dosing regimens*. J Antimicrob Chemother, 2006. **58**(2): p. 393-400.
 75. Feldt, T., et al., *Atazanavir for treatment of HIV infection in clinical routine: efficacy, pharmacokinetics and safety*. Eur J Med Res, 2005. **10**(1): p. 7-10.
 76. Palacios, R., et al., *Low incidence of severe liver events in HIV patients with and without hepatitis C or B coinfection receiving lopinavir/ritonavir*. HIV Clin Trials, 2006. **7**(6): p. 319-23.
 77. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir*. Aids, 2004. **18**(17): p. 2277-84.
 78. Meraviglia, P., et al., *Lopinavir/ritonavir treatment in HIV antiretroviral-experienced patients: evaluation of risk factors for liver enzyme elevation*. HIV Med, 2004. **5**(5): p. 334-43.
 79. Ganesan, A., et al., *Serum lipid profiles among patients initiating ritonavir-boosted atazanavir versus efavirenz-based regimens*. AIDS Res Ther, 2009. **6**(1): p. 13.
 80. Negredo, E., et al., *Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study)*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. **38**(1): p. 47-52.
 81. Valerio, L., et al., *Lopinavir/ritonavir combination and total/HDL cholesterol ratio*. J Infect, 2005. **50**(3): p. 229-35.
 82. Montes, M.L., et al., *Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors*. J Antimicrob Chemother, 2005. **55**(5): p. 800-4.
 83. Hoffmann-Rockstroh-Kamps, *HIV.net 2008*. 6.Auflage ed. 2008, Beyenburg: Steinhäuser Verlag: p 225ff.
 84. Nguyen, S.T., et al., *Lipid-lowering efficacy and safety after switching to atazanavir-ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus*. Pharmacotherapy, 2008. **28**(3): p. 323-30.
 85. Colafigli, M., et al., *Cardiovascular risk score change in HIV-1-infected patients switched to an atazanavir-based combination antiretroviral regimen*. HIV Med, 2008. **9**(3): p. 172-9.

-
86. Mobius, U., et al., *Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. **39**(2): p. 174-80.
 87. Tomaka, F., et al., *Effects of ritonavir-boosted darunavir vs. ritonavir-boosted atazanavir on lipid and glucose parameters in HIV-negative, healthy volunteers*. HIV Med, 2009. **10**(5): p. 318-27.
 88. Lafeuillade, A., et al., *Metabolic evaluation of HIV-infected patients receiving a regimen containing lopinavir/ritonavir (Kaletra)*. HIV Clin Trials, 2004. **5**(6): p. 392-8.
 89. Lee, G.A., et al., *The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men*. Aids, 2004. **18**(4): p. 641-9.
 90. Martinez, E., et al., *Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(7): p. 1017-23.
 91. Clevenbergh, P., R. Garraffo, and P. Dellamonica, *Impact of various anti-retroviral drugs and their plasma concentrations on plasma lipids in heavily pretreated HIV-infected patients*. HIV Clin Trials, 2003. **4**(5): p. 330-6.
 92. Leon, A., et al., *Impact of steady-state lopinavir plasma levels on plasma lipids and body composition after 24 weeks of lopinavir/ritonavir-containing therapy free of thymidine analogues*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(4): p. 824-30.
 93. Gonzalez de Requena, D., et al., *Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir*. AIDS Patient Care STDS, 2003. **17**(9): p. 443-5.
 94. Gutierrez, F., et al., *Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. **33**(5): p. 594-600.
 95. Graf, N.G., Robert, *Klinische Chemie*. 1. Auflage ed. 2006: Urban und Fischer Verlag: p 38.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich folgenden Personen danken, die mich im Rahmen der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben:

Herrn Prof. Dr. Langmann für die Überlassung des interessanten Themas und der Unterstützung beim Erstellen der Arbeit mit anregenden Diskussionen und Ermutigungen, sowie konstruktiver Kritik.

Herrn Prof. Dr. Rethwilm für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Den Mitarbeitern der HIV-Schwerpunktpraxis in Stuttgart für die Möglichkeit der Datenerhebung.

Daniela Keller für die Unterstützung bei der statistischen Berechnung.

Meinen Eltern für die Ermöglichung des Studiums und meiner Familie für deren Unterstützung zu jedem Zeitpunkt dieser Jahre.