

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der
Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele

**Vergleichende Langzeitbeobachtung Zidovudin- und Stavudin-haltiger Therapie-
regime in der antiretroviralen Therapie HIV-positiver Patienten**

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

vorgelegt von

René Lorenz
aus Schweinfurt

Würzburg, September 2007

Referent: Priv. Doz. Dr. P. Langmann

Korreferent: Professor Dr. A. Rethwilm

Dekan: Professor Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 04.01.2008

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung	1
1.1	HIV	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Das Virus	1
1.1.3	Pathogenese	2
1.1.4	Übertragung	3
1.1.5	Infektionsverlauf	3
1.1.6	CDC-Klassifikation	4
1.1.7	Therapie und Nebenwirkungen	6
1.1.8	Therapiebeginn	9
1.2	Zidovudin und Stavudin	11
1.3	Zielsetzung	14
2	Abkürzungen	15
3	Patienten und Methoden	17
3.1	Methodik	17
3.2	Patientenkollektiv	19
3.3	Statistische Auswertung	21
4	Ergebnisse	22
4.1	Therapiedauer	22
4.1.1	Therapiedauer bei naiven Patienten unter AZT- und d4T-haltigen Therapieregimen	22
4.1.2	Therapiedauer bei vorbehandelten Patienten unter AZT- und d4T-haltigen Therapieregimen	25
4.2	Laborparameter	28
4.2.1	Hämoglobin	28
4.2.1.1	Hämoglobin im Verlauf bei therapienaiven Patienten	28

4.2.1.2	Hämoglobin im Verlauf bei vortherapierten Patienten	29
4.2.1.3	Anämie	30
4.2.2	MCV	31
4.2.2.1	MCV im Verlauf bei therapienaiven Patienten	31
4.2.2.2	MCV im Verlauf bei vortherapierten Patienten	32
4.2.2.3	MCV als Compliancemarkер	33
4.2.3	Leukozyten	34
4.2.3.1	Leukozyten im Verlauf bei therapienaiven Patienten	34
4.2.3.2	Leukozyten im Verlauf bei vortherapierten Patienten	35
4.2.3.3	Leukopenien	36
4.2.4	Neutrophile Granulozyten	36
4.2.4.1	Neutrophile Granulozyten im Verlauf bei therapienaiven Patienten	36
4.2.4.2	Neutrophile Granulozyten im Verlauf bei vortherapierten Patienten	37
4.2.4.3	Neutropenie	37
4.2.5	Thrombozyten	38
4.2.5.1	Thrombozyten im Verlauf bei therapienaiven Patienten	38
4.2.5.2	Thrombozyten im Verlauf bei vortherapierten Patienten	38
4.2.6	Glukose	39
4.2.6.1	Glukose im Verlauf bei therapienaiven Patienten	39
4.2.6.2	Glukose im Verlauf bei vortherapierten Patienten	39
4.2.6.3	Hyperglykämie	40
4.2.7	Kreatinin	41
4.2.7.1	Kreatinin im Verlauf bei therapienaiven Patienten	41
4.2.7.2	Kreatinin im Verlauf bei vortherapierten Patienten	41
4.2.8	Gammaglutamyltransferase (γ -GT)	42
4.2.8.1	γ -GT im Verlauf bei therapienaiven Patienten	42
4.2.8.2	γ -GT im Verlauf unter vortherapierten Patienten	42
4.2.9	Alanin-Aminotransferase (GPT)	43
4.2.9.1	GPT im Verlauf bei therapienaiven Patienten	43
4.2.9.2	GPT im Verlauf bei vortherapierten Patienten	43

4.2.10	Aspartat-Aminotransferase (GOT)	44
4.2.10.1	GOT im Verlauf bei therapie-naiven Patienten	44
4.2.10.2	GOT im Verlauf bei vortherapierten Patienten	44
4.2.10.3	Hepatotoxizität	45
4.2.11	Gesamtcholesterin	47
4.2.11.1	Gesamtcholesterin im Verlauf bei therapie-naiven Patienten	47
4.2.11.2	Gesamtcholesterin im Verlauf bei vortherapierten Patienten	48
4.2.12	LDL-Cholesterin	49
4.2.12.1	LDL-Cholesterin im Verlauf bei therapie-naiven Patienten	49
4.2.12.2	LDL-Cholesterin im Verlauf bei vortherapierten Patienten	49
4.2.13	Triglyceride	50
4.2.13.1	Triglyceride im Verlauf bei therapie-naiven Patienten	50
4.2.13.2	Triglyceride im Verlauf bei vortherapierten Patienten	50
4.2.13.3	Hyperlipoproteinämie	51
4.3	Fettverteilungsstörungen	53
5	Diskussion	54
6	Zusammenfassung	69
7	Literaturangaben	70

1 Einleitung

1.1 HIV

1.1.1 Epidemiologie

Ende 2006 waren weltweit schätzungsweise 39,5 Mio. Menschen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) infiziert [1]. 24,7 Mio. Menschen lebten in Gebieten südlich der Sahara (Subsahara), einer Region mit nur zehn Prozent der Weltbevölkerung aber zwei Drittel aller Menschen mit HIV.

In fast allen Regionen der Welt war ein Anstieg der Neuinfektionen zu verzeichnen. Die stärksten Zuwächse wurden in Osteuropa, in Ostasien und Zentralasien beobachtet. In Nord- und Lateinamerika, sowie der Karibik blieb die Zahl der Neuinfektionen im Vergleich zu 2004 konstant. 2006 infizierten sich weitere 4,3 Mio. Menschen mit HIV, 2,9 Mio. starben an AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome).

In Deutschland lebten nach Schätzungen des Robert Koch Institut (RKI) Ende 2006 circa 56.000 Menschen mit HIV, wovon 8.700 an AIDS erkrankt waren. Im Jahre 2006 gab es circa 2.700 Neuinfektionen mit dem HI-Virus und 1.200 neue AIDS-Erkrankungen. Seit Beginn der Epidemie stieg die Gesamtzahl der HIV-Infizierten somit auf 82.000 und der an AIDS erkrankten Personen auf 32.500. Insgesamt forderte die Infektion in Deutschland bislang 26.000 Todesopfer [2].

1.1.2 Das Virus

Das 1983/84 entdeckte HI-Virus zählt zur Familie der Retroviren (Lentivirus).

Es hat einen Durchmesser von 100 bis 120 nm. An seiner Lipidmembran befinden sich die Hüllproteine gp120, die an die Transmembranproteine gp41 angeheftet sind. Die äußere Kernmembran besteht aus dem Protein p17. Der kegelförmige Kern aus p24-

Protein enthält die RNA sowie die Reverse Transkriptase, die Integrase und die inaktivierte Protease [3].

Das HI-Virus lässt sich in HIV-1 und HIV-2 differenzieren. HIV-1 wird in die Gruppen M, N und O untergliedert und M kann in weitere Subtypen (A-J) aufgeteilt werden. HIV-2 wird in die Subtypen A-F aufgegliedert.

Die verschiedenen HIV-Typen sind weltweit unterschiedlich verbreitet. In Australien, Nord- und Südamerika ist HIV-1B vorherrschend. In Ostafrika überwiegen HIV-1A und D, im südlichen Afrika HIV-1C und in Westafrika HIV-1A und HIV-2. In Asien dominieren HIV-1B, C und D. In Westeuropa überwiegt HIV-1B, in Osteuropa regional HIV-1A, G und H [3].

1.1.3 Pathogenese

CD4-rezeptortragende Zellen sind der Hauptangriffspunkt des HI-Virus. Zielzellen sind T-Lymphozyten sowie Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems, mukosale Langerhans-Zellen, dendritische lymphatische Zellen und Mikrogliazellen [4].

Zur Replikation ist das RNA-Virus selbst nicht fähig. Mit Hilfe des Hüllproteins gp120 setzen die HI-Viren an den CD4-Rezeptoren der rezeptortragenden Zielzellen und den Chemokinrezeptoren CCR5 (Monozyten) oder CXCR4 (T-Zellen) an. Nach Eintritt in die Zelle verliert das HI-Virus seine Hülle. Im Zytoplasma erfolgt die Replikation. Mit Hilfe der Reversen Transkriptase, einer RNA abhängigen DNA-Polymerase, wird die virale RNA in eine komplementäre DNA-Sequenz umgeschrieben. Der Einbau in das Wirtsgenom erfolgt durch die Integrase. Die virale DNA wird nach Aktivierung der Zelle in die mRNA transkribiert. Nach Translation und Zusammenbau der Viruspartikel durch die Protease erfolgt die Ausschleusung der Viren durch die Zellmembran. Dabei kommt es zur Proteolyse der Zelle [3, 5]. Die unterschiedlichen virusspezifischen Enzyme bieten Ansatz für die medikamentöse Behandlung. Die zwei großen Angriffspunkte der antiretroviralen Therapie sind die virusspezifischen Enzyme Reverse Transkriptase und die Protease.

1.1.4 Übertragung

Das HI-Virus kann sexuell, parenteral und vertikal übertragen werden. Die Übertragung erfolgt durch Geschlechtsverkehr, über Blut, Blutprodukte (Gerinnungsfaktoren), Injektionen, Needle-Sharing bei intravenösen Drogenkonsum, durch konnatale Übertragung v.a. perinatal, aber auch diaplazentar sowie beim Stillen. Eine Sectio cesaria kann das Transmissionsrisiko vermindern.

1.1.5 Infektionsverlauf

Einige Wochen nach der Primärinfektion mit dem HI-Virus können Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Fieber und Kopfschmerzen mit Pharyngitis, Exantheme und Lymphknotenschwellungen auftreten. Diese Phase wird auch Mononukleose-ähnliches Syndrom oder akutes retrovirales Syndrom genannt. Es kommt zu einem starken Anstieg der Viruslast und einem Abfall der CD4-Zellen. Zu diesem Zeitpunkt sind die Infizierten hoch infektiös. Durch die Immunreaktion sinkt die Viruslast nach wenigen Tagen bis Wochen ab, die CD4-Zellzahl erholt sich. Die Primärinfektion kann klinisch auch inapparent verlaufen.

An die Primärinfektion schließt sich eine klinische Latenzphase an, die mehr als zehn Jahre andauern kann. In dieser Zeit treten gelegentlich generalisierte Lymphknotenschwellungen auf. Mit weiterem Fortschreiten der Infektion nimmt die Zahl der CD4-Lymphozyten ab, der Immunstatus sinkt, die Gefahr des Auftretens opportunistischer Erkrankungen steigt.

Im symptomatischen Stadium treten bei CD4-Zellzahlen von 250-500/ μ l gehäuft orale Haarleukoplakien, Candida-Infektionen, Herpes zoster oder Tuberkulose auf, bei Werten um 200/ μ l Pneumocystis-carinii-Pneumonien, Kaposi-Sarkome und Wasting. Mit weiterer Verschlechterung des Immunstatus (<200/ μ l) kann es zum Auftreten von Toxoplasmose, CMV-Retinitis und –Infektionen, atypischer Mykobakteriose und Lymphomen kommen [6, 7].

1.1.6 CDC-Klassifikation [8]

Nach der CDC-Klassifikation von 1993 lässt sich die HIV-Infektion in drei Stadien unterteilen, die durch die Laborkategorien 1-3 und die klinischen Kategorien A-C definiert sind.

Laborkategorien

- 1: $\geq 500/\mu\text{l}$ CD4-Lymphozyten
- 2: 200-499/ μl CD4-Lymphozyten
- 3: $< 200/\mu\text{l}$ CD4-Lymphozyten

klinische Kategorien

A Asymptomatische HIV-Infektion

- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie
- Akute, symptomatische HIV-Infektion

B Krankheitssymptome oder Erkrankungen (weder A noch C)

- Bazilläre Angiomatose
- Oropharyngeale Candida-Infektion
- Chronische oder schlecht therapierbare vulvovaginale Candida-Infektion
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Fieber über 38,5°C
- Länger als vier Wochen bestehende Diarrhöe
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes zoster (Rezidive oder Befall mehrerer Dermatome)
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Listeriose
- Periphere Neuropathie
- Pulmonale Tuberkulose
- Rezidivierende bakterielle Pneumonien, Meningitiden oder Septikämien

C AIDS-definierende Erkrankungen

- Pneumocystis-carinii-Pneumonie
- Toxoplasma-Enzephalitis
- Candidiasis (Ösophagus, Bronchien, Trachea oder Lunge)
- Herpes-simplex-Infektion (chronische Ulcera, Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)
- CMV-Retinitis
- generalisierte CMV-Infektion (andere als Leber oder Milz)
- Rezidivierende Salmonellen-Septikämien
- Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres
- Extrapulmonale Kryptokokken-Infektionen
- Chronische intestinale Kryptosporidien-Infektion
- Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Tuberkulose
- Disseminierte oder extrapulmonale Infektionen mit Mycobacterium avium complex oder M. kansasii
- Kaposi-Sarkom
- Maligne Lymphome (immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom, Burkitt-Lymphom)
- Invasives Zervix-Karzinom
- HIV-Enzephalopathie
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Wasting-Syndrom

1.1.7 Therapie und Nebenwirkungen

Neben den replizierenden Viren gibt es ein latentes Reservoir von HIV-1 in ruhenden CD4-positiven T-Zellen, welches eine lebenslange Persistenz des Virus verursacht. Die derzeitigen Medikamente beeinflussen nur den viralen Replikationszyklus, haben aber keine Wirkung auf die nichtreplizierende latente Form. Eine vollständige Eradikation ist daher nicht möglich [9]. Ziel der Behandlung ist vielmehr eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Erhöhung der Lebenserwartung durch Senkung der HIV-bedingten Morbidität und Mortalität. Mit der ART versucht man durch Suppression der HI-Virusreplikation die Viruslast dauerhaft unter der Nachweisgrenze zu halten und die Funktion des Immunsystems wiederherzustellen oder zu erhalten.

Die Auswahl der Medikamente erfolgt nach der Potenz, der Verträglichkeit, den Resistenzen sowie dem klinischen und immunologischen Zustand des Patienten.

Nachdem 1981 erste AIDS-Fälle beschrieben wurden und zwei Jahre darauf der Erreger identifiziert werden konnte, kam 1987 mit Zidovudin ein Medikament auf den Markt, mit dem die HIV-Infektion erstmalig antiretroviral behandelt werden konnte. In den nächsten Jahren folgten weitere Medikamente aus der Gruppe der NRTI.

Mit Einführung der Proteaseinhibitoren stand Mitte der 90er Jahre eine neue effektive Gruppe zur Verfügung. Mit ihnen und den ebenfalls neuentwickelten NNRTI war es jetzt möglich, in Kombinationstherapien durch dauerhafte Virussuppression die Morbidität und Mortalität drastisch zu senken [10-12]. Mit Anstieg der CD4-Lymphozyten verbesserte sich der Zustand des Immunsystems, die Zahl der opportunistischen Erkrankungen nahm ab [12]. Kombinationstherapien zeigten im Vergleich zu Monotherapien eine bessere Wirksamkeit und eine geringere Resistenzentwicklung. Unter den Kombinationstherapien erwiesen sich Dreifachtherapien potenter als Dualtherapien [10, 11, 13]. Tripletherapien zeigten eine dauerhafte Suppression der HIV-Virämie und eine Erholung der CD4-Zellzahlen auch nach langjähriger Exposition [14]. Eine Erweiterung der Therapie auf ein Vierfachregime scheint keine Verbesserung der Therapiedauer und der CD4-Zahlen gegenüber der Dreifachtherapie zu bringen [15].

Mit den neuen Therapiemöglichkeiten erhöhte sich auch die Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten. Durch die Vereinigung von zwei bzw. drei Wirkstoffen in einem

Kombinationspräparat wie Combivir oder Trizivir konnte die Tablettenmenge reduziert werden, die Compliance der Patienten stieg.

Aufgrund der geringeren Morbidität und Mortalität der Tripletherapie-Regime im Vergleich zu Mono- oder Dualtherapien [10, 11, 13] wird heute die Dreifach-Therapie als Standard für die initiale Kombinationstherapie empfohlen [16-18]. Diese sollte aus zwei NRTI + NNRTI oder aus zwei NRTI + PI (i.d.R. geboostert) bestehen. Eine Auflistung der Medikamente ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Als Initialtherapie sollte ein Regime ausgewählt werden, das die Virusreplikation so lang wie möglich supprimiert. Um eine erneute Suppression bei frühem Therapieversagen zu erreichen, sollte aggressiv behandelt werden. Dadurch wird die immunologische Reaktion verbessert, ausgedehnte Kreuzresistenzen werden limitiert und spätere Therapieoptionen bleiben erhalten. Bei spätem Therapieversagen mit hohen CD4-Zellzahlen sollte die Therapie unter Monitoring fortgeführt werden, sofern keine Regime zur Verfügung stehen, die zu einer Virussuppression führen. Bei niedrigen CD4-Zahlen sollte die bestehende ART beibehalten werden, bis neue Medikamente zur Verfügung stehen [19].

Die 2006 von der DHHS empfohlenen Kombinationen für die Initialtherapie bei therapie-naiven Patienten sind TDF/FTC oder AZT/3TC + (EFV oder ATV+RTV oder FPV + RTV oder LPV/r) [17].

NRTI	NNRTI	Proteaseinhibitoren	Fusionsinhibitoren
Zidovudin AZT	Nevirapin NVP	Saquinavir SQV	Enfuvirtid T-20
Lamivudin 3TC	Delavirdin DLV	Indinavir IDV	
Abacavir ABC	Efavirenz EFV	Nelfinavir NFV	
Stavudin d4T		Lopinavir LPV	
Didanosin ddI		Atazanavir ATV	
Tenofovir DF TDF		Fosamprenavir FPV	
Emtricitabin FTC		Tipranavir TPV	
Zalcitabin ddC		Ritonavir RTV	

Tabelle 1: Medikamente zur antiretroviralen Therapie

Zu den Nebenwirkungen der NRTI gehören hämatologische Veränderungen, erhöhte Laktatwerte (von der asymptomatischen Laktatazidämie bis zur lebensbedrohlichen Laktatazidose), Myopathie, Pankreatitis, erhöhte Leberenzyme, Leberversagen, hepatische Steatose sowie Neuropathie, Dyslipidämie und Lipoatrophie [20-25].

Es wird vermutet, dass die Ursache der Toxizität in der Schädigung der Mitochondrien liegt [20, 26-31]. Aktivierte NRTI wirken sowohl auf die Reverse Transkriptase als auch als Substrate (Triphosphate) auf die zelluläre und mitochondriale mtDNA Polymerase (HIV-RT γ - β - α - ϵ Polymerase). Insbesondere die sog. D-Drugs (ddc>ddI>d4T) haben eine vergleichsweise starke Wirkung auf die γ -Polymerase [26, 28, 30].

Die Inhibition der mtDNA-Polymerase bewirkt eine Veränderung der mitochondrialen Struktur und Funktion. Die oxidative Phosphorylierung nimmt ab, es kommt zur intrazellulären Lipidakkumulation, Laktatazidose, hepatischer Steatose, Myopathie und peripherer Neuropathie.

Die mtDNA sinkt unter der NRTI-Behandlung. Nach Unterbrechung der Therapie ist die NRTI-assoziierte Toxizität zumindest teilweise reversibel, die mtDNA steigt wieder an [27, 29].

Unter der Therapie mit Proteaseinhibitoren kommt es bei einem großen Prozentsatz der Patienten zu einer Vielzahl von metabolischen und morphologischen Veränderungen. Hypertriglyceridämie (besonders unter RTV), Hypercholesterinämie, Insulinresistenz und Lipodystrophie werden häufig beobachtet [20, 32-35].

Die Lipodystrophie ist gekennzeichnet durch den Verlust von Körperfett an den Extremitäten und im Gesicht, sowie der Zunahme der Mammae, Fetteinlagerungen im Abdomen und am Nacken mit Entstehung des sog. buffalo hump. Diese sichtbaren Veränderungen der Körperfettverteilung sind gravierende Nebenwirkungen, die zu einer Stigmatisierung der Patienten führen können.

Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden beobachtet [36]. Das absolute Risiko für einen Myokardinfarkt bzw. kardiovaskuläre Erkrankungen ist gering, das relative Risiko steigt jedoch mit längerer Exposition zur ART [23, 37]. Dies ist ein wichtiger Punkt, da sich die HIV-Infektion von einer tödlichen Krankheit in der Prä-ART-Ära durch verbesserte Therapiemöglichkeiten zu einer potentiell chronischen Erkrankung

entwickelt hat. Es ist nicht klar ob die koronare Herzkrankheit durch die chronische HIV-Infektion selbst oder durch Nebenwirkungen der HAART verursacht wird [38].

Unter der Therapie mit NNRTI wurden gehäuft Arzneimittelexantheme beobachtet [39].

1.1.8 Therapiebeginn

Therapienaive Patienten können in drei Gruppen unterteilt werden: Personen mit symptomatischer HIV-Erkrankung oder AIDS, Personen mit asymptomatischer HIV-Infektion und Personen mit primärer HIV-Infektion [16]. Nicht jeder HIV-positive Patient wird unmittelbar nach der Feststellung seiner Infektion therapiert.

Bei Patienten mit einer asymptomatischen HIV-Infektion kann der Beginn einer ART, bei gutem Immunstatus vorrausgesetzt, hinausgeschoben werden. Krankheitseinsicht, die Langzeittoxizität der Medikamente und die Bereitschaft des Patienten jeden Tag zu festgelegten Zeiten große Mengen Tabletten einzunehmen, spielen eine Rolle. Eine fehlende Therapieadhärenz von Seiten des Patienten, durch eigenständige Reduzierung oder unregelmäßige Einnahme der Medikamente, fördert die Ausbildung resistenter Viren, die eine Weiterbehandlung durch begrenzte Therapiemöglichkeiten (Kreuzresistenzen, limitierte Medikamentenzahl) erschweren [40].

Zu niedrige Plasmaspiegel durch ineffektive Therapieregime und/oder fehlender Compliance führen zu einer ungenügenden Suppression der Virusreplikation und Ausbildung von Resistenzen. Je länger ein Therapieregime trotz virologischen Versagens beibehalten wird, desto mehr Resistenzen können entstehen [41].

Ein wichtiger Parameter für den Therapiebeginn ist die Anzahl der CD4-Lymphozyten [10, 42]. Mit fallender Zahl und schlechterem Immunstatus besteht die Gefahr des Auftretens opportunistischer Infektionen. So sollte bei CD4-Lymphozyten von $<200/\mu\text{l}$ die Therapie begonnen werden, während bei Werten $>350/\mu\text{l}$ die Behandlung aufschoben werden kann.

Bei symptomatischen HIV-Infektionen sowie CD4-Zellzahlen von $<200/\mu\text{l}$ ist man sich über einen raschen Therapiebeginn einig. Unklarheit besteht bei CD4-Zellzahlen über $200/\mu\text{l}$. So zeigten Studien eine niedrigere Mortalität und eine geringere Krankheitsprogression bei Patienten mit Therapiebeginn über $200/\mu\text{l}$ im Vergleich zum Therapiestart

mit schlechterem Immunstatus. Die Mortalität war bei Patienten mit CD4-Lymphozyten $<200/\mu\text{l}$ signifikant höher [43, 44]. Patienten mit Werten $>200/\mu\text{l}$ hatten nach Therapiebeginn eine vergleichbar niedrige Mortalität wie bei anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus [44].

Bei symptomatischen HIV-Erkrankungen oder AIDS wird unabhängig von der CD4-Zahl und der Viruslast mit der Therapie begonnen.

Für die o.g. Gruppen gibt es verschiedene Empfehlungen zu welchem Zeitpunkt mit der Therapie begonnen werden sollte (siehe Tabelle 2) [16].

	Surrogatmarker	Empfehlung
Primäre HIV-Infektion		Behandlung nur in klinischen Studien; oder bei schwerer Erkrankung
Bestehende Infektion	CD4 $<200/\mu\text{l}$, jede Viruslast	Behandlung
	CD4 201-350/ μl	Behandlung beginnen; Berücksichtigung der Viruslast, Rate des CD4-Abfalls, Wünsche des Patienten
	CD4 $>350/\mu\text{l}$	Behandlung aufschieben
Symptomatische Erkrankung oder AIDS	jede CD4-Zahl oder Viruslast	Behandlung

Tabelle 2: Indikationen für den Beginn einer antiretroviralen Therapie [16]

Der Beginn der ART kurz nach der Primärinfektion ist umstritten. Sehr hohe Virenzahlen ($>1 \times 10^5$ copies/ml) während der Serokonversion scheinen ein Faktor (predictor) für die Entwicklung von AIDS zu sein [45]. Frühe antiretrovirale Behandlungen mit AZT zeigten einen Anstieg der CD4-Zellen [46, 47] in den ersten sechs Monaten sowie ein geringes Fortschreiten der Infektion [46]. Dem gegenüber stehen Berichte nachdem es keine Veränderungen der Progressionsrate im Vergleich zur unbehandelten Vergleichsgruppe gibt [48].

Die CASCADE-Studie zeigte eine geringere Krankheitsprogression bei Personen, bei denen eine ART innerhalb von drei Monaten nach der Serokonversion begonnen wurde, als Patienten, die erst nach ein bis zwei Jahren behandelt wurden. Ein Vergleich mit einer Subgruppe (Patienten, die eine ART nach ein bis zwei Jahren begannen, kein AIDS hatten und deren CD4-Zellen bei Therapiebeginn $>350/\mu\text{l}$ lagen) zeigte jedoch eine ähnliche oder sogar höhere Inzidenz für AIDS und niedrige CD4-Zahlen bei frühem Therapiebeginn [49].

1.2 Zidovudin und Stavudin

Zidovudin und Stavudin sind Thymidinanaloga, die nach intrazellulärer Phosphorylierung in aktive Metaboliten umgewandelt werden. Zelluläre Kinasen phosphorylieren AZT zu Zidovudin-5'-Triphosphat und d4T zu Stavudintri-phosphat.

Die aktiven Metaboliten hemmen die Aktivität der HIV-1 Reverse Transkriptase indem sie mit dem natürlichen Thymidintri-phosphat konkurrieren. Ihr Einbau in die virale DNA führt zu einem Kettenabbruch.

D4T-TP inhibiert in schwächerem Maße auch die zellulären DNA Polymerasen β und γ . AZT-5'-TP gilt als schwacher Inhibitor der zellulären DNA Polymerase α und der mitochondrialen Polymerase γ [26, 31].

Beide Substanzen haben eine antagonistische Wirkungsweise und sollten daher nicht miteinander kombiniert werden [39, 50, 51].

Zidovudin und Stavudin sind potente antiretrovirale Medikamente, die seit Jahren erfolgreich in der ART eingesetzt werden. Sie haben eine vergleichbar gute Virussuppression und immunologische Wirkung, unterscheiden sich aber in ihrem Nebenwirkungsprofil.

Zidovudin hat eine myelosuppressive Wirkung. Anämien und Neutropenien wurden beobachtet. Myopathien, Laktatazidosen und schwere Hepatomegalien mit Steatosis werden mit einer NRTI-induzierten mitochondrialen Toxizität in Verbindung gebracht. Gehäuft treten auch gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auf. Von Anorexie, Asthenie, Kopfschmerzen, abdominalen Krämpfen und Schmerzen,

Arthralgien, Dyspepsie, Ermüdung, Hyperbilirubinämie, Insomnie, Myalgien und Neuropathien wurde berichtet [20, 39, 50].

Laktatazidosen, Hepatomegalien mit Steatose und Leberversagen sind seltene schwere Nebenwirkungen unter der Therapie mit Stavudin. Die Kombination d4T/ddI verursachte bei Schwangeren tödliche Laktatazidosen. Weniger gravierende Nebenwirkungen sind periphere Neuropathien, Pankreatitis, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, abdominale Schmerzen), Exantheme, Myalgien, Insomnie, Fieber und allergische Reaktionen [20, 39, 51].

Unter der Therapie mit NRTI wurden Veränderungen in der Körperfettverteilung beobachtet [21, 22, 52, 53].

Zidovudin

Zidovudin (auch Azidothymidin, AZT, Retrovir[®]) gehört zur Gruppe der Nukleosidischen Reverse Transkriptase Hemmer.

Zidovudin (3'-Azido-3'-deoxythymidin) hat die Summenformel $C_{10}H_{13}N_5O_4$ und die in Abbildung 1 dargestellte Strukturformel [50].

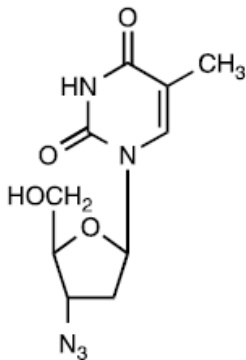


Abb.1: Strukturformel von Zidovudin [50]

Wirkung

Zidovudin ist ein synthetisches Thymidin-Nukleosidanalogen, bei dem die 3'-Hydroxy-Gruppe (-OH) durch eine Azido-Gruppe (N_3) ausgetauscht wurde. Zidovudin wird in-

trazellulär durch zelluläre Kinasen in den aktiven Metaboliten Zidovudin-5'-Triphosphat (AZT-TP) umgewandelt. Zidovudin-5'-Triphosphat hemmt die Aktivität der HIV Reverse Transkriptase indem es mit dem natürlichen Substrat Deoxythymidin-5'-Triphosphat (dTTP) um die Utilization konkurriert und in die virale DNA eingebaut wird. Das Fehlen der 3'-OH Gruppe des Thymidin-Antimetaboliten verhindert nach seinem Einbau in die virale DNA die Ausbildung weiterer Nukleotid-Verknüpfungen und führt zu einem Abbruch der Nucleinsäuresynthese. Zidovudin-5'-Triphosphat ist zusätzlich ein schwacher Inhibitor der zellulären DNA-Polymerase α und der mitochondrialen Polymerase γ [39, 50].

Stavudin

Stavudin (auch d4T, Zerit[®]) gehört zur Gruppe der Nucleosidischen Reverse Transkriptase Hemmer.

Stavudin (2',3'-Didehydro-3'-deoxythymidin) hat die Summenformel $C_{10}H_{12}N_2O_4$ und die in Abbildung 2 dargestellte Strukturformel [51].

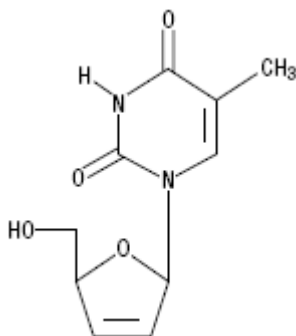


Abb.2: Strukturformel von Stavudin [51]

Wirkung

Stavudin ist ein Thymidin-Nucleosidanalogen. Es wird intrazellulär durch zelluläre Kinasen in den aktiven Metaboliten Stavudin-Triphosphat phosphoryliert. Stavudin-Triphosphat hemmt die HIV-1 Reverse Transkriptase in dem es mit dem natürlichen

Substrat Thymidin-Triphosphat konkurriert und nach seinem Einbau in die virale DNA zu einem Kettenabbruch führt. Der aktive Metabolit Stavudin-Triphosphat hemmt die Polymerase β und γ und reduziert die Synthese der mitochondrialen DNA [51].

1.3 Zielsetzung

Zidovudin oder Stavudin sind häufig Bestandteil der antiretroviralen Therapie. Die Behandlung erstreckt sich oft über viele Jahre, sodass neben der antiviralen und immunologischen Effektivität besonders das Auftreten von Langzeitnebenwirkungen von Bedeutung ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv Langzeitverläufe von therapie-naiven und vortherapierten Patienten, die mit Zidovudin oder Stavudin behandelt wurden, bezüglich der Effektivität, Verträglichkeit und Langzeittoxizität verglichen.

Im Einzelnen werden folgende Fragestellungen dazu bearbeitet:

Unterscheiden sich die Regime in ihrer Therapiedauer oder ihrem Abbruchgrund?

Gibt es messbare Veränderungen von hämatologischen und metabolischen Laborparametern nach Beginn der antiretroviralen Therapie mit Zidovudin oder Stavudin? Sind die Veränderungen zwischen den beiden Gruppen signifikant?

Gibt es Unterschiede in der Prävalenz von Zytopenien, Hyperglykämien, Hepatotoxizität, Hyperlipoproteinämie oder Lipodystrophie?

Diese Themen werden in den folgenden Kapiteln genauer analysiert.

2 Abkürzungen

ABC	Abacavir (NRTI)
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
APV	Amprenavir (PI)
ART	Antiretrovirale Therapie
AZT	Zidovudin (NRTI)
BL	Baseline
CD4-Zellen	CD4-rezeptortragende Zellen (T-Zellen und Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems)
CDC	Centers for Disease Control
COM	Combivir (Kombinationspräparat AZT / 3TC)
ddC	Zalcitabin (NRTI)
ddI	Didanosin (NRTI)
d4T	Stavudin (NRTI)
EFV	Efavirenz (NNRTI)
FPV	Fosamprenavir (PI)
ges	gesamt
GOP	Aspartataminotransferase
GPT	Alaninaminotransferase
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IDV	Indinavir (PI)
LD	Lipodystrophie
LDS	Lipodystrophiesyndrom
LPV	Lopinavir (PI)
m	männlich
MCV	Mean Corpuscular Volume
MW	Mittelwert

NFV	Nelfinavir (PI)
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
n.s.	nicht signifikant
NVP	Nevirapin (NNRTI)
NW	Nebenwirkungen
Pat.	Patient
PI	Proteaseinhibitor
PNP	Polyneuropathie
RTV	Ritonavir (PI)
SQV	Saquinavir (PI)
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
ULN	upper limit of normal
VT	vorththerapiert
w	weiblich
3TC	Lamivudin (NRTI)
γ -GT	Gammaglutamyltransferase

3 Methoden und Patienten

3.1 Methodik

Um die Langzeitverträglichkeit der ART zu untersuchen, analysierten wir retrospektiv die Krankenakten von 213 HIV-infizierten Personen, welche eine ART mit Zidovudin oder Stavudin zwischen 1990-2003 in der Leber- und Infektionsambulanz der Universitätsklinik Würzburg erhielten. Von diesen Patienten wurde der erste Therapiezyklus bis zum Therapieabbruch bzw. bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (Oktober 2003) erfasst und ausgewertet. Personen, die erstmalig antiretroviral behandelt wurden, werden im Folgenden als therapienaiv bezeichnet. Patienten, die eine frühere antiretrovirale Therapie mit AZT oder d4T hatten und dann auf das jeweils andere Regime umgestellt wurden, sowie Patienten mit unvollständiger Protokollierung der Initialtherapie werden im Weiteren als vortherapierte Patienten bezeichnet. Bei unvollständigen Daten wurde die erste vollständig/regelmäßig erfasste Therapie berücksichtigt.

Nach Beginn der ART wurden die Patienten routinemäßig in den ersten vier und zwölf Wochen sowie im weiteren Verlauf alle drei Monate zur Therapiekontrolle einbestellt. An diesen Terminen wurden die Patienten zur Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Behandlung befragt und klinisch untersucht. Gegebenenfalls wurden Teile der Therapie bei Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit geändert oder komplett umgestellt. Um die Effektivität der antiretroviralen Therapie zu überprüfen, wurden Veränderungen der Viruslast, der Anzahl der CD4-positiven T-Helferzellen sowie Veränderungen der metabolischen Parameter erfasst.

Die folgenden Daten wurden aus den Krankenakten ambulanter Patienten entnommen: Alter, Geschlecht, CDC-Stadium, CD4-Zellzahl und Viruslast zu Therapiebeginn und –ende, Therapieabbruch, Therapiedauer, Therapiebeginn und –ende, Nebenwirkungen, Komedikation, Begleiterkrankungen, Gründe für Therapieabbrüche, Zusammensetzung der ART und folgende Laborparameter:

Hämoglobin, MCV, Serumglukose, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, γ -GT, GPT, GOT, Kreatinin, Leukozyten, neutrophile Granulozyten und Thrombozyten.

Diese Daten wurden routinemäßig und regelmäßig bei den ambulanten Besuchen in den Akten festgehalten. Laborwerte wurden im Zentrallabor der Universität Würzburg ausgewertet. Baselinewerte sind definiert als die Laborparameter, die zu Monat 0 (Termin, an dem die Medikamente erstmals verschrieben wurden) oder vor Therapiebeginn bestanden.

111 therapienaive Patienten erhielten eine AZT-haltige Therapie und 12 HIV-positive Patienten primär eine d4T-Kombination.

Bei 90 vorbehandelten Patienten wurde der weitere Therapieverlauf analysiert. Von 29 vorbehandelten Patienten, schlossen neun ihre Folgetherapie mit AZT unmittelbar an ein d4T-haltiges Regime an. Weitere 61 vortherapierte Patienten erhielten ein d4T-haltiges Folgeregime, von denen 45 unmittelbar nach AZT-Therapieabbruch auf eine d4T-basierte Kombination umgestellt wurden.

3.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste im naiven AZT-basierten Therapiearm 111 Patienten im Alter von $35,1 \pm 8,9$ Jahren, 76 männlich und 35 weiblich. Im naiven d4T-Kollektiv wurden 12 Patienten behandelt, neun Männer und drei Frauen, im Mittel $39 \pm 7,3$ Jahre alt. In der naiven AZT-Therapiegruppe waren vier Patienten mit HBV, zwanzig mit HCV und zwei mit HBV und HCV koinfiziert. Unter den zwölf naiven Patienten mit einer d4T-haltigen ART waren je ein Patient mit HBV bzw. HCV infiziert. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Alters-, Geschlechts- und Hepatitisverteilung.

Die Anzahl der vortherapierten Patienten im AZT-basierten Therapiearm betrug 29 Patienten im Alter von $37,6 \pm 8,5$ Jahren, 22 Männer und sieben Frauen. Drei Patienten hatten eine chronische HBV, sechs eine chronische HCV und ein Patient eine Koinfektion mit HBV und HCV. Das Patientenkollektiv im vortherapierten d4T-Arm umfasste 61 Patienten. Das mittlere Alter betrug $37,1 \pm 7,3$ Jahre. Von den 40 Männern und 21 Frauen hatten drei eine HBV-, 15 eine HCV- und zwei eine HBV- und HCV-Koinfektion. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Alters-, Geschlechts- und Hepatitisverteilung.

Um zu untersuchen, wie sich die Laborparameter nach einer Therapieumstellung von AZT auf d4T und vice versa im unmittelbaren Anschluss an die vorherige ART verhielten, wurden diese vortherapierten Patienten in eine weitere Subgruppe unterteilt. Nach Abbruch der antiretroviralen Therapie unter einer AZT-Kombination wurde die Therapie bei 45 Patienten auf ein d4T-basiertes Regime umgestellt, bei neun Personen erfolgte eine Therapiemodifikation von d4T zu AZT.

Die detaillierte Zusammensetzung der Patientenkollektive sowie die CDC-Verteilung sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Die Baseline Viruslast und CD4-Zellzahlen sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

CDC	AZT						d4T					
	naiv			vortherapiert			naiv			vortherapiert		
	m	w	ges	m	w	ges	m	w	ges	m	w	ges
A1	8	4	12	-	2	2	-	-	-	2	2	4
A2	24	10	34	6	1	7	1	-	1	10	6	16
A3	9	5	14	1	2	3	2	2	4	3	3	6
B1	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B2	8	5	13	3	-	3	-	-	-	4	3	7
B3	10	5	15	5	1	6	3	-	3	8	2	10
C1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C2	2	2	4	1	-	1	-	-	-	5	1	6
C3	13	4	17	6	1	7	3	1	4	8	4	12
gesamt	76	35	111	22	7	29	9	3	12	40	21	61

Tabelle 3: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

	naiv		vortherapiert	
	Baseline Viruslast copies/ml	Baseline CD4 Anzahl/ μ l	Baseline Virus- last copies/ml	Baseline CD4 Anzahl/ μ l
AZT	122.758 \pm 335.330*	281 \pm 198**	86.799 \pm 230.475	254 \pm 169
d4T	161.636 \pm 112.060*	76 \pm 104**	38.015 \pm 91.653	319 \pm 193
	* p= 0,017	** p< 0,001		

Tabelle 4: Viruslast und CD4-Lymphozyten zu Therapiebeginn

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der SPSS-Software Version 13.0 und Microsoft Excel 2000. Dieses Dokument wurde mit Microsoft Word 2000 erstellt.

Der Vergleich der Zeit bis zum Therapieabbruch AZT- und d4T-haltiger Regime erfolgte mittels der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier und dem log-rank Test.

Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) wurde durchgeführt um festzustellen, ob sich die Altersmittelwerte unterscheiden. Sie wurde auch genutzt um den mittleren Beobachtungszeitraum zwischen AZT und d4T zu vergleichen.

Der Vergleich der einzelnen Laborwerte erfolgte über nichtparametrische Tests mit zwei unabhängigen Stichproben (U-Test von Mann-Whitney) beim Vergleich von AZT und d4T und mit zwei verbundenen Stichproben (Vorzeichenrangtest von Wilcoxon) beim Vergleich der Parameter im zeitlichen Verlauf innerhalb der selben Medikamentengruppe. Zur Ermittlung von Unterschieden von Häufigkeiten und Merkmalen (Geschlecht, Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Compliance, LD, Hyperlipoproteinämie, Hepatotoxizität, Hepatitis, Hyperglykämie) wurden Kreuztabellen verwendet. Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher (χ^2 -Test). Als Signifikanzniveau wurde jeweils $p=0,05$ gewählt. Bei jeder Auswertung wurden immer nur die Daten berücksichtigt, für die entsprechende Informationen zur Verfügung standen, sodass die Gesamtzahl der Patienten bei den einzelnen Parametern variieren kann (Ausschluss Fall für Fall).

4 Ergebnisse

4.1 Therapiedauer

4.1.1 Therapiedauer bei naiven Patienten unter AZT- und d4T-haltigen Therapieregimen

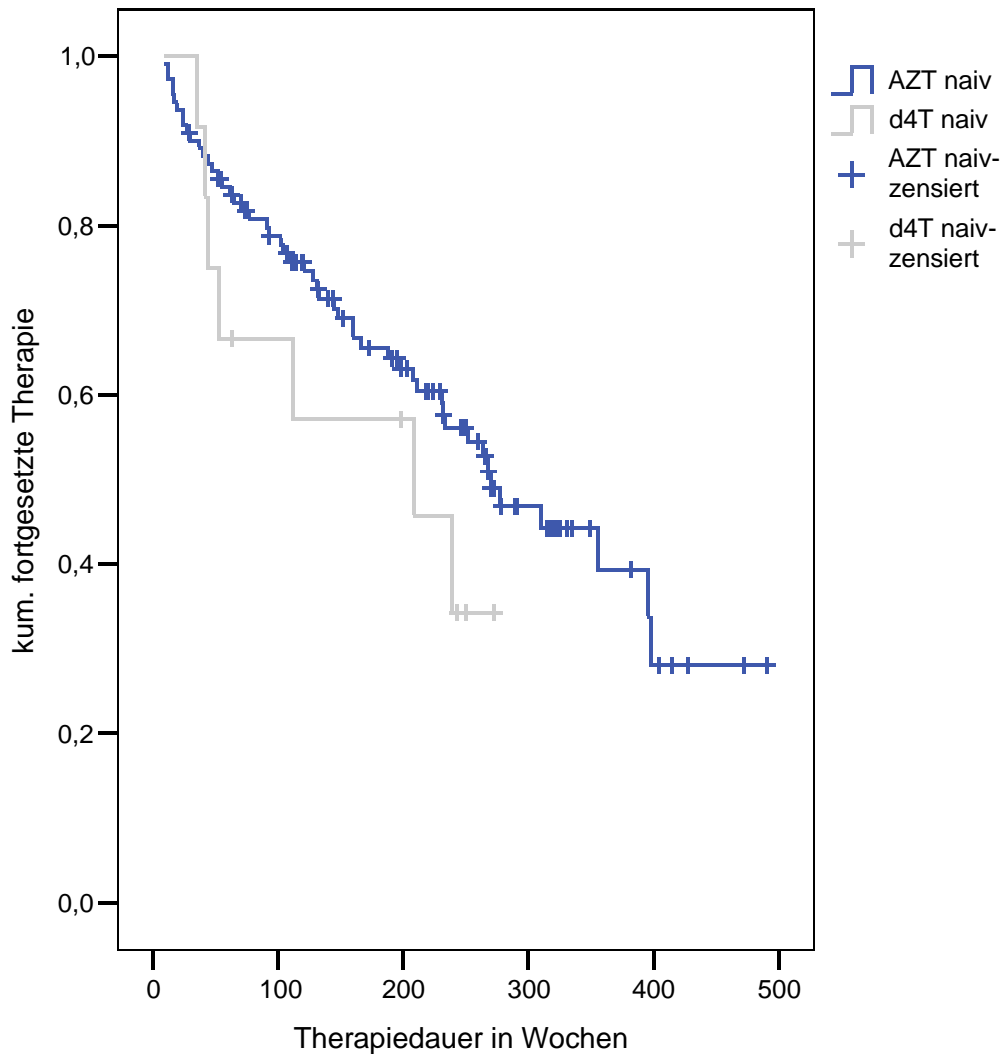


Abb. 3: Kaplan-Meier Kurve der Therapiedauer bei naiven Patienten unter einer AZT- bzw. d4T-haltigen Therapie

Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug unter AZT 182 ± 118 Wochen und unter d4T 147 ± 96 Wochen ($p=0,326$).

51 von 111 naiven Patienten mit einer AZT-haltigen Kombinationstherapie brachen die Therapie im Median nach 270 Wochen (MW 280±20 Wochen) ab. Die häufigsten Ursachen waren virologisches Versagen (n=23), Noncompliance (n=8) und AZT-induzierte Anämie (n=7).

Die mediane Behandlungsdauer unter d4T bis zum Therapieabbruch betrug 209 Wochen (MW 170±29 Wochen). Sie unterschied sich nicht vom AZT-Kollektiv (p=0,243). Von den zwölf primär mit Stavudin behandelten Patienten, brachen drei die ART aufgrund virologischen Versagens und drei nach Auftretens eines Lipodystrophiesyndroms ab. Weitere Gründe sind in der Tabelle 5 aufgeführt. Die Häufigkeit der Therapieabbrüche insgesamt als auch virologisches Versagen als Ursache unterschieden sich nicht zwischen den Regimen (χ^2 -Test).

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der ART-Behandlungsdauer (zwei unabhängige Stichproben Mann-Whitney-U-Test) zwischen den Regimen unter AZT oder d4T.

Von 111 Patienten mit einer AZT-basierten ART erhielten 66 ausschließlich NRTI als Initialtherapie, 34 mindestens einen PI, acht mindestens einen NNRTI und drei mindestens einen PI plus NNRTI zusätzlich. Im Schnitt wurde die Therapie durch Änderung der Kombination 1,2 mal modifiziert.

Unter den zwölf Patienten mit einer d4T-haltigen ART erhielten drei Patienten ausschließlich NRTI im Initialregime. Acht Patienten erhielten neben NRTI zusätzlich mindestens einen PI und ein Patient einen NNRTI. Die Initialtherapie wurde durchschnittlich einmal durch Änderung der Kombination modifiziert.

AZT		d4T	
n	(%)	n	(%)
4	(3,6)	3	(25)
7	(6,3)	3	(25)
3	(2,7)	1	(8,3)
1	(0,9)		
8	(7,2)		
2	(1,8)		
23	(20,7)		
3	(2,7)		
51 (46)		7 (58)	

Tabelle 5: Ursachen des Therapieabbruchs bei naiven Patienten unter einer AZT- bzw. d4T-haltigen Therapie

¹ (2x gastrointestinale NW, NVP-Hautausschlag, Progression einer Niereninsuffizienz)

	AZT		d4T	
	Anzahl der Patienten	Therapiedauer in Monaten	Anzahl der Patienten	Therapiedauer in Monaten
AZT	111	42±27	-	-
d4T	-	-	12	34±22
3TC	100	39±25	5	38±25
ABC	35	21±17	-	-
ddl	6	21±14	8	20±20
ddC	9	26±21	-	-
NVP	13	15±17	-	-
EFV	17	19±14	3	20±13
SQV	26	35±26	6	20±23
IDV	30	27±22	5	17±12
NFV	5	43±17	3	37±31
APV	1	27	-	-
LPV	9	15±12	2	27±16
RTV	33	19±22	5	22±17
FPV	1	4	-	-
TDF	1	1	1	10

Tabelle 6: Zusammensetzung der ART und Einnahmedauer unter AZT- und d4T-haltigen Regimen bei therapienaiven Patienten

4.1.2 Therapiedauer bei vorbehandelten Patienten unter AZT- und d4T-haltigen Therapieregimen

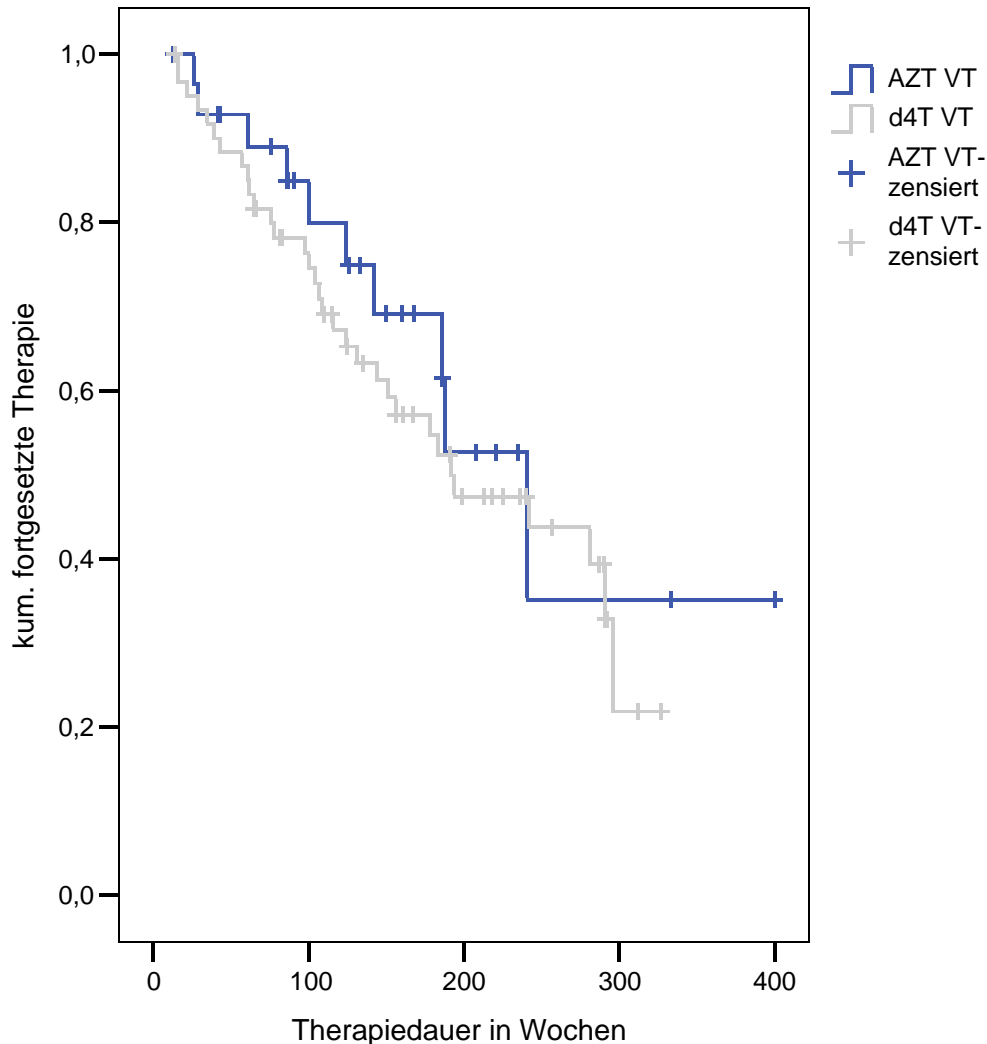


Abb. 4: Kaplan-Meier Kurve der Therapiedauer bei vorbehandelten Patienten unter einer AZT- bzw. d4T-haltigen Therapie

Der mittlere Beobachtungszeitraum bei Patienten mit einer AZT-haltigen Folgetherapie (n=29) betrug 139 ± 91 Wochen, unter d4T (n=61) 154 ± 90 Wochen ($p=0,474$).

Die Zeit bis zum Therapieabbruch betrug unter Zidovudin im Median 241 Wochen (MW 241 ± 36 Wochen), unter einer d4T-haltigen Kombinationstherapie 192 Wochen (MW 198 ± 15 Wochen) ($p=0,453$).

In beiden Gruppen war der Anstieg der Viruslast die häufigste Indikation zum erneuten Therapiewechsel. Weitere Gründe sind Tabelle 7 aufgelistet. Die Anzahl der Therapieabbrüche unterschieden sich nicht voneinander (χ^2 -Test).

Als Initialregime erhielten zehn von 29 Patienten, die mit AZT therapiert wurden, ausschließlich NRTI, neun Patienten zusätzlich mindestens einen NNRTI bzw. sieben Patienten mindestens einen PI. Zwei Patienten erhielten neben NRTI eine Kombination aus zwei PI und einen NNRTI.

Von 61 mit d4T behandelten Patienten erhielten initial 14 Patienten ausschließlich NRTI. Neun Patienten erhielten initial neben NRTI mindestens einen NNRTI, 37 mindestens einen PI und ein Patient eine Kombination aus zwei PI und einen NNRTI.

Therapiemodifikationen durch Änderung der Kombination fanden im Therapieverlauf unter AZT 0,9 mal und unter d4T 0,8 mal statt.

n (%)	AZT	n (%)	d4T
1 (3,4)	Anämie	5 (8,2)	Therapievereinfachung
1 (3,4)	mitochondriale Toxizität	1 (1,6)	gastrointestinale NW
1 (3,4)	lost of follow up	2 (3,2)	Schwangerschaft
1 (3,4)	Therapiepause	3 (4,9)	LDS
5 (17,2)	virologisches Versagen	2 (3,2)	Leberwerte
1 (3,4)	sonstiges	2 (3,2)	mitochondriale Toxizität
		2 (3,2)	PNP
		1 (1,6)	lost of follow up
		1 (1,6)	Therapiepause
		3 (4,9)	Noncompliance
		10 (16,4)	virologisches Versagen
10 (34)		32 (52)	

Tabelle 7: Ursachen des Therapieabbruchs bei Patienten unter einer AZT- bzw. d4T-haltigen Folgetherapie

	AZT		d4T	
	Anzahl der Patienten	Therapiedauer in Monaten	Anzahl der Patienten	Therapiedauer in Monaten
AZT	29	32±21	-	-
d4T	-	-	61	35±21
3TC	28	28±18	26	32±24
ABC	12	25±19	13	26±15
ddI	2	3±1 *	40	33±20 *
ddC	3	32±45	-	-
NVP	7	18±8	11	23±23
EFV	11	28±19	19	22±17
SQV	7	15±7,4	20	30±21
IDV	5	34±28	16	28±20
NFV	5	17±4	6	31±23
APV	1	5	-	-
LPV	4	23±16	9	21±13
RTV	5	20±9	30	21±22
TDF	5	6±7	-	-
FPV	-	-	1	2

Tabelle 8: Zusammensetzung der ART und Einnahmedauer unter AZT- und d4T-haltiger Regime bei vortherapierten Patienten

* ddI-Einnahme unter d4T signifikant länger als unter AZT-Regimen (zwei unabhängige Stichproben Mann-Whitney-U-Test).

4.2 Laborparameter

4.2.1 Hämoglobin

4.2.1.1 Hämoglobin im Verlauf bei therapienaiven Patienten

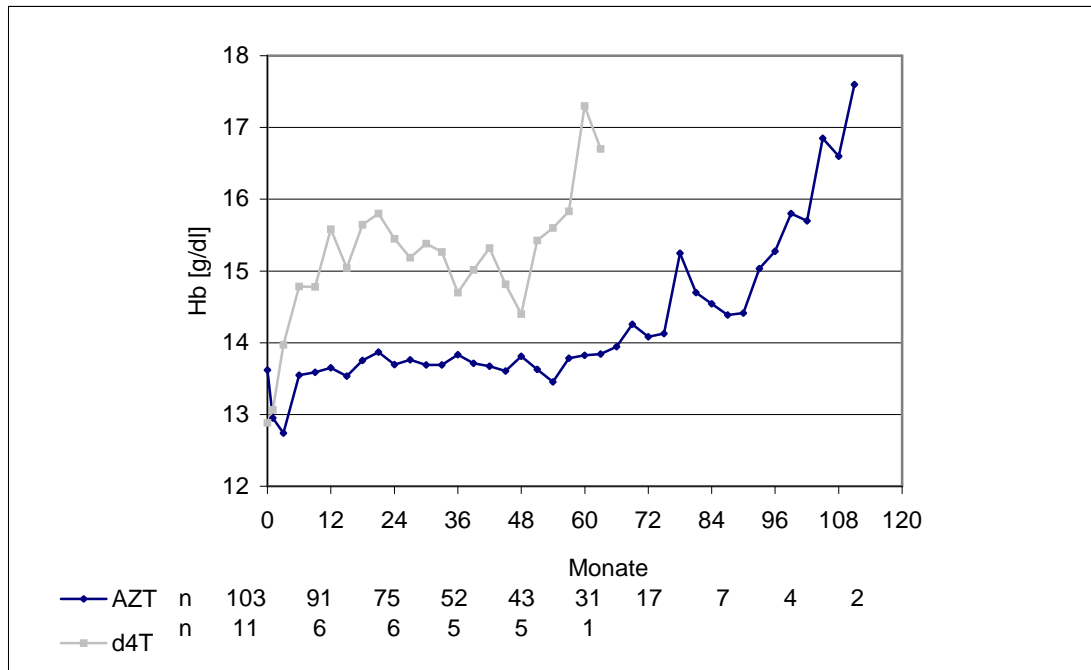


Abb. 5: Mittelwerte des Hb [g/dl] unter einer ART-Kombinationstherapie mit AZT bzw. d4T bei therapienaiven Patienten

Bei mittleren Hb-Werten von $13,6 \pm 1,8$ g/dl zu Therapiebeginn kam es unter der Behandlung mit AZT in den ersten drei Monaten zu einem signifikanten Abfall des Hämoglobins auf $12,7 \pm 1,9$ g/dl ($p < 0,001$). Unter fortgeführter Therapie näherte sich der Hb in den Folgemonaten wieder den Baselinewerten. Zwölf Monate nach Therapiebeginn betrug der mittlere Hb-Wert $13,7 \pm 1,7$ g/dl. Innerhalb der nächsten fünf Jahre gab es kaum Veränderungen. So betrug der mittlere Hb im 72. Monat $14,1 \pm 1,6$ g/dl.

Bei therapienaiven Patienten mit einer d4T-haltigen Kombination und einem Hämoglobinausgangswert von $12,9 \pm 3,1$ g/dl gab es bis Monat zwölf einen stetigen aber nicht signifikanten Anstieg auf $15,6 \pm 2$ g/dl ($p = 0,138$). Vom 15. bis 24. Monat lagen die Hb-Werte signifikant über denen zu Beginn der Therapie. Zwischen dem 21. und 48. Monat kam es zu einem geringgradigen Abfall von $15,8 \pm 1,3$ auf $14,4 \pm 1,4$ g/dl. Mit abnehmender Patientenzahl kam es zu einem erneuten Anstieg.

Zwischen dem sechsten und dreiunddreißigsten Monat lagen die mittleren Hämoglobinwerte im d4T-haltigen Regime signifikant über denen der AZT-Vergleichsgruppe.

4.2.1.2 Hämoglobin im Verlauf bei vortherapierten Patienten

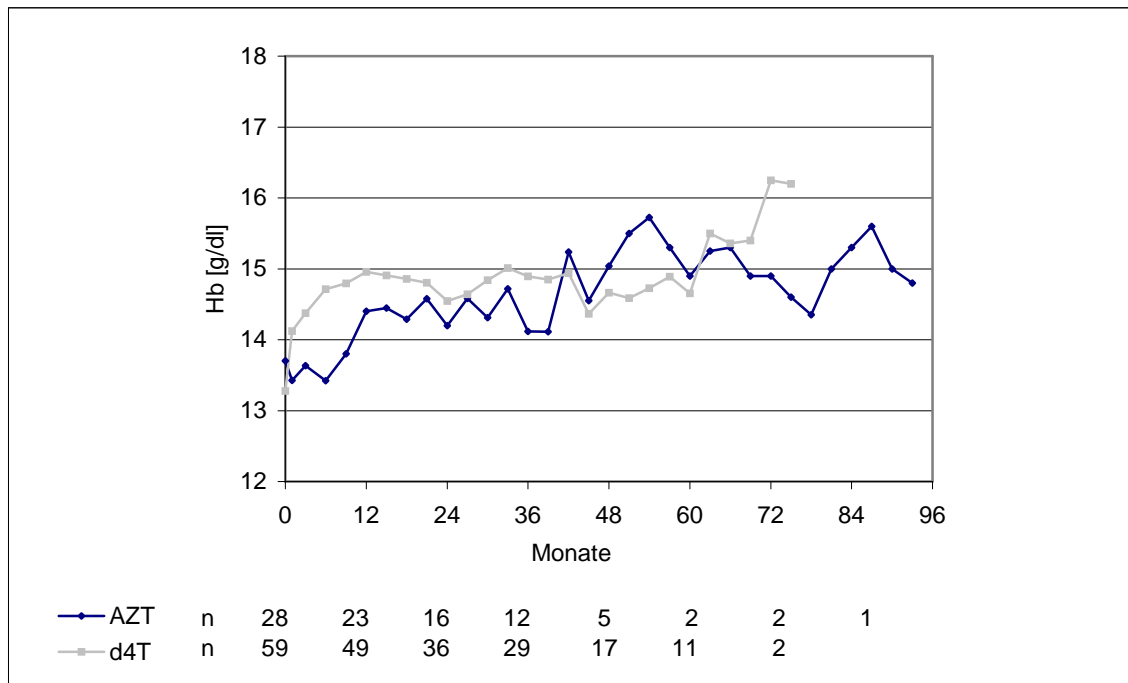


Abb. 6: Mittelwerte des Hämoglobins [g/dl] unter einer ART-Kombinationstherapie mit AZT bzw. d4T bei vortherapierten Patienten

Bei bereits vortherapierten Personen mit einem AZT-haltigen Folgeregime gab es keine signifikanten Veränderungen. Im ersten Monat war ein leichter initialer Hb-Abfall von $13,7 \pm 2,1$ g/dl auf $13,4 \pm 1,9$ g/dl zu beobachten; nach dem sechsten Monat stiegen die mittleren Hb-Werte wieder an. Bei neun Patienten erfolgte eine Therapiemodifikation von d4T auf AZT. Unmittelbar nach der Therapieumstellung kam es in den ersten sechs Monaten zu einem Abfall des mittleren Hämoglobinwertes von $14,7 \pm 1,9$ auf $13,7 \pm 2,2$ g/dl ($p=0,018$), der dann sechs Monate später wieder auf $14,7 \pm 2,3$ g/dl anstieg.

Bei Patienten mit einer Stavudin-haltigen Folgetherapie kam es bei einem Hb-Baselinewert von $13,3 \pm 2,6$ g/dl nach dem ersten Monat zu einer signifikanten ($p < 0,001$) Steigerung, mit einem mittleren Hb-Wert von $15,0 \pm 1,2$ g/dl nach zwölf Monaten. Im weiteren Verlauf lag der Hb bis Monat 42 signifikant über dem Ausgangswert.

Personen, bei denen die Therapie von AZT unmittelbar auf d4T umgestellt wurde, zeigten in den ersten vier Wochen einen signifikanten Anstieg des Hb, der bis zum zwölften Monat von initial $13,2 \pm 2,5$ g/dl kontinuierlich auf $14,9 \pm 1,2$ g/dl anstieg ($p < 0,001$). In den Folgemonaten blieben die Hämoglobinwerte auf ähnlich hohem Niveau (bis Monat 42 $p < 0,05$ ($15,0 \pm 1,3$ g/dl)).

Tendenziell waren die Hb-Werte im d4T-basierten Regimen höher als in den AZT-basierten. Eine Signifikanz ($p < 0,05$) bestand im sechsten und neunten Monat nach Therapiebeginn.

4.2.1.3 Anämie

Anämien (Hämoglobin Männer < 14 g/dl, Frauen < 12 g/dl) wurden bei 63 Prozent aller Patienten ($n=135$) unter der ART beobachtet. AZT-haltige Kombinationen zeigten häufiger Anämien als d4T-haltige (74 bzw. 42 Prozent, $p < 0,001$).

Die Anämieprävalenz stieg bei therapienaiven Patienten unter AZT innerhalb der ersten drei Monate von 40 auf 61 Prozent und unter vorbehandelten von 32 auf 34 Prozent an. Im weiteren Verlauf nahmen die Anämien ab und wurden ein Jahr nach Therapiebeginn noch bei 34 bzw. 26 Prozent der Patienten beobachtet.

Therapienaive Personen mit einer d4T-haltigen Kombination zeigten bereits nach Beginn der ART eine Abnahme der Anämieprävalenz von initial 54 Prozent auf 50 bzw. 17 Prozent nach drei bzw. zwölf Monaten. Bei bereits vortherapierten Personen fiel sie von 42 Prozent auf 16 bzw. sechs Prozent ab.

Bei insgesamt acht Patienten (je vier Männer und Frauen) wurde die Therapie unter AZT nach Auftreten einer medikamentös induzierten Anämie unterbrochen, sieben Patienten waren therapienaiv. Die mittlere Therapiedauer bei naiven Patienten bis zum Abbruch betrug $20,1 \pm 11,3$ Wochen (Spanne 12-44 Wochen). Eine bereits vortherapierte Patientin unterbrach die Therapie nach 16 Wochen. Drei Patienten (zwei therapienaive, eine vortherapierte) entwickelten eine schwere Anämie mit einem Hb $< 6,0$ g/dl (4,4 g/dl bis 5,3 g/dl).

4.2.2 MCV

4.2.2.1 MCV im Verlauf bei therapienaiven Patienten

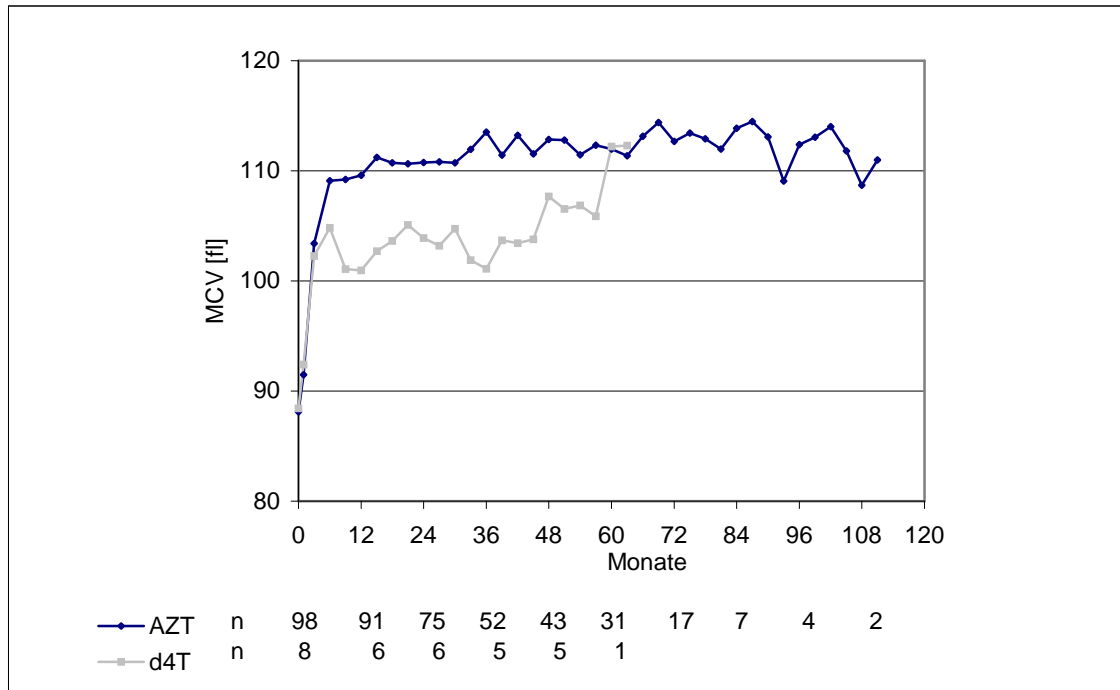


Abb. 7: Mittelwerte des MCV [fl] unter einer ART-Kombinationstherapie mit AZT bzw. d4T bei therapienaiven Patienten

Sowohl unter AZT als auch d4T gab es in den ersten drei Therapiemonaten bei fast gleichen Ausgangswerten des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) mit $88,1 \pm 6,8$ fl bzw. $88,4 \pm 7,4$ fl einen signifikanten Anstieg, der in der AZT-Vergleichsgruppe bis zum sechsten Monat anhielt.

Das mittlere korpuskuläre Volumen stieg im ersten halben Jahr unter AZT auf $109,1 \pm 9,8$ fl an ($p < 0,001$), im Monat zwölf erreichte es einen Wert von $109,6 \pm 10,6$ fl ($p < 0,001$). Im weiteren Therapieverlauf gab es wenig Veränderungen. Achtundvierzig Monate nach Therapiebeginn lag das MCV bei $112,9 \pm 8,8$ fl ($p < 0,001$).

Nach einem Anstieg des MCV auf $104,8 \pm 10,2$ fl in den ersten sechs Monaten ($p < 0,05$) der d4T-haltigen ART, fiel der Wert bis Monat zwölf auf $101,0 \pm 8,9$ fl ab. In den Folgemonaten stiegen die Werte wieder an, bis Monat 48 auf $107,7 \pm 4,9$ fl ($p = 0,18$).

Ein Vergleich der beiden Therapieregime zeigt signifikant höhere MCV-Werte unter AZT in den Monaten neun bis achtzehn.

4.2.2.2 MCV im Verlauf bei vortherapierten Patienten

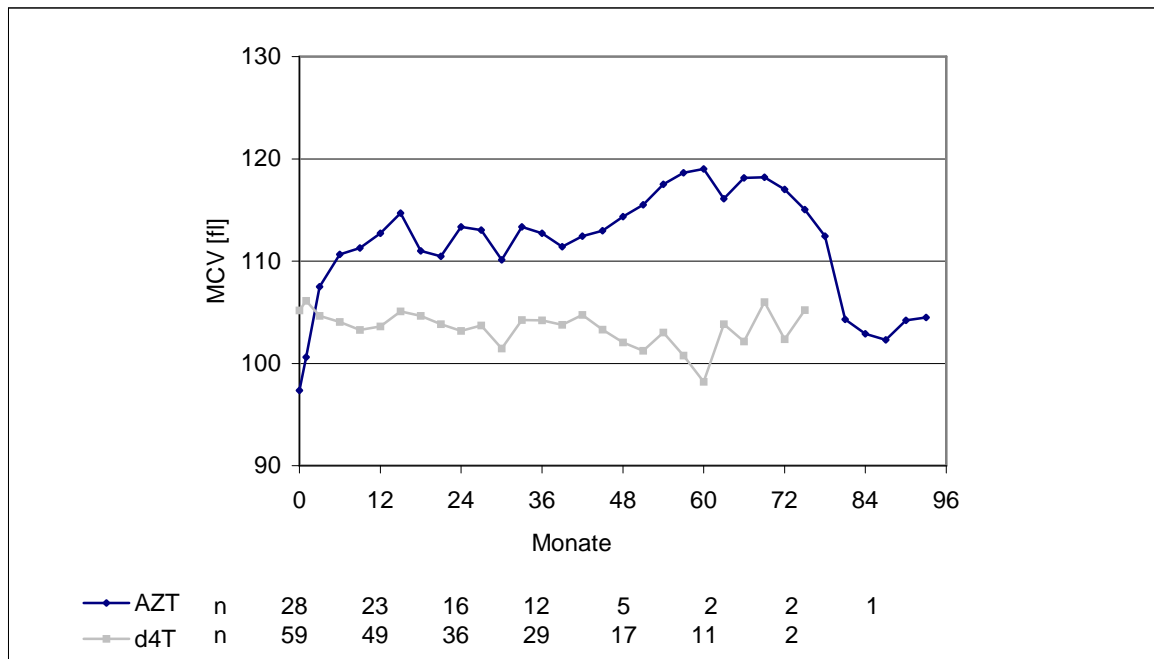


Abb. 8: Mittelwerte des MCV [fl] unter einer ART-Kombinationstherapie mit AZT bzw. d4T bei vortherapierten Patienten

Unter AZT kam es bei bereits vortherapierten Patienten mit initialen MCV-Werten von $97,4 \pm 12,8$ fl nach vier Wochen zu einem signifikanten Anstieg ($p=0,002$) und erreichte nach zwölf Monaten Werte von $112,7 \pm 11$ fl ($p<0,001$). Bis zum 72. Monat blieben die mittleren MCV-Werte über 110 fl (bis Monat 51 $p<0,05$).

Bei neun Personen mit einer Therapieumstellung von d4T auf AZT stieg das mittlere MCV in den ersten sechs Monaten von $103 \pm 10,3$ fl auf $116,1 \pm 6,6$ fl ($p<0,05$) an. Im weiteren Beobachtungszeitraum blieb der Wert auf ähnlich hohem Niveau.

Unter einer d4T-Folgetherapie kam es nach einem Jahr zu einem tendenziellen nicht signifikanten Abfall des MCV von initial $105,2 \pm 11,4$ fl auf $103,6 \pm 8,6$ fl. Bis Monat 30 sank der Wert auf $101,5 \pm 10,2$ fl ab ($p<0,05$).

Bei 45 Patienten mit einer Therapieumstellung von AZT auf d4T fiel das mittlere Erythrozytenvolumen nach sechs Monaten von $105,5 \pm 11,7$ fl auf $103 \pm 8,9$ fl ab ($p=0,023$); bis Monat 48 auf $101,4 \pm 8,5$ fl. Signifikant niedrigere Werte als zu Therapiebeginn bestanden von Monat sechs bis 66 (außer Monat 12,15,27,33).

Bei signifikant erhöhten Ausgangswerten unter d4T ($p < 0,05$), lag das mittlere MCV ab dem sechsten Monat unter AZT-haltigen Kombinationen über dem von d4T-haltigen Therapieschemata ($p < 0,05$).

4.2.2.3 MCV als Compliancemarker

Noncompliance wurde definiert als unregelmäßige Einnahme der antiretroviralen Medikamente oder selbständige Unterbrechung der ART. Patienten, die dies berichteten oder bei denen die behandelnden Ärzte dies vermuteten, wurden in der Krankenakte als non-compliant vermerkt.

Patienten, die sechs Monate nach Therapiebeginn oder später unter Zidovudin mittlere MCV-Werte von < 100 fl bzw. < 95 fl unter Stavudin zeigten, waren signifikant häufiger noncompliant, als Patienten, die ihre Medikamente regelmäßig und ohne Unterbrechungen einnahmen ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$). Bei 13 von 16 Patienten mit dokumentierter Noncompliance lag das MCV im Therapieverlauf unter 100 fl bzw. 95 fl. Dem stehen 39 von 197 Patienten gegenüber, bei denen von einer regelmäßigen Tabletteneinnahme auszugehen ist.

Patienten mit einer AZT-haltigen Firstlinetherapie und chronisch aktiver Hepatitis C hatten signifikant häufiger mittlere MCV-Werte von > 120 fl ($p = 0,007$). Von 27 Patienten mit Werten über 120 fl hatten zehn eine chronisch aktive HCV-Infektion. Das entspricht 50 Prozent der HCV-positiven Personen. Bei fünf von ihnen bestand ein zusätzlicher Alkoholabusus.

	MCV	Patientenanzahl mit	
		Compliance	Noncompliance
AZT	> 100 fl	106	2
	≤ 100 fl	24	8
d4T	> 95 fl	52	1
	≤ 95 fl	15	5

Tabelle 9: Compliance unter einer ART mit AZT und d4T unter Berücksichtigung des MCV

4.2.3 Leukozyten

4.2.3.1 Leukozyten im Verlauf bei therapie-naiven Patienten

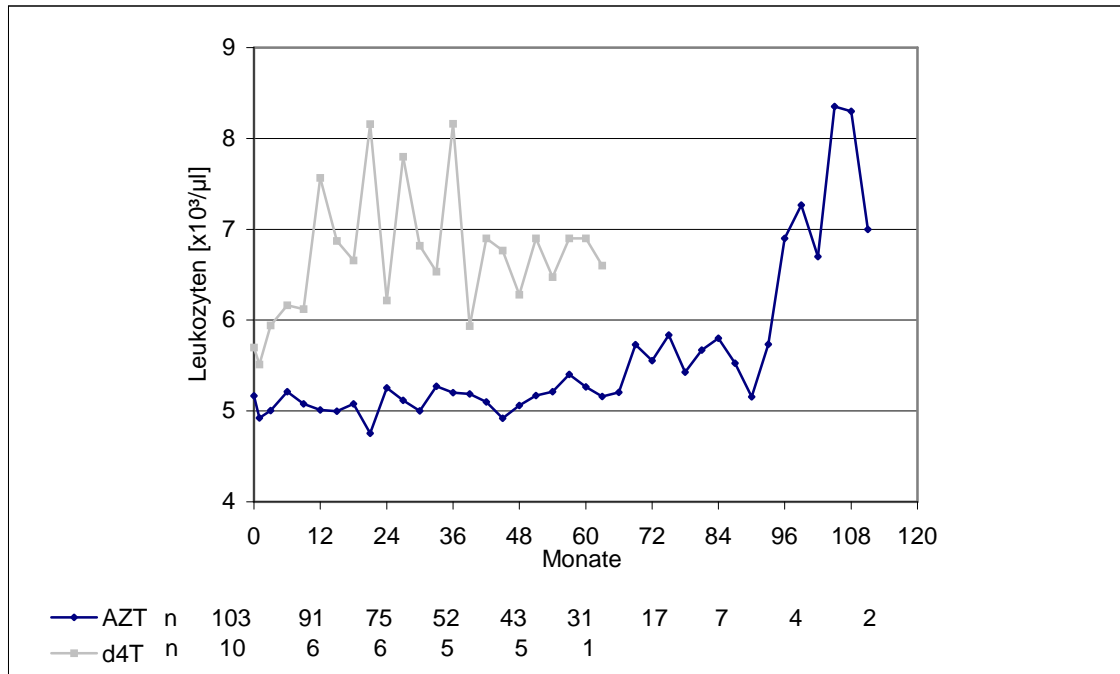


Abb. 9: Mittelwerte der Leukozyten [$\times 10^3/\mu\text{l}$] unter einer ART-Kombinationstherapie mit AZT bzw. d4T bei therapie-naiven Patienten

Unter der Kombinationstherapie mit AZT gab es keine wesentlichen Veränderungen der mittleren Leukozytenzahl. Mit einer mittleren Leukozytenzahl von $5,2 \pm 1,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ zu Therapiebeginn und $5,0 \pm 1,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ nach zwölf Monaten, blieb die Anzahl auch bis Monat 60 mit $5,3 \pm 2,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ konstant.

Unter d4T stieg die Anzahl, nach einem leichten initialen Abfall von $5,7 \pm 3,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $5,5 \pm 1,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ im ersten Monat (n.s.), auf $7,6 \pm 2,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ nach zwölf Monaten ($p=0,068$) an. In den Folgemonaten kam es zu etwas größeren Schwankungen, die Leukozyten blieben jedoch über dem Wert zu Therapiebeginn (n.s.).

Die absolut erhöhten Leukozyten unter einer d4T-haltigen Kombination waren nicht durchgängig signifikant höher als unter einer AZT-haltigen Kombination.

4.2.3.2 Leukozyten im Verlauf bei vortherapierten Patienten

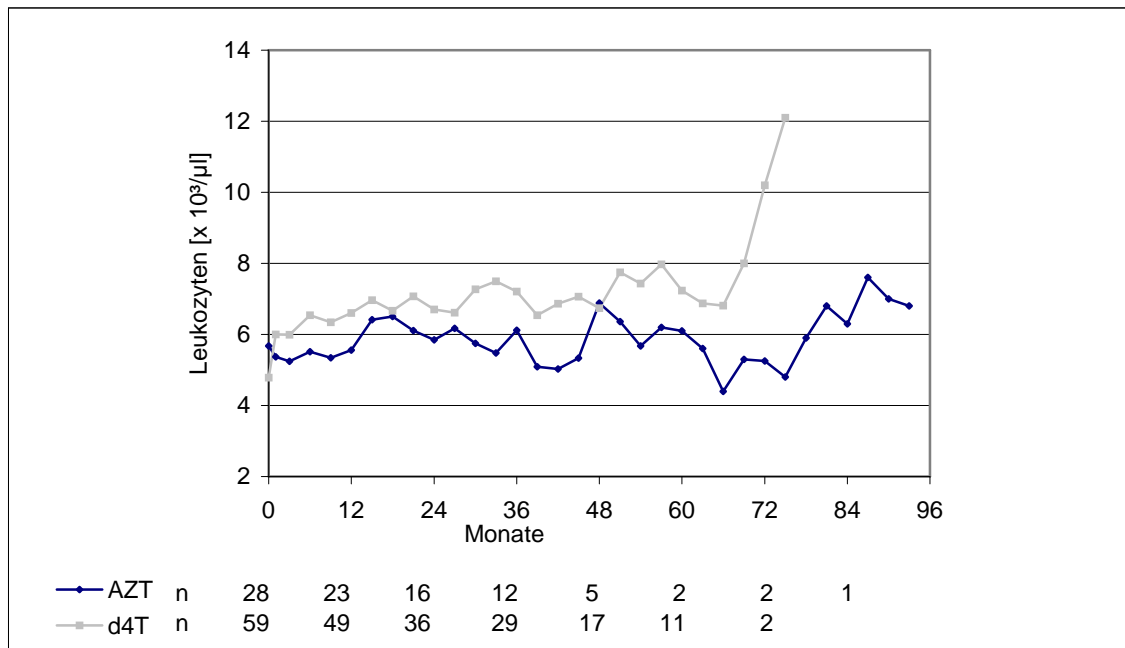


Abb. 10: Mittelwerte der Leukozyten [$\times 10^3/\mu\text{l}$] unter einer ART-Kombinationstherapie mit AZT bzw. d4T bei vortherapierten Patienten

Unter AZT-haltigen Kombinationsregimen blieb die Leukozytenanzahl konstant. Ein Jahr nach Therapiebeginn blieb ihre Anzahl mit $5,6 \pm 1,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ zu $5,7 \pm 2,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ nach Therapiebeginn praktisch unverändert. Nach fünf Jahren betrug sie $6,1 \pm 0,3 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Nach Therapieumstellung von d4T auf AZT sank die Zahl der Leukozyten innerhalb von zwölf Monaten von $6,8 \pm 3,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $5,9 \pm 2,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0,225$). In der weiteren Therapie gab es bis Monat 36 ($5,9 \pm 0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$) nur geringfügige Veränderungen.

Unter einer Folgetherapie mit d4T kam es nach vier Wochen zu einem signifikanten Anstieg der Leukozyten von $4,8 \pm 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $6,0 \pm 1,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p<0,001$). Im zwölften Monat stiegen die Leukozyten auf $6,6 \pm 1,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ an ($p<0,001$). Bis Monat 63 lagen die Leukozytenzahlen ($6,7 \pm 1,4 \times 10^3/\mu\text{l}$) signifikant über den Baselinewerten.

Nach Umstellung der Therapie von AZT zu d4T war ein Anstieg der Leukozytenanzahl, vor allem in den ersten vier Wochen, zu verzeichnen. So erhöhte sich die Anzahl von $4,7 \pm 1,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $6,1 \pm 1,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p<0,001$). Nach dem ersten Jahr betrug die mittlere Leukozytenzahl $6,7 \pm 2,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p<0,001$). Zu späteren Zeitpunkten hielt sich die Leukozytenzahl auf diesem Niveau, im Monat 48 betrug sie $6,6 \pm 1,06 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0,001$).

Ein Vergleich beider Therapieregime zeigte statistische Unterschiede in den Monaten sechs bis zwölf sowie 30 bis 45.

4.2.3.3 Leukopenien

75 von 140 Personen (54 Prozent) zeigten unter der Behandlung mit einem AZT-haltigen Regime eine Leukopenie mit Leukozyten $<4000/\mu\text{l}$ (65 therapienaiv, 10 vortherapiert), sechs Patienten sogar Leukozyten $<2000/\mu\text{l}$.

33 Personen (24 Prozent) hatten bereits verminderte Baseline-Leukozyten. Ein Drittel ($n=11$) zeigte unter der Behandlung mit AZT einen Anstieg der Leukozytenzahl, 22 Personen einen weiteren Abfall.

Unter einer d4T-haltigen Kombinationstherapie wurde bei 22 Patienten (30 Prozent) (4 naiv, 18 vortherapiert) eine reduzierte Leukozytenzahl beobachtet. 24 Personen zeigten zu Therapiebeginn Leukozyten $<4000/\mu\text{l}$. Bei zehn bestanden diese nur initial; zwölf Patienten zeigten im Therapieverlauf eine Verbesserung, zwei eine zwischenzeitliche Verschlechterung. Bei acht Personen mit initial normwertigen Leukozyten wurde unter der Therapie mit d4T Leukozytenzahlen $<4000/\mu\text{l}$ beobachtet.

Die Unterschiede zwischen AZT und d4T waren signifikant ($p=0,001$) [χ^2 -Test].

4.2.4 Neutrophile Granulozyten

4.2.4.1 Neutrophile Granulozyten im Verlauf bei therapienaiven Patienten

Nach einem Abfall der neutrophilen Granulozyten im ersten Monat in AZT-basierten Regimen von $3,3\pm 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $2,9\pm 1,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0,008$) stieg ihre Zahl im dritten Monat wieder an und erreichte im Monat 12 näherungsweise wieder Baselinewerte mit $3,2\pm 1,1 \times 10^3/\mu\text{l}$. Im weiteren Therapieverlauf kam es zu einem leichten Anstieg auf $3,4\pm 1,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ sowie $3,5\pm 1,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Monat 60 bzw. 96.

Mit Stavudin behandelte Patienten zeigten ähnliche Veränderungen. Vier Wochen nach Beginn der ART sank die Zahl der neutrophilen Granulozyten von $4,1\pm 0,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf

$3,6 \pm 0,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0,18$). In den folgenden elf Monaten stieg ihre Anzahl auf $4,9 \pm 2,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ und erreichte ein Maximum von $5,7 \pm 1,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Monat 27 und sank bis Monat 57 auf $4,0 \pm 0,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ab.

Trotz der erhöhten neutrophilen Granulozyten unter d4T zu Therapiebeginn ($p=0,051$) ergeben sich keine kontinuierlichen signifikanten Unterschiede zwischen den Regimen.

4.2.4.2 Neutrophile Granulozyten im Verlauf bei vortherapierten Patienten

Unter AZT-Regimen gab es innerhalb des ersten Jahres einen Abfall der neutrophilen Granulozyten von $4,1 \pm 1,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $3,4 \pm 1,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ (n.s.). Im weiteren Therapieverlauf stieg ihre Anzahl wieder an.

Unter d4T kam es wie bei den Leukozyten zu einem signifikanten Anstieg der neutrophilen Granulozyten nach dem ersten Monat. Bis Monat zwölf stiegen die Werte von $3,0 \pm 0,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $3,9 \pm 1,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p<0,05$), bis Monat 60 auf $4,7 \pm 2,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p<0,05$). Nach Therapieumstellung von AZT auf d4T erhöhte sich ihre Anzahl nach vier Wochen von $3,1 \pm 0,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $3,8 \pm 1,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0,009$) und stieg bis Monat zwölf auf $4,0 \pm 1,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p<0,05$). Nach vereinzelt weiteren Steigerungen fiel die Anzahl bis Monat 48 etwas ab, war mit $3,5 \pm 1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ aber immer noch signifikant über den Werten zu Therapiebeginn ($p=0,012$).

Im Vergleich von AZT und d4T waren signifikante Unterschiede in den Monaten neun, zwölf und 30 zu beobachten.

4.2.4.3 Neutropenien

50 von 130 Patienten (38 Prozent) (47 therapienaiv, drei vortherapiert) mit einer AZT-haltigen Kombination (bei zehn Patienten keine Werte vorhanden) zeigten unter der ART neutrophile Granulozytenwerte $<2000/\mu\text{l}$. Unter d4T wurden bei elf von 71 Personen (15 Prozent) (bei zwei keine Werte vorhanden) eine Neutropenie beobachtet.

Ein Vergleich zwischen beiden Regimen zeigte signifikante Unterschiede ($p=0,001$) [χ^2 -Test].

4.2.5 Thrombozyten

4.2.5.1 Thrombozyten im Verlauf bei therapienaiven Patienten

Nach einer signifikanten Steigerung der Thrombozytenzahlen von $193 \pm 66 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $233 \pm 73 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p < 0,001$) in den ersten vier Wochen, gab es in den nachfolgenden Monaten in den AZT-basierten Regimen konstant höhere Thrombozytenzahlen als zu Therapiebeginn. So betrug sie nach einem Jahr $228 \pm 71 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p < 0,001$) und nach fünf Jahren $232 \pm 98 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p = 0,012$).

Auch unter der Therapie mit d4T kam es im Verlauf zu einer Erhöhung der Thrombozytenzahl. Nach einer Steigerung von $191 \pm 117 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $303 \pm 136 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p = 0,025$) im ersten Monat, sank diese bis Monat zwölf bei $249 \pm 97 \times 10^3/\mu\text{l}$ ab.

Zwischen den verschiedenen Kombinationen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede.

4.2.5.2 Thrombozyten im Verlauf bei vortherapierten Patienten

Initial kam es unter AZT-basierten Therapien bei vortherapierten Personen zu einer Steigerung der Thrombozytenzahl von $224 \pm 96 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf $246 \pm 107 \times 10^3/\mu\text{l}$ nach drei Monaten ($p = 0,074$). Bis Monat zwölf näherte sich der Wert mit $221 \pm 97 \times 10^3/\mu\text{l}$ wieder dem Baselinewert an.

Unter d4T gab es geringe Veränderungen. Die Thrombozytenzahlen blieben nach zwölf Monaten mit $212 \pm 63 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Vergleich zu Therapiebeginn ($208 \pm 66 \times 10^3/\mu\text{l}$) und im weiteren Verlauf konstant.

Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Zidovudin- und Stavudin-basierten Regimen.

4.2.6 Glukose

4.2.6.1 Glukose im Verlauf bei therapienaiven Patienten

Der Blutzuckerspiegel hielt sich unter der AZT-Therapie, gemessen am Baselinewert von $87,5 \pm 21,9$ mg/dl, stabil. Es gab keine großen Veränderungen. Von den 111 Patienten waren drei Patienten bereits vor Beginn der ART an einem Diabetes mellitus erkrankt, deren gemessene Blutglukosewerte größeren Schwankungen unterlagen und zum Teil Werte von 250 mg/dl überstiegen.

Unter der d4T-Kombinationsbehandlung kam es zu einer Abnahme der Glukose im Plasma von $98,3 \pm 27,8$ g/dl auf $71,4 \pm 14$ g/dl im Monat neun ($p=0,05$). Im weiteren Verlauf stieg der Wert wieder an, zeigte jedoch große Schwankungen.

Signifikante Unterschiede zwischen AZT und d4T-haltigen Regimen bestehen im sechsten und neunten Monat, wobei die Unterschiede nicht von klinischer Relevanz waren.

4.2.6.2 Glukose im Verlauf bei vortherapierten Patienten

Unter AZT- oder d4T-haltigen Folgetherapien gab es im Verlauf weder unter AZT noch unter d4T signifikante Unterschiede. Auch der Vergleich beider Behandlungsgruppen ergab keine signifikante Abweichung.

Nach Therapieumstellung von d4T auf AZT sank der mittlere Blutglukosewert innerhalb des ersten Jahres von $99,6 \pm 12,3$ auf $75 \pm 10,5$ mg/dl ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf stiegen die Werte leicht an, blieben jedoch Normbereich.

Nach der Therapiemodifikation von AZT auf d4T gab es in den ersten zwölf Monaten keine Veränderungen des Glukosespiegels ($87,4 \pm 15,9$ g/dl vs. $88,2 \pm 21,5$ g/dl). Bis Monat 48 stiegen die Werte leicht auf $97,5 \pm 16,0$ g/dl an (n.s.). Ein Patient mit bekanntem Diabetes mellitus Typ I zeigte unter der d4T-Therapie Blutglukosespiegel von bis zu 437 g/dl.

4.2.6.3 Hyperglykämie

28 (20 Prozent) von insgesamt 140 mit AZT therapierten Patienten zeigten erhöhte Serumglukosespiegel.

22 (19,8 Prozent) von 111 Patienten (AZT naiv) zeigten unter der ART Glukosewerte ≥ 126 mg/dl. Bei 19 (17,1 Prozent) traten diese nach Therapiebeginn erstmalig neu auf. Zwei von drei Patienten mit Serumglukosewerten >200 mg/dl hatten einen bekannten Diabetes mellitus Typ I.

Sechs (20,7 Prozent) von 29 vortherapierten Patienten mit einer AZT-Folgetherapie entwickelten Glukosewerte ≥ 126 mg/dl. Ein Patient mit Diabetes mellitus Typ I zeigte bereits initial 139 mg/dl, der im weiteren Verlauf auf 322 mg/dl anstieg. Ein anderer Patient mit bekanntem Diabetes mellitus Typ II zeigte bei initial normwertigen Glukosespiegeln eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage.

Bei 21 (28,7 Prozent) von 73 Patienten mit einer Stavudin-haltigen ART wurden erhöhte Serumglukosewerte beobachtet.

Bei drei (25 Prozent) von zwölf therapie-naiven und 17 (27,9 Prozent) von 61 vortherapierten Patienten kam es erst nach Therapiebeginn mit einem d4T-haltigem Regime zu einem Anstieg der Serumglukose ≥ 126 mg/dl. Zwei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus (I bzw. II) zeigten eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage. Der Typ I Diabetiker entwickelte im Verlauf bei normalen Baselinewerten Glukosespiegel von z.T. über 400mg/dl.

Ein Vergleich der beiden Therapieregime AZT und d4T zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Neuauftretens erhöhter Serumglukosespiegel ($p=0,108$).

4.2.7 Kreatinin

4.2.7.1 Kreatinin im Verlauf bei therapienaiven Patienten

Im AZT-haltigen Therapiearm gab es in den ersten zwölf Monaten geringe Veränderungen. Der Kreatininwert blieb mit $0,92 \pm 0,21$ mg/dl nach einem Jahr zu $0,91 \pm 0,21$ mg/dl zu Therapiebeginn stabil. Im weiteren Beobachtungszeitraum kam es zu einem leichten kontinuierlichen Abfall des Kreatininwertes auf $0,83 \pm 0,25$ mg/dl nach sechzig Monaten und $0,8 \pm 0,2$ mg/dl im 99. Monat.

Unter der Therapie mit Stavudin stieg das Kreatinin innerhalb der ersten neun Monate stetig von $0,84 \pm 0,14$ mg/dl auf $1,0 \pm 0,17$ mg/dl an. Unter fortgeführter Therapie fiel der Wert bis Monat 39 auf $0,87 \pm 0,16$ mg/dl ab, der in den folgenden vier Quartalen durch einen Abfall auf $<0,75$ mg/dl mit anschließendem Anstieg des Kreatinins auf $>0,8$ mg/dl gekennzeichnet war.

Die Serumkreatininwerte waren im Verlauf unter einer Therapie mit AZT und d4T vergleichbar.

4.2.7.2 Kreatinin im Verlauf bei vortheraipierten Patienten

Unter der AZT-haltigen Kombinationstherapie blieben die Kreatininwerte auf dem Niveau zu Therapiebeginn ($0,89 \pm 0,19$ mg/dl). Patienten mit einer Therapieumstellung von d4T auf AZT zeigten nach 21 Monaten einen Kreatininabfall von $0,84 \pm 0,17$ mg/dl auf $0,68 \pm 0,13$ mg/dl ($p < 0,05$).

Unter einer Therapie mit d4T fiel der mittlere Kreatininwert von $0,96 \pm 0,32$ mg/dl nach zwölf Monaten auf $0,89 \pm 0,2$ mg/dl ($p < 0,05$). In der weiteren Beobachtung sank der Parameter kontinuierlich bis Monat 66 auf $0,74 \pm 0,14$ mg/dl. Nach Therapiewechsel von AZT zu d4T nahm der mittlere Kreatininwert im Verlauf stetig ab. So sank dieser von $1,01 \pm 0,34$ mg/dl zu Therapiebeginn auf $0,90 \pm 0,21$ mg/dl nach einem Jahr ($p < 0,05$), und fiel bis Monat 48 auf $0,78 \pm 0,15$ mg/dl ($p = 0,001$).

Ein Vergleich der beiden Kombinationsregime ergab keine signifikanten Unterschiede.

4.2.8 Gammaglutamyltransferase (γ -GT)

4.2.8.1 γ -GT im Verlauf bei therapienaiven Patienten

Bei durchschnittlich erhöhten mittleren γ -GT-Baselinewerten von $36,8 \pm 60,1$ U/l sanken diese unter Behandlung mit AZT nach einem halben Jahr auf $25,9 \pm 29,3$ U/l ($p < 0,05$). Bis zum zwölften Monat stiegen die Werte auf $33,4 \pm 45,3$ U/l an. Bis Monat 54 gab es von individuellen Schwankungen abgesehen keine größeren Veränderungen.

Unter d4T-Therapie (ohne Pat. 102) fiel die γ -GT von $32,5 \pm 27$ U/l auf $19,9 \pm 17,8$ U/l nach sechs Monaten ($p = 0,093$). Im weiteren Verlauf stiegen die Werte an und erreichten ein Jahr nach Therapiebeginn $32,8 \pm 46,5$ U/l.

Ein Patient mit chronischer Hepatitis C (Pat. 102) zeigte bereits zu Therapiebeginn stark erhöhte γ -GT-Werte von 102 U/l. Dieser Patient wurde mit d4T/ddI/SQV/NFV behandelt und zeigte nach vier Wochen Werte von 335 U/l.

4.2.8.2 γ -GT im Verlauf unter vortherapierten Patienten

Sowohl unter AZT- als auch d4T-haltigen Regimen kam es nach Therapiebeginn zu einem Anstieg der γ -GT-Werte.

Sie erhöhten sich unter AZT von $49,4 \pm 53,5$ U/l auf $77,7 \pm 149,1$ U/l (n.s.) nach zwölf Monaten. Im weiteren Therapieverlauf gab es uneinheitliche Schwankungen.

Patienten mit einem Therapiewechsel von d4T zu AZT zeigten innerhalb von 12 Monaten einen Anstieg der γ -GT-Werte von $69,0 \pm 72,2$ auf $76,1 \pm 66,7$ U/l (n.s.). Der weitere Verlauf war unauffällig.

Bei vortherapierten Patienten mit einer d4T-haltigen Folgetherapie stiegen die γ -GT-Werte nach Therapiebeginn signifikant an. Sie erhöhten sich von $55,2 \pm 101,8$ U/l auf $73,7 \pm 92,5$ U/l nach zwölf Monaten ($p < 0,05$). Bis zum 42. Monat blieben die Werte signifikant über denen der Baselinewerte.

Bei bereits erhöhten Ausgangswerten von $47,6 \pm 55,8$ U/l war nach Wechsel des Therapiergimes von AZT zu d4T eine weitere signifikante Zunahme der γ -GT-Werte auf $87,3 \pm 101,4$ U/l innerhalb eines Jahres zu beobachten ($p < 0,001$). Unter Therapiefortfüh-

zung sank der mittlere γ -GT-Wert ständig ab, war im Monat 42 mit $69,4 \pm 64,2$ U/l ($p=0,025$) aber immer noch über den Normwerten.

Im Vergleich der beide Therapieregime gab es keine signifikanten Unterschiede.

4.2.9 Alaninaminotransferase (GPT)

4.2.9.1 GPT im Verlauf bei therapie-naiven Patienten

Unter AZT kam es bei therapie-naiven Patienten mit Baselinewerten von $29,3 \pm 55,5$ U/l nach sechs Monaten zu einem Abfall der GPT auf $18,3 \pm 17,8$ U/l ($p=0,005$). Bis Monat 12 erreichte die GPT einen Wert von $23,1 \pm 27,1$ U/l und Monat 60 $20,6 \pm 18$ U/l. Bis Monat 66 erhöhte sich die GPT auf $38 \pm 41,4$ U/l, blieb auf diesem Niveau und fiel dann auf $31,1 \pm 36,6$ U/l im Monat 90 ab ($n=6$).

Im d4T-Kollektiv sank der mittlere GPT-Wert nach zwölf Monaten von $22,1 \pm 16,6$ U/l auf $13,2 \pm 7,5$ U/l ($p=0,068$). Unter weiterer antiretroviraler Therapie stieg die GPT bis Monat 48 auf $18,5 \pm 5,5$ U/l an. Der o.g. Patient mit chronischer HCV und d4T/ddI/SQV/NFV zeigte einen Anstieg der GPT von 121 auf 241 U/l in den ersten drei Monaten.

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen AZT und d4T.

4.2.9.2 GPT im Verlauf bei vortherapierten Patienten

Bei Baselinewerten von $30,7 \pm 60$ U/l fiel die GPT unter der AZT-Kombinationstherapie nach zwölf Monaten auf $24,4 \pm 31,1$ U/l (n.s.). Im weiteren Verlauf stiegen die Werte leicht an.

Patienten mit einem d4T-basiertem Regime zeigten einen leichten Anstieg von $25,4 \pm 25,5$ U/l auf $32,3 \pm 37,7$ U/l nach einem Therapiejahr ($p<0,05$).

Ein Vergleich der beiden Therapieschemata zeigte keine statistischen Unterschiede.

4.2.10 Aspartataminotransferase (GOT)

4.2.10.1 GOT im Verlauf bei therapienaiven Patienten

Nach einem initialen Abfall von $21,9 \pm 31,9$ U/l auf $15,9 \pm 13,0$ U/l ($p < 0,05$) in den ersten vier Wochen der AZT-haltigen Therapie, gab es bis Monat 60 zwischenzeitlich nur geringe Schwankungen.

Auch unter d4T kam es im ersten Monat zu einem Abfall der GOT von $16,8 \pm 5,8$ U/l auf $13,1 \pm 4,6$ U/l (n.s.). Zwischen dem zwölften und achtundvierzigsten Monat stiegen die Werte leicht von $12,3 \pm 3,9$ U/l auf $17,5 \pm 8,7$ U/l an. Bei Patient 102 stiegen die Werte in den ersten drei Monaten von 96,4 auf 235 U/l an.

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.2.10.2 GOT im Verlauf bei vortherauierten Patienten

Unter AZT-haltigen Kombinationen gab es nach der Therapieumstellung nur geringe Veränderungen. Innerhalb von einem Jahr fielen die Werte von $23,4 \pm 33,3$ U/l auf $16,5 \pm 13,8$ U/l ab. Im weiteren Verlauf gab es leichte Schwankungen.

Vergleichbare Veränderungen wurden unter d4T-haltigen Regimen beobachtet. Die mittlere GOT stieg von $18,9 \pm 16,7$ U/l auf $22,4 \pm 18$ U/l nach zwölf Monaten ($p < 0,05$). In der Folgezeit gab es kaum Veränderungen. Vier Jahre nach Therapiebeginn lag die mittlere GOT bei $21 \pm 16,4$ U/l (n.s.).

Bezüglich der beiden Regime gab es keine signifikanten Unterschiede.

Transaminasen (GOT und GPT) nach Therapieumstellung

Sowohl GPT als auch GOT zeigten einen uneinheitlichen Verlauf ohne eindeutige Tendenzen nach Therapieumstellung von d4T zu AZT.

In den ersten zwölf Monaten nach Therapieumstellung von AZT auf d4T war ein Anstieg der GPT von $24,8 \pm 23,2$ U/l auf $34,6 \pm 36,8$ U/l zu beobachten ($p < 0,05$). In den folgenden drei Jahren näherten sich die Werte mit $24,3 \pm 17,0$ U/l wieder den Baselinewerten an. Die GOT zeigte im Verlauf größere Schwankungen als die GPT; aber auch hier stiegen die Werte insbesondere im ersten Jahr an.

4.2.10.3 Hepatotoxizität

Patienten mit GPT- und GOT-Serumwerten im Normbereich (0-17 U/l bzw. 0-15 U/l (bis 04/2003 Normwerte des Zentrallabors der Universität Würzburg)) wurden anhand ihrer Veränderungen relativ zum oberen Normwert (ULN) klassifiziert: Hepatotoxizität $>1,25x$ ULN; schwere Hepatotoxizität $>5x$ ULN. Patienten mit bereits initial erhöhten GPT- und GOT-Serumwerten ($>1,25x$ ULN) wurden durch Veränderungen relativ zu den Baselinewerten klassifiziert: Hepatotoxizität $>1,25x$ Baseline; schwere Hepatotoxizität $>5x$ Baseline.

Wenn sich die GPT- und GOT-Veränderungen voneinander unterschieden, wurde der höhere Ausprägungsgrad für die Einteilung in Hepatotoxizität bzw. schwere Hepatotoxizität gewählt.

61 Prozent (130/213) aller Patienten entwickelten unter der ART einen Anstieg der Leberenzyme. Unter Therapie mit d4T wurden Hepatotoxizitäten signifikant gehäuft beobachtet ($p < 0,001$). Hepatitis C positive Personen hatten oft Transaminasen, die $>1,25x$ ULN lagen ($p < 0,001$). Hepatitis B positive Patienten unterschieden sich nicht von HBV negativen. Schwere Hepatotoxizitäten zeigten 6,5 Prozent (14/213) aller Patienten. Diese traten signifikant bei HCV-positiven Patienten ($p < 0,001$), tendenziell auch unter Stavudin ($p = 0,081$) auf.

80 (37,6 Prozent) Patienten zeigten bereits initial erhöhte GPT und/oder GOT-Werte ($>1,25x$ ULN).

Im AZT-Arm hatten 40 (36 Prozent) therapienaive und 13 (44,8 Prozent) vortherapierte Patienten erhöhte Baseline-Transaminasen ($>1,25x$ ULN). Bei 27 bzw. neun Patienten stiegen die Werte im Verlauf um mindestens weitere $1,25x$ an.

Von vier (33,3 Prozent) therapienaiven und 23 (37,7 Prozent) vortherapierten Patienten mit erhöhten Baselinewerten unter d4T zeigten zwei Patienten bzw. 18 einen weiteren Anstieg ($>1,25x$ BL) der Leberenzyme.

Insgesamt zeigten 52 (46,8 Prozent) therapienaive Patienten unter AZT nach Therapiebeginn einen Anstieg der GPT und/oder GOT, der $>1,25x$ ULN bzw. bei bereits erhöh-

ten Werten über der Baseline (BL) lag. Sechs (5,4 Prozent) Patienten verzeichneten einen Anstieg, der über dem Fünffachen der ULN bzw. BL lag.

Bei 19 (65,5 Prozent) von 29 vortherafierten Patienten mit einer AZT-Folgetherapie stiegen die Transaminasen mindestens um das 1,25fache an.

Unter d4T zeigten neun (75 Prozent) von zwölf therapienaiven Patienten im Verlauf eine Hepatotoxizität (ein Patient >5x ULN). 50 (82 Prozent) von 61 vortherafierten Patienten zeigten im Verlauf Transaminasen, die >1,25mal über dem ULN bzw. BL lagen, sieben (11,5 Prozent) davon sogar >5mal.

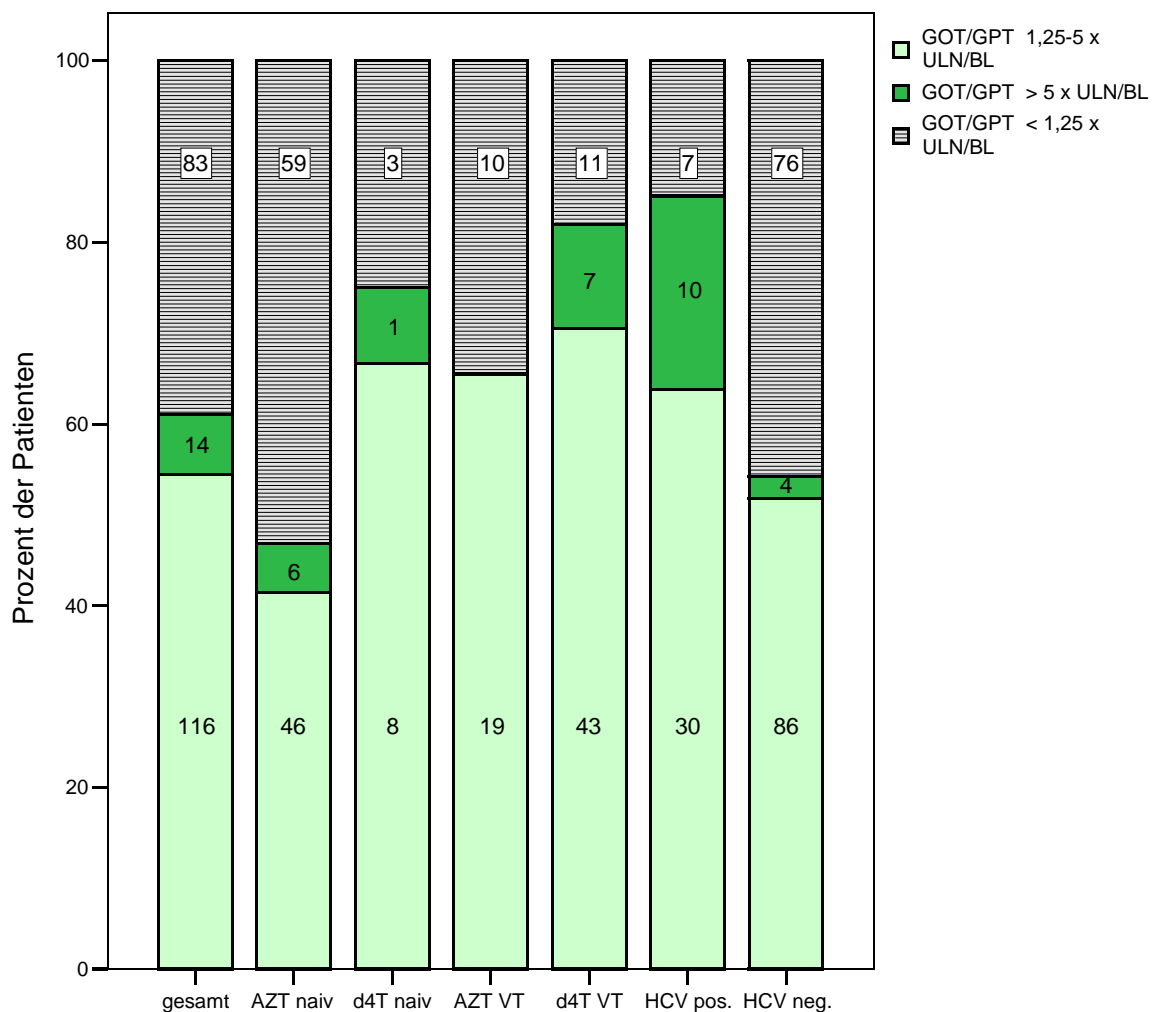


Abb.11: Prozentuale und absolute Verteilung (Patientenzahl innerhalb der Balken) der Hepatotoxizität unter der ART mit AZT bzw. d4T (naiv und vortherafiert) sowie bei Hepatitis C positiven und negativen Personen

4.2.11 Gesamtcholesterin

4.2.11.1 Gesamtcholesterin im Verlauf bei therapienaiven Patienten

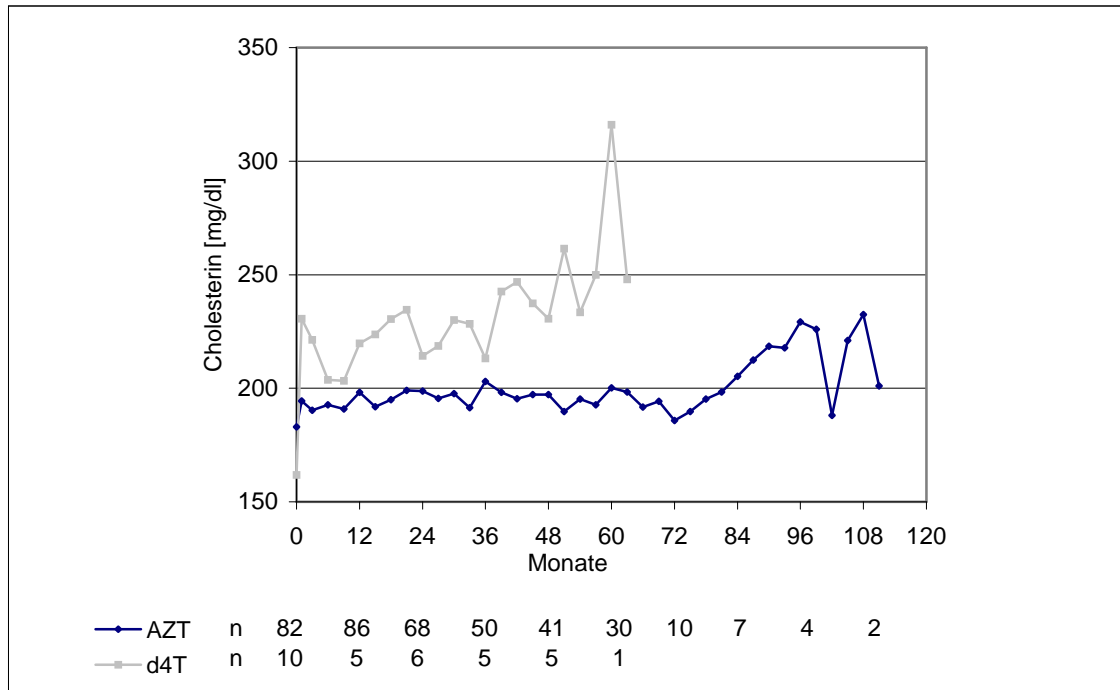


Abb. 12: Mittelwerte des Gesamtcholesterins [mg/dl] unter einer ART-Kombinationstherapie mit AZT bzw. d4T bei therapienaiven Patienten

Unter AZT stieg das Gesamtcholesterin vier Wochen nach Therapiebeginn von $183 \pm 36,5$ mg/dl auf $194,4 \pm 47,8$ mg/dl ($p=0,064$) an. Nach zwölf Monaten betrug die Cholesterinwerte $198,3 \pm 36,5$ mg/dl ($p<0,05$) und im 72. Monat $185,8 \pm 41,1$ mg/dl (n.s.). Unter d4T kam es im ersten Monat nach Therapiebeginn zu einer starken Zunahme des Gesamtcholesterins von $161,8 \pm 66$ mg/dl auf $230,6 \pm 40$ mg/dl ($p=0,028$). Ein Jahr nach Therapiebeginn betrug der Wert $219,8 \pm 46,8$ mg/dl, nach 48 Monaten $230,6 \pm 16,2$ mg/dl (n.s.).

Die tendenziell höheren Cholesterinwerte unter d4T lagen in den Monaten eins, drei und 39-51 signifikant über denen mit einer AZT-haltigen Kombinationstherapie.

4.2.11.2 Gesamtcholesterin im Verlauf bei vortherapierten Patienten

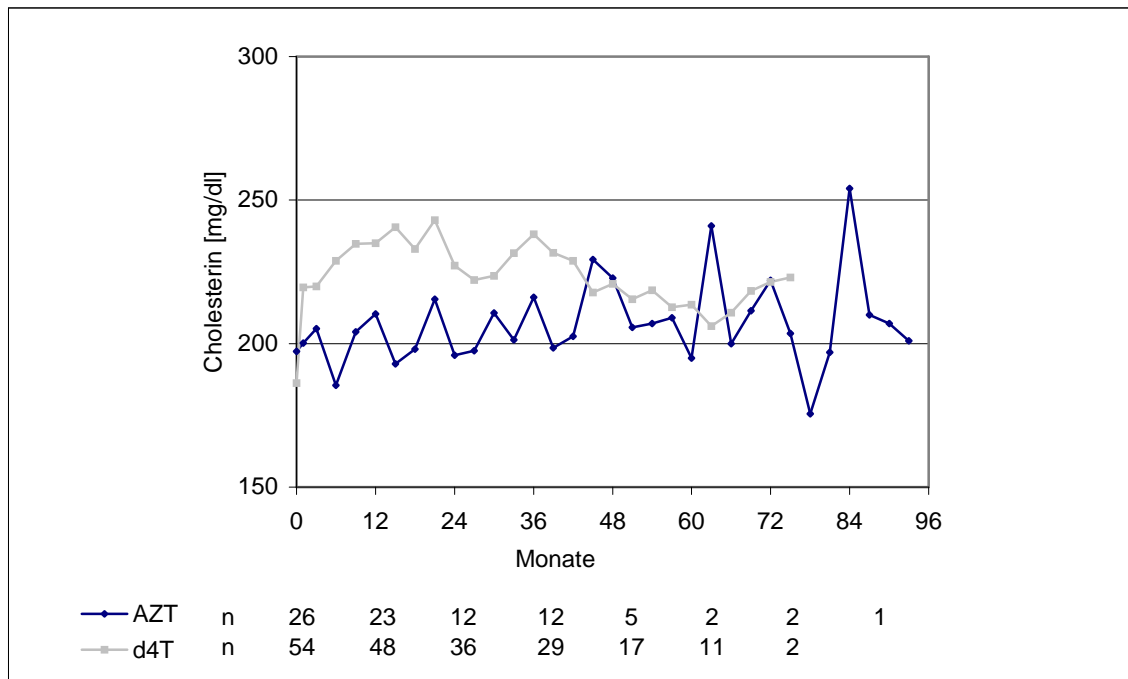


Abb. 13: Mittelwerte des Gesamtcholesterins [mg/dl] unter einer ART-Kombinationstherapie mit AZT bzw. d4T bei vortherapierten Patienten

Unter der Folgetherapie mit AZT kam es zu leichten Veränderungen des Gesamtcholesterins. Der mittlere Cholesterinspiegel stieg von $197,3 \pm 51,8$ mg/dl auf $210,3 \pm 28,1$ mg/dl nach zwölf Monaten an (n.s.). Im weiteren Verlauf gab es keine großen Veränderungen.

Nach der Therapieumstellung von d4T auf AZT gab es keine auffälligen Veränderungen. Bis zum zwölften Monat kam es bei den Gesamtcholesterinwerten zu einem leichten nicht signifikanten Anstieg von $183,1 \pm 55,0$ mg/dl auf $201,6 \pm 36,4$ mg/dl.

Bei den Patienten, die eine d4T-haltige Folgetherapie erhielten, stieg das Gesamtcholesterin von initial $186,3 \pm 42,7$ mg/dl ab dem ersten Monat signifikant an und erreichte nach 12 Monaten einen mittleren Wert von 235 ± 50 mg/dl ($p < 0,001$). In der weiteren Beobachtung blieben die Werte bis Monat 45 signifikant erhöht (bis Monat 21 $p < 0,001$).

Nach dem Therapiewechsel von AZT auf d4T kam es zu einem initialen Anstieg des Gesamtcholesterins von $181,1 \pm 38,6$ mg/dl auf $215,1 \pm 63,1$ mg/dl innerhalb von vier Wochen ($p < 0,001$). Zwölf Monate nach Therapieumstellung betrug das Gesamtcholes-

terin $233 \pm 51,3$ mg/dl ($p < 0,001$). In den folgenden Monaten waren vergleichbare, signifikant erhöhte Werte zu beobachten.

Tendenziell lagen die Cholesterinwerte unter Stavudin höher als unter Zidovudin. Eine Signifikanz bestand in den Monaten sechs bis 18 ($p < 0,05$).

4.2.12 LDL-Cholesterin

4.2.12.1 LDL-Cholesterin im Verlauf bei therapienaiven Patienten

Unter der antiretroviralen Therapie mit AZT gab es geringfügige Veränderungen des LDL-Cholesterins. Von initial $113,6 \pm 33,7$ mg/dl stiegen die LDL-Werte ein und zwei Jahre später leicht an ($115,5 \pm 40$ mg/dl bzw. $130,5 \pm 31,3$ (n.s.)). Nach sechzig Monaten betrugen sie $117,8 \pm 41,1$ mg/dl.

Unter der Kombinationstherapie mit d4T stieg das LDL-Cholesterin von $93,8 \pm 68,6$ mg/dl nach zwölf Monaten auf $123,3 \pm 11,9$ mg/dl ($p = 0,18$). Im weiteren Verlauf blieben die Werte über den Baselinewerten.

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den AZT- und d4T-haltigen Kombinationen.

4.2.12.2 LDL-Cholesterin im Verlauf bei vortherapierten Patienten

Unter AZT-haltigen Kombinationen sank das LDL-Cholesterin von $124,7 \pm 46,2$ mg/dl auf $119,1 \pm 25,1$ mg/dl nach zwölf Monaten leicht ab (n.s.). Im weiteren Verlauf gab es keinen einheitlichen Verlauf. Nach der Therapieumstellung von d4T auf AZT stieg das LDL-Cholesterin im ersten Jahr von $103,3 \pm 50,8$ mg/dl auf $120,6 \pm 30,1$ mg/dl (n.s.).

Unter d4T-basierten Folgeregimen kam es ein Jahr nach Therapiebeginn zu einem Anstieg des LDL-Cholesterins von $97,1 \pm 34,1$ mg/dl auf $131,2 \pm 38,5$ mg/dl ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf fielen die Werte leicht ab, blieben aber über den Baselinewerten (Monat sechs bis 18 $p < 0,05$).

Nach der Therapieumstellung von AZT auf d4T stieg das LDL-Cholesterin in den ersten neun Monaten von $96,4 \pm 24,3$ mg/dl auf $138,1 \pm 36$ mg/dl ($p < 0,05$). Im weiteren Therapieverlauf war bis Monat 45 ein Rückgang des LDL-Cholesterins auf $119,8 \pm 42,1$ mg/dl zu verzeichnen.

Bei erhöhten LDL-Baselinewerten unter AZT ($p = 0,028$) unterschieden sich die Parameter im Therapieverlauf nicht signifikant von denen mit d4T-behandelten Patienten.

4.2.13 Triglyceride

4.2.13.1 Triglyceride im Verlauf bei therapienaiven Patienten

Nach einem anfänglichen Anstieg der Triglyceride bei naiven Patienten unter AZT von $154,9 \pm 90,5$ mg/dl auf $179,8 \pm 121,9$ mg/dl im ersten Monat ($p = 0,058$), gab es im weiteren Therapieverlauf keine stärkeren Veränderungen. Nach zwölf Monaten betrug die Werte $175,8 \pm 137,5$ mg/dl ($p < 0,05$), nach fünf Jahren $167 \pm 104,9$ mg/dl.

Unter der d4T-geführten Kombinationstherapie lagen die Triglyceridwerte bei den zwölf naiven Patienten z.T. wesentlich höher. Bei Ausgangswerten von $181,8 \pm 54,4$ mg/dl kam es nach vier Wochen zu einem Anstieg auf $289 \pm 128,5$ mg/dl ($p = 0,069$). Bis Monat zwölf sanken die Werte auf $231,8 \pm 172,3$ mg/dl ab. In der weiteren Beobachtung stiegen die Triglyceridwerte wieder an.

Während im ersten Monat unter d4T signifikant erhöhte Triglyceridwerte vorlagen, war dieser Unterschied zu AZT im weiteren Verlauf nicht mehr zu beobachten.

4.2.13.2 Triglyceride im Verlauf bei vortherapierten Patienten

Nach einem Abfall der Triglyceridwerte unter der Kombinationsbehandlung mit AZT, von zu Beginn $191,6 \pm 115,4$ mg/dl auf $133,4 \pm 63,3$ mg/dl nach einem halben Jahr ($p < 0,05$), stiegen sie bis Monat zwölf auf $212,9 \pm 139,1$ mg/dl an. Im weiteren Verlauf fielen die Werte wieder ab.

Nach einem initialen starken jedoch nicht signifikanten Abfall der Triglyceridwerte nach Therapieumstellung von d4T auf AZT von 172 ± 117 mg/dl auf 117 ± 41 mg/dl in den ersten drei Monaten, stiegen die Laborwerte im weiteren Verlauf bis Monat 24 auf $178,8 \pm 77,1$ mg/dl an.

Die Triglyceridwerte stiegen unter der d4T-Kombinationstherapie ab dem ersten Monat signifikant an. Bis Monat zwölf erhöhten sich die Werte von initial 205 ± 124 mg/dl auf $290,9 \pm 235$ mg/dl ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf blieben die Werte weit über dem Baselinewert (bis Monat 42 signifikant).

Veränderungen der Triglyceride machten sich bereits vier Wochen nach Therapiewechsel von AZT auf d4T bemerkbar. Nach einem Jahr stiegen die Werte von initial $208,9 \pm 120,5$ mg/dl auf $317,2 \pm 258,5$ mg/dl ($p = 0,011$). Bis Monat 36 lagen die Werte signifikant über den Baselinewerten.

Die Triglyceridwerte lagen unter d4T-haltigen Regimen bis Monat 60 über denen auf AZT-basierten (Monat eins bis sechs signifikant).

4.2.13.3 Hyperlipoproteinämie

Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie wurden definiert als ein oder mehrere Gesamtcholesterinserumwerte ≥ 250 mg/dl und ein oder mehrere Triglyceridserumwerte ≥ 200 mg/dl.

84 (60 Prozent) von 140 Personen zeigten unter einer ART mit AZT erhöhte Triglyceridwerte. Dem stehen 57 (78,1 Prozent) von 73 Personen mit einem d4T-haltigem Regime gegenüber ($p = 0,009$).

Unter der Gabe von Proteaseinhibitoren zeigte die Kombination mit d4T (81 Prozent, $n = 43$) tendenziell häufiger erhöhte Triglyceride als unter AZT (65 Prozent, $n = 52$) ($p = 0,051$).

Gesamtcholesterinwerte > 250 mg/dl wurden bei 32,1 Prozent ($n = 45$) aller Personen mit AZT und 60,3 Prozent ($n = 44$) mit d4T beobachtet ($p < 0,001$). Sowohl unter Proteasehemmern als auch in PI-freien Therapiekombinationen zeigten d4T-haltige Regime häufiger Hypercholesterinämien ($p < 0,05$).

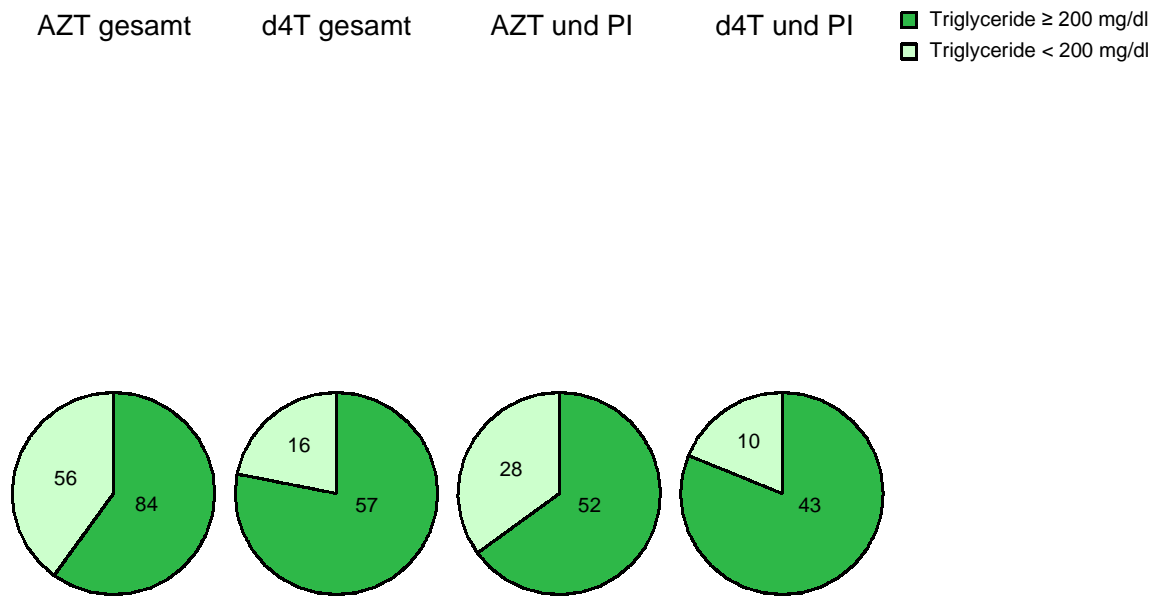


Abb.14: Anzahl der Patienten mit einer Hypertriglyceridämie unter der Therapie mit AZT und d4T insgesamt sowie AZT und d4T in Kombination mit mindestens einem PI

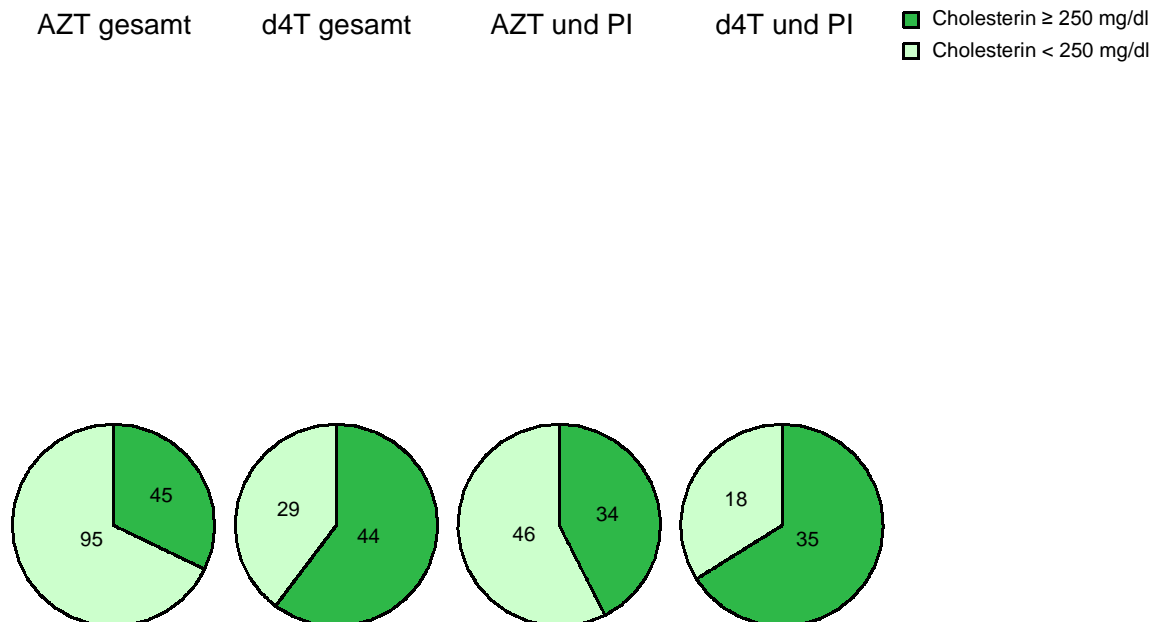


Abb.15: Anzahl der Patienten mit einer Hypercholesterinämie unter der Therapie mit AZT und d4T insgesamt sowie AZT und d4T in Kombination mit mindestens einem PI

4.3 Fettverteilungsstörungen

Die Lipodystrophie (LD) wurde definiert als jegliche relevante Änderung des Habitus oder der Körperfettverteilung, welche vom untersuchenden Arzt und/oder Patienten festgestellt und in der Krankenakte vermerkt wurde. Dies beinhaltet eine oder mehrere der folgenden Merkmale: abdominelle Fettakkumulation, Zunahme der Mammae, fokale Veränderungen (Nacken) und periphere Atrophie (Extremitäten, Gesicht, Gesäß).

31 Patienten entwickelten unter der ART Veränderungen der Körperfettverteilung im Sinne einer Abnahme an den Extremitäten und/oder im Gesicht oder einer kombinierten Abnahme des peripheren Fettgewebes und einer Zunahme am Abdomen, der Mammae oder am Nacken. Diese wurden unter d4T-haltigen Kombinationen signifikant häufiger beobachtet als in der AZT-basierten Vergleichsgruppe (χ^2 -Test).

Unter der Therapie mit d4T traten gehäuft Veränderungen in der Verteilung des Körperfettes auf. Von zwölf therapie-naiven Patienten entwickelten fünf (42 Prozent) eine Lipodystrophie (vier Männer, eine Frau); 18 von 61 (30 Prozent) vorbehandelten Patienten mit einer d4T-haltigen Folgetherapie zeigten eine LD (zwölf Männer, sechs Frauen), fünf (acht Prozent) Patienten eine isolierte Lipoatrophie (Männer). Zwei Patienten (Männer) entwickelten eine LD ohne je mit Proteasehemmern therapiert wurden zu sein. Die Körperfettveränderungen traten bei therapie-naiven Personen im Mittel nach 26 Monaten (Spanne 14-38 Monate) und bei bereits vortherapierten Patienten nach einer mittleren kumulativen ART-Gesamtdauer von 68 Monaten (14-126 Monate) auf.

Bei den mit AZT behandelten Personen wurde die LD seltener beobachtet. Drei von 111 (drei Prozent) therapie-naiven Patienten (zwei Männer, eine Frau) entwickelten unter der Behandlung eine LD, wobei ein Patient nur mit den NRTI Zidovudin und Lamivudin behandelt wurde. Diese Veränderungen traten im Mittel nach 41 Monaten (Spanne 12-72 Monate) und unterschieden sich nicht von der kumulierten ART-Dauer der d4T-Vergleichsgruppe (Mann-Whitney).

5 Diskussion

Therapiedauer und Effektivität unter Zidovudin und Stavudin

In der antiretroviralen Therapie werden Zidovudin und Stavudin zum Teil seit zwei Jahrzehnten erfolgreich eingesetzt. In den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts war die Monotherapie mit Zidovudin die einzige Therapieoption. In den neunziger Jahren bestanden mit der Entwicklung weiterer NRTI, NNRTI und Proteaseinhibitoren neue Möglichkeiten, durch Kombination der verschiedenen Wirkstoffe, eine dauerhafte Virussuppression und Verbesserung des Immunstatus zu erreichen. Studien, die die Wirksamkeit von Therapieregimen mit Zidovudin und Stavudin verglichen, zeigten vergleichbare immunologische und virologische Ergebnisse, teilweise eine bessere Immunrekonstitution unter Stavudin [54-58].

Squires und Mitarbeiter untersuchten in der START I-Studie die virologische und immunologische Effektivität von Zidovudin und Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Indinavir [54]. In beiden Regimen war ein deutlicher Rückgang der Viruslast und ein Anstieg der CD4-Zellen 48 Wochen nach Therapiebeginn zu verzeichnen. 47 bzw. 49 Prozent der Patienten lagen unter der HIV-Nachweisgrenze von ≤ 50 copies/ml. Der mediane Anstieg der CD4-Zellen lag unter Stavudin über dem von Zidovudin ($142 \times 10^6/l$ bzw. $110 \times 10^6/l$).

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch die START II-Studie [55], die Zidovudin und Lamivudin sowie Stavudin und Didanosin in Kombination mit Indinavir verglich. Unter Kombination mit Stavudin beobachtete Eron Jr. nach 48 Wochen einen höheren Anstieg der CD4-Zellen.

Die Kombinationen Zidovudin und Lamivudin sowie Stavudin und Didanosin mit Nelfinavir [56] hingegen zeigten nach 48 Wochen keinen Unterschied in der virologischen und immunologischen Wirksamkeit.

French und Kollegen untersuchten die Dreifachtherapien Zidovudin und Lamivudin, Stavudin und Lamivudin sowie Stavudin und Didanosin in Kombination mit Nevirapin [57]. Die drei Regime hatten eine vergleichbare Viruslastsenkung und Anstieg der CD4-Zellzahlen.

Somit ergaben sich in der Kombination von Zidovudin und Stavudin mit diversen Proteaseinhibitoren, NRTI und NNRTI vergleichbare Ergebnisse in der initialen Virussuppression und Immunrekonstitution.

Hämoglobin und Anämie

Anämien sind eine häufige Komplikation der HIV-Erkrankung [59-63]. Die Ursachen der HIV-assoziierten Anämie sind unklar und wahrscheinlich multifaktorieller Genese. Anämien können insbesondere bei einer unkontrollierten HIV-Infektion durch Eisen-, Folsäure-, Vitamin B₁₂- und Vitamin A-Mangel, durch chronische Erkrankungen, Infektionen (MAC, Parvovirus B19, HIV, Parasiten), Neoplasien des Knochenmarks und systemische Störungen (renal, hepatisch, endokrin, gastrointestinal, rheumatologisch) verursacht werden [59, 61, 63]. Die Inzidenz ist bei Frauen, Schwarzen und HIV-Progression erhöht [62]. Mit zunehmenden Schweregrad der Anämie steigt die Mortalität [59, 62-65]. Unter der antiretroviralen Therapie mit Zidovudin wurden medikamenteninduzierte Anämien beschrieben [60-63, 66, 67].

Sullivan et al. [62] beobachteten in einer Studie mit über 32.000 HIV-infizierten Personen, die zwischen 1990-96 in den USA medizinisch behandelt wurden, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei denjenigen Patienten, die eine Anämie entwickelten. Die 1-Jahresinzidenz der Anämie stieg, je schlechter der Immunitätswert war. Patienten mit Rückbildung einer Anämie hatten eine niedrigere Sterblichkeit als Personen bei denen die Anämie persistierte.

Richman und Mitarbeiter [66] beschrieben unter der Therapie mit Zidovudin signifikant häufiger Anämien als unter Placebogabe. Fast ein Viertel der Patienten zeigte unter ei-

ner Zidovudinmonotherapie einen Hb < 7,5 g/dl. Anämien traten ab der vierten, meist jedoch zwischen der sechsten und achten Woche auf. Personen mit AIDS entwickelten am häufigsten eine Anämie.

In einer Metaanalyse von sechs Studien (OzCombo 1+2, START I+II, Videx 148 und 152) verglichen Moyle et al. [68] Zidovudin- und Stavudin-basierte Tripletherapien. Therapienaive Patienten zeigten unter AZT nach 24 und 48 Wochen einen Hb-Abfall von 0,4 g/dl bzw. 0,2 g/dl. Bei Personen mit einer d4T-haltigen Dreifachkombination hingegen wurde ein Anstieg von 0,45 g/dl bzw. 0,58 g/dl beobachtet. Anämien und Neutropenien traten unter AZT häufiger auf als in d4T-haltigen Therapieschemata [68].

In weiteren Arbeiten wurde ebenfalls ein Anstieg des Hämoglobins nach Beginn der HAART beobachtet [69, 70]. In einer Studie mit 205 intravenösen Drogenabhängigen beschrieb die Arbeitsgruppe um Semba [69] ein Jahr nach Beginn der ART einen Anstieg des mittleren Hb um $3,6 \pm 1,7$ g/l. 103 Patienten, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, zeigten im gleichen Zeitraum einen mittleren Hb-Abfall von $4,2 \pm 1,1$ g/l.

Moore et al. untersuchten die Anämieprävalenz bei 905 Patienten [70]. Von 626 Patienten unter einer HAART stieg der prozentuale Anteil von Personen mit einem Hämoglobinwert >14 g/dl nach einem Jahr von 21 auf 42 Prozent an. Dabei gab es keinen Unterschied ob die HAART Zidovudin enthielt oder nicht. Der mediane Anstieg betrug 1,1 g/dl.

In einer japanischen Studie [71] wurde unter der Therapie mit Combivir (Zidovudin und Lamivudin) in den ersten sechs Monaten nach Beginn der Therapie ein Wiederanstieg des mittleren Hb-Wertes nach initialem Abfall beobachtet.

Therapiemodifikationen können ebenfalls zu einer Verbesserung der Hb-Werte führen. So berichten Martin et al. von einem signifikanten Anstieg des mittleren Hämoglobins von 12,9 g/dl auf 14,1 g/dl drei Monate nach Umstellung der antiretroviralen Therapie von Zidovudin auf Stavudin [72].

In unseren Untersuchungen kam es unter der Behandlung mit Zidovudin-haltigen Kombinationen in den ersten drei bis sechs Monaten zu einem Hb-Abfall, welcher in den Folgemonaten wieder anstieg, während bei Personen mit einer d4T-Kombinationstherapie bereits nach ein bis drei Monaten ein Anstieg des Hb-Wertes verzeichnet werden konnte. Therapienaive Personen mit einer AZT-haltigen antiretroviralen Kombinationstherapie zeigten in den ersten drei Monaten einen Abfall des mittleren Hämoglobins von 0,9 g/dl. Die Anämieprävalenz stieg von 40 auf 61 Prozent. Im weiteren Therapieverlauf näherte sich der Hb bis Monat zwölf dem Baselinewert an, die Anämieprävalenz sank auf 34 Prozent. Bei vortherapierten Patienten mit einem AZT-haltigen Therapieregime wurde nach sechs Monaten ein leichter Hb-Abfall von 0,3 g/dl beobachtet. Ein Jahr nach Therapiebeginn lag der mittlere Hb 0,7 g/dl über dem Baselinewert und blieb im weiteren Verlauf darüber. Die Anämieprävalenz blieb nach drei Monaten mit 34 Prozent zu 32 Prozent zu Therapiebeginn praktisch unverändert, fiel im weiteren Verlauf jedoch ab.

Sowohl bei therapienaiven als auch vortherapierten Patienten kam es nach Beginn der ART mit d4T zu einem Anstieg des mittleren Hämoglobins. Nach einem Jahr stieg der mittlere Hb um 2,7 g/dl bzw. 1,7 g/dl, die Anämieprävalenz sank von 54 auf 17 Prozent bzw. von 42 auf sechs Prozent.

Bei acht Patienten (je vier Männer und Frauen) wurde die Therapie unter Zidovudin nach Auftreten einer medikamentös induzierten Anämie unterbrochen. Sieben Personen waren therapienaiv. Unter Stavudin gab es keine anämieinduzierten Therapieabbrüche.

MCV

Sowohl unter der Therapie mit Zidovudin [73-76] als auch Stavudin [72, 74, 75, 77, 78] kommt es zur Manifestation einer Makrozytose. Die Ursachen dafür sind unklar. Es wird vermutet, dass Zidovudin und Stavudin durch Wirkung auf die zelluläre DNA-Synthese eine verspätete Zellreifung und Makrozytose bewirken [74] und auch Einfluss auf die Zellteilung ausüben [73]. Zidovudin assoziierte Anämien scheinen mit einer reduzierten Globin-RNA-Synthese verbunden zu sein [79]. Zidovudin inhibiert die Synthese des Hämoglobins und Transkription des Globingens [63]. Ein Verlust von häma-

topoetischen Vorläuferzellen im peripheren Blut [30] und eine Herunterregulierung der Erythropoetinrezeptoren [63] wurden beschrieben.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie beobachteten Richman und Mitarbeiter [66] eine signifikante Steigerung des Erythrozyteneinzelvolumens bereits zwei Wochen nach Beginn einer AZT-Monotherapie. In der 22. Woche betrug die mittlere Steigerung 17,62 fl. Patienten unter Placebo hingegen zeigten keine Makrozytose. In unseren Untersuchungen stieg das mittlere MCV bei therapienaiven Patienten nach sechs Monaten im Vergleich um 21 fl.

Die Forschergruppe um Genné beschrieb unter der Therapie mit Stavudin einen Anstieg des MCV. 28 von 30 Patienten zeigten während der Therapie Werte von >100 fl. Anämien wurden keine beobachtet [77].

Eyer-Silva et al. [78] beobachteten ebenfalls erhöhte MCV-Werte unter der Therapie mit Stavudin. 34 Patienten (22 therapienaiv, zwölf Therapieabbruch nach weniger als sechs Wochen aufgrund AZT-Toxizität) zeigten 24 Wochen nach Therapiebeginn einen signifikanten Anstieg des MCV von $88,6 \pm 4,84$ fl auf $105,51 \pm 7,87$ fl. Bei 81 mit Zidovudin behandelten Patienten wurde ein Abfall des mittleren MCV nach Umstellung auf Stavudin beobachtet. 24 Wochen nach Therapiewechsel auf ein d4T-haltiges Regime fielen die Werte signifikant von $113,70 \pm 9,6$ fl auf $109,18 \pm 8,31$ fl ab [78].

In unserer Studie wurde ebenfalls ein Rückgang des MCV nach Therapieumstellung von Zidovudin auf Stavudin beobachtet. Dieses fiel nach sechs Monaten von $105,5 \pm 11,7$ fl auf $103 \pm 8,9$ fl. Nach Therapieswitch von Stavudin auf Zidovudin hingegen stieg das Erythrozytenvolumen nach einem halben Jahr von $103 \pm 10,3$ fl auf $116,1 \pm 6,6$ fl an. Sowohl bei therapienaiven als auch vortherapierten Patienten war das MCV im Verlauf unter AZT signifikant höher als in der d4T-haltigen Vergleichsgruppe.

Martin et al. [72] beschrieben bei 48 naiven Patienten drei Monate nach Therapiebeginn mit Stavudin einen signifikanten mittleren MCV-Anstieg von 89,5 fl auf 103,4 fl. Bei 43 mit Zidovudin vortherapierten Patienten konnte ein leichter nicht signifikanter

MCV-Anstieg drei Monate nach Umstellung auf d4T von 103,9 fl auf 105,8 fl festgestellt werden [72]. Dies steht im Kontrast zu unseren Ergebnissen und denen von Eyer-Silva et al. [78], welche von einem Abfall des MCV nach Umstellung auf Stavudin berichten.

Bei regelmäßiger Tabletteneinnahme entwickelt sich wenige Wochen nach Therapiebeginn eine Makrozytose. Der Anstieg des MCV kann als indirekter biologischer Marker für die Adhärenz gesehen werden und eignet sich als Parameter für die Compliance [73-76].

Romanelli [73] und Steele [74] sehen Veränderungen des MCV als Möglichkeiten zur Beurteilung der Therapieadhärenz. Adhärente Patienten zeigten häufiger eine Makrozytose als eine Normozytose. Diese trat unter AZT häufiger auf als unter d4T [73].

In einer kleineren Studie mit 25 HIV-positiven Methadon-Patienten beobachteten Wall et al. [76], dass Patienten mit einer beaufsichtigten Zidovudin-Therapie höhere MCV-Werte hatten, als Patienten mit einer gewöhnlichen Betreuung. Dreizehn Patienten erhielten Werktags, als sie zur Methadonabgabe kamen, von einer Krankenschwester die tägliche Zidovudindosis und wurden zu Nebenwirkungen sowie zur Compliance der letzten Tage befragt. Dabei wurden auch übriggebliebenen Tabletten der vorherigen Tage geprüft. Die zweite Gruppe wurde über AZT und seine Nebenwirkungen informiert und konnte monatlich neue Rezepte einlösen. Auch hier erfolgten Befragungen zu Nebenwirkungen und zur Compliance. Patienten mit einer AZT-Gabe unter Aufsicht hatten ein höheres MCV als Patienten ohne intensivierete Versorgung. Die Autoren führen dies auf eine bessere Adhärenz bei regelmäßiger Tabletteneinnahme unter der Betreuung zurück.

Duong et al. [75] zeigten in ihrer Studie, dass Makrozytose signifikant mit dem virologischen Ansprechen unter der Therapie mit Zidovudin oder Stavudin assoziiert war. Sie sehen Makrozytose als einen unabhängigen Faktor für die Effektivität der ART an.

Zur Prüfung der Therapieadhärenz unter der Einnahme von Proteaseinhibitoren oder NNRTI eignet sich das therapeutische Drug Monitoring (TDM) [75, 80-82]. Für NRTI ist das TDM jedoch nicht sinnvoll. Die Plasmaspiegel der inaktiven Prodrugs haben eine geringe Halbwertszeit. Nach intrazellulärer Aufnahme der NRTI erfolgt durch zelluläre Kinasen die Phosphorylierung in aktive Metaboliten (Triphosphate). Die Plasmakonzentrationen der extrazellulären Bestandteile sind aufgrund der geringen Halbwertszeit nur kurze Zeit messbar und daher nur bedingt verwertbar [81, 82].

Bei regelmäßiger Medikamenteneinnahme entwickelt sich unter Zidovudin und Stavudin nach wenigen Wochen eine Makrozytose [66, 72, 78]. Eine insuffiziente Medikamenteneinnahme führt zu einem Anstieg der Viruslast mit der Gefahr einer Resistenzentwicklung [40], gleichzeitig kommt es bei Noncompliance zu einem abfallenden MCV. Das MCV könnte daher als Compliancemarkер genutzt werden.

Patienten mit AZT oder d4T zeigten in unserer Studie bereits vier Wochen nach Therapiebeginn einen signifikanten Anstieg des mittleren korpuskulären Volumens. Nach sechs Monaten erreichten die MCV-Level ein Plateau mit geringen späteren Veränderungen. Patienten unter AZT zeigten höhere MCV-Werte als unter d4T. Diese lagen unter Zidovudin mit ungefähr 110 fl über denen von Stavudin mit circa 105 fl. Das MCV blieb während der Therapie dauerhaft erhöht. Patienten mit Noncompliance und unregelmäßiger Tabletteneinnahme zeigten niedrigere Werte bzw. einen Abfall des mittleren Erythrozyteneinzelvolumens. Nach vollständiger Unterbrechung der Therapie kam es zu einer Normalisierung des MCV. Patienten mit gleichzeitigem Alkoholabusus und chronisch aktiver Hepatitis C zeigten unter der antiretroviralen Therapie noch einmal höhere MCV-Werte.

Zytopenien

Myelosuppressive Medikamente sind häufig der Grund für Zytopenien bei HIV-Infektionen [83, 84]. Neben Chemotherapeutika, TMP-SMX und Ganciclovir ist Zidovudin mit dem Auftreten von Neutropenien assoziiert [83]. Auch in anderen Studien

wurden unter einer Therapie mit AZT ein Abfall der neutrophilen Granulozyten beschrieben [66, 68, 71, 84].

Matsushita und Mitarbeiter [71] beobachteten bei Personen, welche unter Combivir bis sechs Monate nach Therapiebeginn einen Abfall der Neutrophilenzahl zeigten, im weiteren Verlauf bis Monat 18 eine Wiederannäherung an die Baselinewerte.

In einer 2006 erscheinenden Studie, über die Prävalenz von Neutropenien bei 1729 HIV-positiven Frauen, beobachteten Levine et al. [85] im Verlauf von 7,5 Jahren bei 79 Prozent der Patientinnen Werte von $< 2000/\mu\text{l}$. Einen größeren Schutz vor der Entstehung einer Neutropenie boten ART- und HAART-Regime ohne Zidovudin. Die Rückbildung einer Neutropenie war mit der HAART assoziiert, auch in AZT-haltigen Regimen. Die Odds Ratio war in HAART ohne AZT jedoch höher ausgeprägt.

In unserer Studie wurden Leuko- und Neutropenien häufiger unter Zidovudin beobachtet als unter Stavudin. Die absoluten Neutrophilen- als auch Leukozytenzahlen stiegen unter d4T stärker als unter AZT. Besonders vortherapierte Patienten scheinen von einer Therapie mit Stavudin zu profitieren. Die absolute Zellzahl stieg nach d4T-Gabe signifikant an, vor allem wenn sie unmittelbar nach Umstellung von AZT auf d4T erfolgte.

Hyperglykämie

Veränderungen des Glukosemetabolismus wie Hyperglykämie, gestörte Glukosetoleranz, Insulinresistenz oder Diabetes mellitus sind Nebenwirkungen der ART [32-34, 86-92]. Die Inzidenz einer neuentstandenen Hyperglykämie nach Beginn der antiretroviralen Therapie liegt zwischen 1,6 und 15 Prozent [33, 89-91]. Bei Personen, die mit mindestens einem PI behandelt wurden, sogar bei 16 bis 17 Prozent [34, 88]. Vor allem Proteaseinhibitoren sind Risikofaktoren [86-89]. Einige Studien berichten von Stavudin als einen weiteren Aspekt, der mit der Entstehung von Diabetes mellitus [90] und Hyperinsulinämie [91] assoziiert ist.

In unseren Untersuchungen entwickelten 20,6 Prozent (44 von 213) aller Personen nach Beginn der ART eine Hyperglykämie. Die ermittelte Inzidenz liegt somit etwas höher als in genannten Studien. Die Diskrepanz liegt an dem von uns gewählten Serumglukosegrenzwert von ≥ 126 mg/dl, der in den Studien z.T. bei >140 mg/dl oder >200 mg/dl lag. Hebt man den Grenzwert von ≥ 126 mg/dl auf 140 mg/dl an, so entwickelten 24 (11,3 Prozent) von 213 Patienten eine Hyperglykämie. Unterschiede zwischen den Kollektiven wurden nicht beobachtet.

Hepatotoxizität

Die Inzidenz einer toxischen Leberschädigung unter der antiretroviralen Therapie liegt zwischen 31 und 63 Prozent [93-95]. Schwere Leberschädigungen (Grad 3 und 4) wurden bei 6,1 bis 17,8 Prozent aller Patienten [93-99] beobachtet. Unsere Ergebnisse liegen innerhalb dieser Spannweite. 61 Prozent aller Patienten entwickelten unter der ART einen Anstieg der Leberenzyme; 6,5 Prozent eine schwere Hepatotoxizität.

In einer Studie mit 132 Patienten untersuchten Verucchi und Mitarbeiter [93] Veränderungen der Leberenzyme unter der Dualtherapie mit Stavudin oder Zidovudin in Kombination mit Lamivudin bzw. Didanosin. Während des zweijährigen Beobachtungszeitraums entwickelten über die Hälfte der Patienten erhöhte Leberenzymwerte. 52,3 Prozent hatten Werte die 1,25fach über der Norm lagen, 6,1 Prozent entwickelten eine schwere Hepatotoxizität (>5 fach des Normwertes). Dabei zeigten Personen, die mit d4T behandelt wurden signifikant häufiger erhöhte Transaminasen als die mit AZT therapierten. Patienten mit gleichzeitiger HCV-Koinfektion hatten häufiger toxische Leberschäden als HCV-negative [93].

Weitere Studien sehen eine Hepatitis C Koinfektion ebenfalls als Risikofaktor für eine toxische Leberschädigung [94-98, 100, 101]. Bonfanti et al. [101] berichten über erhöhte Leberwerte bei einer Koinfektion mit Hepatitis C. Bei einer HBV-Infektion war das Risiko tendenziell, jedoch nicht signifikant, erhöht. Stavudin war kein Risikofaktor.

Gisolf und Mitarbeiter [99] untersuchten 208 Patienten, die mit Ritonavir und Saquinavir sowie zusätzlich mit oder ohne Stavudin behandelt wurden, auf erhöhte Transaminasen. Neben HBV war auch Stavudin ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Grad 3-4 Schädigung.

Savès [96] und den Brinker [98] berichten ebenfalls über Hepatitis B als Risikofaktor einer schweren Hepatotoxizität. Die Behandlung mit Stavudin unterschied sich jedoch nicht von der Therapie mit anderen NRTI.

In unseren Untersuchungen zeigten Hepatitis C positive Patienten signifikant häufiger erhöhte Transaminasen und schwere Lebertoxizitäten als HCV-negative. Hepatitis B positive Personen unterschieden sich nicht von HBV-negativen. Ein Vergleich der beiden NRTI Zidovudin und Stavudin zeigte eine signifikante Zunahme der Hepatotoxizität nach Therapiebeginn mit d4T. Ein Unterschied der Inzidenz einer schweren Hepatotoxizität zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

Insgesamt zeigten 50,7 Prozent aller Patienten unter einer antiretroviralen Therapie mit Zidovudin und 80,8 Prozent aller Personen mit Stavudin im Therapieverlauf Transaminasen, die das 1,25fache des Normwertes bzw. des Baselinewertes (bei bereits initial erhöhten Leberenzymen) überstiegen. Schwere Hepatotoxizitäten ($>5x$ ULN bzw. BL) wurden bei 4,3 Prozent bzw. elf Prozent der Patienten beobachtet. Noch deutlicher fiel die Hepatotoxizität bei zusätzlicher Koinfektion mit HCV aus. Erhöhte Transaminasen zeigten 85,1 Prozent; mehr als ein Fünftel (21,3 Prozent) sogar Werte die das Fünffache des Normwertes bzw. der Baseline überstiegen.

Lipodystrophie und Lipoatrophie

Nach Einführung der Proteaseinhibitoren traten bei Patienten, die mit Proteasehemmern therapiert wurden, gehäuft Veränderungen in der Verteilung des Fettgewebes (Lipodystrophie) auf. An den Extremitäten und im Gesicht beobachtete man eine Abnahme; am Abdomen, im Nacken sowie an den Mammae eine Zunahme des Fettgewebes [32-34, 102]. Auch bei Patienten, die keine Proteaseinhibitoren enthielten und nur mit

Nukleosidanaloga behandelt wurden, wurden ähnliche Veränderungen beschrieben [21, 22, 52, 53]. Das Risiko unter der antiretroviralen Therapie eine Lipodystrophie zu entwickeln ist bei Frauen, älteren Patienten und langer ART-Dauer erhöht [21, 22, 102, 103].

Die genaue Pathogenese der Lipodystrophie ist unklar. Medikamenteninduzierte mitochondriale Toxizität/Dysfunktion wird als eine mögliche Ursache für die Entwicklung einer LD durch NRTI angesehen [31, 104]. Die Hemmung der Polymerase γ durch NRTI bewirkt eine Depletion der mtDNA und der von ihr kodierten mitochondrialen Enzyme. Dies führt zu einer mitochondrialen Dysfunktion und begünstigt auch die Ausbildung einer Laktatazidose [29, 31].

Unter NRTI wurde ein Rückgang der mtDNA und eine Zunahme der Mitochondrienmasse in Adipozyten beobachtet, unter Stavudin stärker als unter Zidovudin [105]. Nach Absetzen der NRTI scheint die mitochondriale Toxizität teilweise reversibel zu sein [27, 29]. Nach Therapieumstellung von Stavudin auf Zidovudin oder Abacavir wurde ein Wiederanstieg der mtDNA und Rückgang der Adipozytenapoptose beschrieben [106, 107].

Es gibt Vermutungen, dass die unterschiedliche Körperfettverteilung unter der ART durch eine autonome Dysbalance verursacht wird. Antiretrovirale Therapeutika wurden im Liquor nachgewiesen. Selektive Schäden im zentralen Nervensystem (ZNS) beeinflussen die autonomen Bahnen, welche das subkutane und viszerale Fettgewebe innervieren. Ein Überwiegen des Sympathikus bewirkt ein Verlust des subkutanen, ein Überwiegen des Parasympathikus eine Akkumulation des intraabdominalen weißen Fettgewebes [108].

Carr et al. [32] beschrieben 1998 erstmalig das Syndrom der peripheren Lipodystrophie. Patienten, die mit Proteaseinhibitoren behandelt wurden, zeigten im Verlauf eine geringere Gesamtkörperfettmasse sowie höhere Gesamtcholesterin- und Triglyceridwerte. Ein Fettverlust wurde im Median nach zehn Monaten in allen Körperregionen außer dem Abdomen beobachtet. Personen, die ohne Proteasehemmer therapiert wurden, hat-

ten einen vergleichbaren Körperbau wie Gesunde. 64 Prozent der Patienten mit PI und drei Prozent ohne PI entwickelten nach knapp 14 Monaten eine Lipodystrophie.

Neben Proteasehemmern [20, 32-34, 102] scheint besonders Stavudin ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Lipodystrophie zu sein [21, 22, 34, 103, 109-111]. Ein Vergleich von Tenofovir und Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz [112] zeigte nach 144 Wochen ein signifikant häufigeres Vorkommen einer LD unter d4T.

Van der Valk et al. beschrieben eine höhere LD-Prävalenz bei Patienten, die neben Ritonavir und Saquinavir zusätzlich mit Stavudin behandelt wurden, als bei denen, die nur mit RTV und SQV therapiert wurden [113].

In einer Studie mit 115 Patienten fanden Bogner und Mitarbeiter [114] unter der HAART eine Lipodystrophieprävalenz von 48,7 Prozent. Dabei bestand kein Unterschied zwischen Personen, die mit Stavudin oder mit Zidovudin behandelt wurden. Auch Domingo et al. [115] beobachteten in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden NRTI.

In unserer Untersuchung traten unter der Therapie mit Stavudin häufiger Veränderungen in der Verteilung des Körperfettes auf als unter Zidovudin. Unter Stavudin entwickelten 42 Prozent der therapienaiven (5/12) und 30 Prozent der vortheraipierten (18/61) Patienten eine Lipodystrophie, acht Prozent (5/61) eine isolierte Lipoatrophie. Unter der Therapie mit Zidovudin wurden drei Fälle einer Lipodystrophie beobachtet (drei Prozent). Zwei Patienten unter Stavudin und eine Person unter Zidovudin entwickelten eine LD, ohne dass sie mit Proteasehemmern therapiert wurden waren.

Patienten, die mit Stavudin behandelt wurden, erhielten in dieser Studie häufiger Proteaseinhibitoren bereits als Initialtherapie. Proteaseinhibitoren sind nachgewiesene Risikofaktoren für die Entwicklung von eines Lipodystrophiesyndroms/LD [20, 32-34, 102]. Das Risiko steigt bei gleichzeitiger Kombination mit Stavudin weiter an [113]. Zwar erhielten auch Patienten mit Zidovudin Proteasehemmer, jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt, da einige der therapienaiven Patienten mit AZT die antiretrovirale

Therapie bereits vor der HAART-Ära mit Mono- oder Dualtherapien begannen, die dann im Verlauf modifiziert wurden. Die Diagnose Lipodystrophie wurde durch den behandelnden Arzt nach der Klinik und nach Selbstbeobachtung durch Angaben der Patienten gestellt.

Hyperlipoproteinämie

Eine weitere Nebenwirkung unter der Therapie mit antiretroviralen Medikamenten sind Veränderungen des Fetthaushaltes wie Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie, insbesondere wenn Proteaseinhibitoren verwendet werden [32, 33, 35].

Carr et al. [32] beschrieben signifikant erhöhte Triglycerid- und Gesamtcholesterinwerte bei Patienten, die mit mindestens einem Proteasehemmer behandelt wurden, im Vergleich zu PI-naiven oder gesunden Patienten.

Die Arbeitsgruppe um Tsiodras [33] untersuchte in einer 5-Jahreskohortenstudie mit 221 Patienten die prä- und post-PI neuauftretenden Hyperglykämien, Hypertriglyceridämien und Hypercholesterinämien. Diese wurden in beiden Gruppen beobachtet. Die Inzidenz war bei Patienten nach Beginn der ART mit einem Proteaseinhibitor jedoch größer als in der Prä-PI-Ära.

In einer prospektiven Studie von Kumar et al. [116] wurden die Nüchternlipidprofile von 258 therapienaiven Patienten untersucht. 48 Wochen nach Therapiebeginn zeigten Patienten, die mit AZT/3TC/NFV und d4T/3TC/NFV behandelt wurden, signifikant höhere Cholesterinwerte als in der PI-freien Vergleichsgruppe (AZT/3TC/ABC). Zusätzlich waren signifikant höhere Triglyceridwerte im d4T-Arm zu beobachten. Bei den virologischen und immunologischen Veränderungen bestanden keine Unterschiede innerhalb der verschiedenen Gruppen.

In der Novavir-Studie [117] wurden von AZT-vortheraipierten PI- und d4T-naiven Patienten ein Teil der Patienten auf d4T/3TC/IDV umgestellt, der andere mit

AZT/3TC/IDV therapiert. Im Verlauf zeigten sich keine messbaren Unterschiede in der virologischen Effektivität. Unter Stavudin gab es jedoch die Tendenz zu Grad 3-4 Hypertriglyceridämien, wobei anzumerken ist, dass die Werte keine Nüchternprofile waren.

In der Kombination Zidovudin bzw. Stavudin mit Lamivudin und Indinavir konnten in einer Studie mit 150 Probanden [115] keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Störungen des Fetthaushaltes festgestellt werden. Hypertriglyceridämien traten in beiden Gruppen zu 34,7 Prozent auf, tendenziell wurden im d4T-Arm häufiger Hypercholesterinämien beobachtet (11,3 bzw. 22,7 Prozent), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Höhere Lipidwerte wurden auch bei PI-sparenden Regimen, die Stavudin enthielten, beschrieben. Gallant und Kollegen [112] untersuchten die virologische Effektivität von Tenofovir DF und Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz. Beide Regime zeigten nach 144 Wochen vergleichbare Ergebnisse, jedoch waren die Lipide (Triglyceride, Gesamt-, LDL und HDL-Cholesterin) unter der Therapie mit d4T signifikant erhöht.

In einer Studie mit 135 Patienten, die eine initiale NRTI-Kombination aus Zidovudin oder Stavudin und den NNRTI Efavirenz oder Nevirapin erhielten, beobachteten Matthews et al. jedoch keine signifikanten Veränderungen der Triglycerid- und Cholesterinwerte [118].

In unserem Patientenkollektiv traten Hypertriglyceridämien und Hypercholesterinämien in Stavudin-haltigen Kombinationen (78,1 bzw. 60,3 Prozent) signifikant häufiger auf als in Zidovudin-basierten Therapien (60 bzw. 32,1 Prozent). Die mittleren Triglycerid- und Cholesterinwerte waren unter d4T tendenziell höher als unter AZT. Nach einem Therapieswitch von AZT auf d4T stiegen die Parameter im Verlauf an und blieben signifikant über denen vor der Therapieumstellung.

Die Geschlechter- und Altersverteilung war in unserer Studie in den Zidovudin- und Stavudin-haltigen Patientenkollektiven gleich. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Therapiedauer bis zum Abbruch der Therapie. Die ART-Zusammensetzung der Kollektive unterschied sich nicht voneinander.

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war die fehlende Virussuppression bzw. ein Wiederanstieg der Viruslast sowohl unter Zidovudin als auch unter Stavudin.

Naive Patienten unter Stavudin hatten schlechtere immunologische und virologische Ausgangswerte. Die Baseline CD4-Zellzahl war deutlich erniedrigt, die Viruslast war im Vergleich zum Zidovudin-Kollektiv erhöht. Die Aussagekraft bei therapienaiven Patienten, die mit Stavudin behandelt wurden, ist aufgrund des kleinen Patientenkollektivs eingeschränkt.

Die Vergleiche der absoluten Mittelwerte der verschiedenen Laborparameter unterlagen z.T. großen individuellen Schwankungen. Diese machten sich insbesondere bei abnehmenden Patientenzahlen im späteren Therapieverlauf bemerkbar. Weitere Langzeituntersuchen mit größeren Patientenkollektiven sind daher notwendig.

6 Zusammenfassung

Die NRTI Zidovudin und Stavudin werden erfolgreich in der antiretroviralen Therapie eingesetzt. Sie unterschieden sich nicht in ihrer antiretroviralen Wirksamkeit oder Einnahmedauer, jedoch in ihrem Nebenwirkungsprofil.

Unter Zidovudin traten gehäuft hämatologische Nebenwirkungen auf. Anämien und Neutropenien wurden unter Zidovudin häufiger beobachtet als unter Stavudin.

Unter AZT kam es nach Therapiebeginn zu einem Abfall des Hämoglobins und einer Zunahme der Anämieprävalenz. Im weiteren Therapieverlauf stieg der Hb, die Anämien nahmen ab. Unter Stavudin wurde bereits unmittelbar nach Therapiebeginn zu einem Anstieg des Hämoglobins beobachtet.

Nach Beginn einer antiretroviralen Therapie kam es zu einem signifikanten Anstieg des MCV. Dieses erreichte nach sechs Monaten ein Plateau und blieb unter der Therapie dauerhaft erhöht. Das MCV lag unter Zidovudin über dem von Stavudin. Patienten mit Noncompliance zeigten eine anhaltende Normozytose bzw. eine Normalisierung des MCV, falls nach Beginn der ART eine Makrozytose bestand.

Die Gabe von Stavudin kann die hämatotoxische Wirkung von Zidovudin zum Teil kompensieren. Nach Therapieumstellung von AZT auf d4T kam es zu einem Anstieg der absoluten Leukozyten, der neutrophilen Granulozyten und des Hämoglobins.

Metabolische Nebenwirkungen wie Hyperlipoproteinämien und Hepatotoxizität traten unter Stavudin häufiger auf als unter Zidovudin. Triglyceride, Cholesterin und Transaminasen blieben nach Umstellung von d4T auf AZT auf ähnlichem Niveau, während nach einem Wechsel von Zidovudin auf Stavudin eine Zunahme dieser Parameter zu verzeichnen war. Lipodystrophie wurde unter der Therapie mit Proteasehemmern und unter NRTI beobachtet. Unter Stavudin traten Veränderungen der Körperfettverteilung häufiger auf als unter Zidovudin.

Stavudin sollte nicht als Firstline-Therapie eingesetzt werden, als Secondline nach Therapieversagen abhängig von einer Resistenztestung oder nach Auftreten von Anämien oder Zytopenien unter anderen NRTI.

7 Literaturangaben

1. *Die AIDS-Epidemie. Statusbericht: Dezember 2006.* <http://www.unaids.org>
2. Robert Koch Institut, *Epidemiologisches Bulletin* 24.November 2006/Nr. 47 *Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health.* 2006. <http://www.rki.de>
3. Gürtler, L., *Retroviren*, in *Medizinische Virologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder*, Doerr H.W., Gerlich W.H. (Hrsg.), 1.Auflage 2002, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. S. 181-190.
4. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.* 259. Auflage 2002, Berlin, New York: Walter de Gruyter.
5. HIV-Arbeitskreis Südwest, *HIV und AIDS Ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene.* 5.Auflage 2003: Springer Verlag. S. 4-5.
6. Fätkenheuer, G., Salzberger B., Diehl V., *HIV-Infektion und AIDS*, in *Innere Medizin*, Classen M., Diehl V., Kochsiek K. (Hrsg), 2004, Urban & Fischer Verlag: München, Jena. S. 836-843.
7. HIV-Arbeitskreis Südwest, *HIV und AIDS Ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene.* 5.Auflage 2003: Springer Verlag. S. 8-9.
8. HIV-Arbeitskreis Südwest, *HIV und AIDS Ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene.* 5.Auflage 2003: Springer Verlag. S. 14-15.
9. Simmons, R., Siliciano R.F., *Can antiretroviral therapy ever be stopped? An update.* *AIDS Read*, 2004. 14(8): 435-8, 441-2.
10. Mocroft, A., et al., *Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1.* *EuroSIDA Study Group.* *Lancet*, 1998. 352(9142): 1725-30.
11. Palella, F.J., Jr., et al., *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection.* *HIV Outpatient Study Investigators.* *N Engl J Med*, 1998. 338(13): 853-60.
12. Murphy, E.L., et al., *Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease.* *Ann Intern Med*, 2001. 135(1): 17-26.
13. Hogg, R.S., et al., *Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens.* *Cmaj*, 1999. 160(5): 659-65.

14. Gulick, R.M., et al., *Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine*. *Aids*, 2003. 17(16): 2345-9.
15. Shafer, R.W., et al., *Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection*. *N Engl J Med*, 2003. 349(24): 2304-15.
16. BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Writing Committee, *British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy*. *HIV Medicine*, 2003. 4(Suppl 1): 1-41.
17. Department of Health and Human Services (DHHS), *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents October 10, 2006*. 2006.
18. Robert Koch Institut, *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Teilaktualisierung, Stand Juni 2005)*. 2005.
19. Havlir, D.V., *Strategic approaches to antiretroviral treatment*. *Top HIV Med*, 2003. 11(4): 145-9.
20. Powderly, W.G., *Long-term exposure to lifelong therapies*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 29 Suppl 1: S28-40.
21. Carr, A., et al., *A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome*. *Aids*, 2000. 14(3): F25-32.
22. Saint-Marc, T., et al., *A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy*. *Aids*, 1999. 13(13): 1659-67.
23. Sherer, R., *HIV, HAART, and hyperlipidemia: balancing the effects*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003. 34 Suppl 2: S123-9.
24. John, M., et al., *Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy*. *Aids*, 2001. 15(6): 717-23.
25. Arenas-Pinto, A., et al., *Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases*. *Sex Transm Infect*, 2003. 79(4): 340-3.
26. Kakuda, T.N., *Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity*. *Clin Ther*, 2000. 22(6): 685-708.
27. Côté, H.C., et al., *Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients*. *N Engl J Med*, 2002. 346(11): 811-20.

28. Walker, U.A., *Update on mitochondrial toxicity: where are we now?* J HIV Ther, 2003. 8(2): 32-5.
29. Cossarizza, A., Moyle G., *Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria.* Aids, 2004. 18(2): 137-51.
30. Brinkman, K., et al., *Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway.* Aids, 1998. 12(14): 1735-44.
31. Lewis, W., Day B.J., Copeland W.C., *Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective.* Nat Rev Drug Discov, 2003. 2(10): 812-22.
32. Carr, A., et al., *A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors.* Aids, 1998. 12(7): F51-8.
33. Tsiodras, S., et al., *Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study.* Arch Intern Med, 2000. 160(13): 2050-6.
34. Savès, M., et al., *Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy.* Clin Infect Dis, 2002. 34(10): 1396-405.
35. Calza, L., Manfredi R., Chiodo F., *Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management.* Int J Antimicrob Agents, 2003. 22(2): 89-99.
36. Stein, J.H., et al., *Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction.* Circulation, 2001. 104(3): 257-62.
37. Friis-Moller, N., et al., *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction.* N Engl J Med, 2003. 349(21): 1993-2003.
38. Sklar, P., Masur H., *HIV infection and cardiovascular disease-is there really a link?* N Engl J Med, 2003. 349(21): 2065-7.
39. Forth, W., Henschler D., Rummel W., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 5. Auflage 2001: Urban Fischer Verlag. 895-902.
40. Gathe, J., Jr., *Adherence and potency with antiretroviral therapy: a combination for success.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. 34 Suppl 2: S118-22.
41. Kantor, R., et al., *Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy.* Aids, 2004. 18(11): 1503-11.

42. Egger, M., et al., *Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies*. Lancet, 2002. 360(9327): 119-29.
43. Hogg, R.S., et al., *Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy*. Jama, 2001. 286(20): 2568-77.
44. Jensen-Fangel, S., et al., *Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population*. Aids, 2004. 18(1): 89-97.
45. Mellors, J.W., et al., *Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion*. Ann Intern Med, 1995. 122(8): 573-9.
46. Niu, M.T., et al., *Zidovudine treatment in patients with primary (acute) human immunodeficiency virus type 1 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. DATRI 002 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. J Infect Dis, 1998. 178(1): 80-91.
47. Kinloch-De Loes, S., et al., *A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med, 1995. 333(7): 408-13.
48. Lindbäck, S., et al., *Long-term prognosis following zidovudine monotherapy in primary human immunodeficiency virus type 1 infection*. J Infect Dis, 1999. 179(6): 1549-52.
49. Clements, M., et al., *Estimating the effect of antiretroviral treatment during HIV seroconversion: impact of confounding in observational data*. HIV Med, 2003. 4(4): 332-7.
50. GlaxoSmithKline, *Prescribing Information Retrovir®*. 2003.
51. Bristol-Myers Squibb Company, *Prescribing Information Zerit®*. 2004.
52. Madge, S., et al., *Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors*. Aids, 1999. 13(6): 735-7.
53. García-Benayas, T., et al., *Lipodystrophy body-shape changes in a patient undergoing zidovudine monotherapy*. Aids, 2002. 16(7): 1087-9.
54. Squires, K.E., et al., *A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I)*. Aids, 2000. 14(11): 1591-600.

55. Eron, J.J., Jr., et al., *A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II)*. *Aids*, 2000. 14(11): 1601-10.
56. Gathe, J., Jr., et al., *Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 31(4): 399-403.
57. French, M., et al., *Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study*. *HIV Clin Trials*, 2002. 3(3): 177-85.
58. Spruance, S.L., et al., *Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. Bristol-Myers Squibb Stavudine/019 Study Group*. *Ann Intern Med*, 1997. 126(5): 355-63.
59. Spivak, J.L., *The blood in systemic disorders*. *Lancet* 2000. 355(9216): 1707-12.
60. Levine, A.M., et al., *Prevalence and correlates of anemia in a large cohort of HIV-infected women: Women's Interagency HIV Study*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 26(1): 28-35.
61. Semba, R.D., Gray G.E., *Pathogenesis of anemia during human immunodeficiency virus infection*. *J Investig Med*, 2001. 49(3): 225-39.
62. Sullivan, P.S., et al., *Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project*. *Blood*, 1998. 91(1): 301-8.
63. Moyle, G., *Anaemia in persons with HIV infection: prognostic marker and contributor to morbidity*. *AIDS Rev*, 2002. 4(1): 13-20.
64. Moore, R.D., Keruly J.C., Chaisson R.E., *Anemia and survival in HIV infection*. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998. 19(1): 29-33.
65. Mocroft, A., et al., *Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group*. *Aids*, 1999. 13(8): 943-50.
66. Richman, D.D., et al., *The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial*. *N Engl J Med*, 1987. 317(4): 192-7.
67. Koduri, P.R., Parekh S., *Zidovudine-related anemia with reticulocytosis*. *Ann Hematol*, 2003. 82(3): 184-5.

68. Moyle, G., et al., *Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies*. Clin Ther, 2004. 26(1): 92-7.
69. Semba, R.D., Shah N., Vlahov D., *Improvement of anemia among HIV-infected injection drug users receiving highly active antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001. 26(4): 315-9.
70. Moore, R.D., Forney D., *Anemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. 29(1): 54-7.
71. Matsushita, S., et al., *Spontaneous recovery of hemoglobin and neutrophil levels in Japanese patients on a long-term Combivir containing regimen*. J Clin Virol, 2005. 33(3): 188-93.
72. Martin, G.J., et al., *Stavudine-induced macrocytosis during therapy for human immunodeficiency virus infection*. Clin Infect Dis, 1999. 29(2): 459-60.
73. Romanelli, F., Empey K., Pomeroy C., *Macrocytosis as an indicator of medication (zidovudine) adherence in patients with HIV infection*. AIDS Patient Care STDS, 2002. 16(9): 405-11.
74. Steele, R.H., et al., *Mean cell volume (MCV) changes in HIV-positive patients taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs): a surrogate marker for adherence*. Int J STD AIDS, 2002. 13(11): 748-54.
75. Duong, M., et al., *Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response*. Clin Infect Dis, 2001. 33(3): 386-92.
76. Wall, T.L., et al., *Adherence to zidovudine (AZT) among HIV-infected methadone patients: a pilot study of supervised therapy and dispensing compared to usual care*. Drug Alcohol Depend, 1995. 37(3): 261-9.
77. Genné, D., et al., *Causes of macrocytosis in HIV-infected patients not treated with zidovudine*. Swiss HIV Cohort Study. J Infect, 2000. 40(2): 160-3.
78. Eyer-Silva, W.A., et al., *Macrocytosis in patients on stavudine*. Scand J Infect Dis, 2001. 33(3): 239-40.
79. Moyle, G., *Toxicity of antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues: is mitochondrial toxicity the only mechanism?* Drug Saf, 2000. 23(6): 467-81.
80. Hugen, P.W., et al., *Therapeutic drug monitoring of HIV-protease inhibitors to assess noncompliance*. Ther Drug Monit, 2002. 24(5): 579-87.

81. Gerber, J.G., Acosta E.P., *Therapeutic drug monitoring in the treatment of HIV-infection*. J Clin Virol, 2003. 27(2): 117-28.
82. Donnerer, J., et al., *Therapeutic drug monitoring of the HIV/AIDS drugs abacavir, zidovudine, efavirenz, nevirapine, indinavir, lopinavir, and nelfinavir*. Pharmacology, 2003. 69(4): 197-204.
83. Meynard, J.L., et al., *Frequency and risk factors of infectious complications in neutropenic patients infected with HIV*. Aids, 1997. 11(8): 995-8.
84. Moore, D.A., et al., *Etiology and natural history of neutropenia in human immunodeficiency virus disease: a prospective study*. Clin Infect Dis, 2001. 32(3): 469-75.
85. Levine, A.M., et al., *Neutropenia in human immunodeficiency virus infection: data from the women's interagency HIV study*. Arch Intern Med, 2006. 166(4): 405-10.
86. Jain, R.G., et al., *Metabolic complications associated with antiretroviral therapy*. Antiviral Res, 2001. 51(3): 151-77.
87. Carr, A., *Cardiovascular risk factors in HIV-infected patients*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. 34 Suppl 1: S73-8.
88. Carr, A., et al., *Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study*. Lancet, 1999. 353(9170): 2093-9.
89. Mehta, S.H., et al., *The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. 33(5): 577-84.
90. Brambilla, A.M., et al., *Stavudine or indinavir-containing regimens are associated with an increased risk of diabetes mellitus in HIV-infected individuals*. Aids, 2003. 17(13): 1993-5.
91. Brown, T.T., et al., *Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study*. Aids, 2005. 19(13): 1375-83.
92. Boulassel, M.R., et al., *Gender and long-term metabolic toxicities from antiretroviral therapy in HIV-1 infected persons*. J Med Virol, 2006. 78(9): 1158-63.
93. Verucchi, G., et al., *Incidence of liver toxicity in HIV-infected patients receiving isolated dual nucleoside analogue antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. 33(4): 546-8.

94. Núñez, M., et al., *Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001. 27(5): 426-31.
95. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections*. Hepatology, 2002. 35(1): 182-9.
96. Savès, M., et al., *Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. Groupe d'Epidémiologie Clinique de Sida en Aquitaine (GECSA)*. Aids, 1999. 13(17): F115-21.
97. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection*. Jama, 2000. 283(1): 74-80.
98. den Brinker, M., et al., *Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection*. Aids, 2000. 14(18): 2895-902.
99. Gisolf, E.H., et al., *Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. Prometheus Study Group*. Clin Infect Dis, 2000. 31(5): 1234-9.
100. Rodríguez-Rosado, R., García-Samaniego J., Soriano V., *Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy*. Aids, 1998. 12(10): 1256.
101. Bonfanti, P., et al., *Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001. 27(3): 316-8.
102. Martinez, E., et al., *Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study*. Lancet, 2001. 357(9256): 592-8.
103. Galli, M., et al., *Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipoICoNa Study*. Arch Intern Med, 2002. 162(22): 2621-8.
104. Brinkman, K., et al., *Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy*. Lancet, 1999. 354(9184): 1112-5.
105. Nolan, D., et al., *Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy*. Aids, 2003. 17(9): 1329-38.
106. Cherry, C.L., et al., *Increased adipocyte apoptosis in lipodystrophy improves within 48 weeks of switching patient therapy from Stavudine to abacavir or zidovudine*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. 38(3): 263-7.

107. McComsey, G.A., et al., *Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine.* *Aids*, 2005. 19(1): 15-23.
108. Fliers, E., et al., *HIV-associated adipose redistribution syndrome as a selective autonomic neuropathy.* *Lancet*, 2003. 362(9397): 1758-60.
109. Mallal, S.A., et al., *Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection.* *Aids*, 2000. 14(10): 1309-16.
110. Joly, V., et al., *Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial.* *Aids*, 2002. 16(18): 2447-54.
111. Amin, J., et al., *Combined analysis of two-year follow-up from two open-label randomized trials comparing efficacy of three nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbones for previously untreated HIV-1 infection: OzCombo 1 and 2.* *HIV Clin Trials*, 2003. 4(4): 252-61.
112. Gallant, J.E., et al., *Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial.* *Jama*, 2004. 292(2): 191-201.
113. van der Valk, M., et al., *Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection.* *Aids*, 2001. 15(7): 847-55.
114. Bogner, J.R., et al., *Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy.* *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 27(3): 237-44.
115. Domingo, P., et al., *Fat distribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on first combination antiretroviral therapy including stavudine or zidovudine: role of physical activity as a protective factor.* *Antivir Ther*, 2003. 8(3): 223-31.
116. Kumar, P., et al. *Prospective Study of Hyperlipidemia in ART-Naïve Subjects Taking Combivir/Abacavir (COM/ABC), COM/Nelfinavir (NFV), or Stavudine (d4T)/Lamivudine (3TC)/NFV (ESS40002).* in *9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002.* 2002.
117. Joly, V., et al., *Efficacy of zidovudine compared to stavudine, both in combination with lamivudine and indinavir, in human immunodeficiency virus-infected nucleoside-experienced patients with no prior exposure to lamivudine, stavudine, or protease inhibitors (novavir trial).* *Antimicrob Agents Chemother*, 2002. 46(6): 1906-13.

118. Matthews, G.V., et al., *Absence of association between individual thymidine analogues or nonnucleoside analogues and lipid abnormalities in HIV-1-infected persons on initial therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2000. 24(4): 310-5.

Danksagung

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

Herrn Priv.-Doz. Dr. Langmann für die Unterstützung beim Erstellen der Arbeit in Rat und Kritik, sowie Tipps zur Datensammlung.

Herrn Prof. Dr. Rethwilm für die Übernahme des Zweitgutachtens. Herrn Spahn für Informationen zu den notwendigen statistischen Tests. Herrn Dr. Benesic für Hilfe bei der Erstellung der ersten Berechnungen unter Excel.

Meinen Eltern für die Ermöglichung des Studiums an der Universität Würzburg und deren Unterstützung zu jedem Zeitpunkt dieser Jahre.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: René Lorenz
Geburtstag und -ort: 09.03.1979 in Magdeburg

Schulbildung

08/1985-07/1991 August-Bebel-Oberschule Magdeburg
08/1991-10/1993 Johann-Gottfried-Herder-Gymnasium Magdeburg
10/1993-07/1995 Athenaeum Stade
08/1995-07/1998 Halepaghen-Schule Buxtehude

Grundwehrdienst

07/1998-04/1999 Sanitätsregiment 1 Hildesheim und
1./Stabs- und Fernmeldebataillon Rotenburg/Wümme

Zwischenphase

06/1999-03/2000 Kollien Personalservice Buxtehude

Hochschulbildung

04/2000-11/2006 Studium der Medizin an der Bay. Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
10/2005-02/2006 PJ-Tertial Neurologie Universitätsklinikum Würzburg
02-05/2006 PJ-Tertial Chirurgie Universitätsklinikum Würzburg
05-09/2006 PJ-Tertial Innere Medizin Universitätsklinikum Würzburg

Berufsausbildung

Seit 01/2007 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik I, Leopoldina
Krankenhaus Schweinfurt

Schweinfurt, den 10.09.2007

René Lorenz