

Aus der medizinischen Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med Wilms

**Die Bedeutung der Proteasehemmer-Plasmakonzentration für das
Lipodystrophiesyndrom bei Patienten mit HIV-Infektion unter HAART**

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

vorgelegt von
Katrin Heist
aus
München

München, Dezember 2003

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Klinker

Korreferent: Prof. Dr. K.H. Graefe

Dekan: Prof. Dr. med. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2004

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	HIV und AIDS	1
1.1.1	Das Human Immunodeficiency Virus (HIV)	1
1.1.2	Die HIV-Erkrankung und das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)	2
1.1.3	Epidemiologie.....	2
1.2	Therapie der HIV-Infektion	3
1.2.1	Antiretrovirale Substanzen	3
1.2.2	Unerwünschte Wirkungen	5
1.2.3	Interaktionen.....	8
1.2.4	Therapieadhärenz.....	9
1.2.5	Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM).....	10
1.3	HIV-assoziiertes Lipodystrophiesyndrom.....	12
1.4	Zielsetzung dieser Arbeit	19
2	ABKÜRZUNGEN.....	21
3	PATIENTENKOLLEKTIV	23
3.1	Einschlusskriterien	23
3.2	Ausschlusskriterien	23
3.3	Körperliche und laborchemische Untersuchung der Patienten.....	24
3.4	Beobachtungszeitraum.....	25
4	METHODE	26
4.1	Einteilung der HIV-assoziierten Fettverteilungsstörung.....	26

4.2	Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie und Hyperglykämie	26
4.3	Body Mass Index.....	26
4.4	Kardiovaskuläre Komplikationen	26
4.5	Messung von PI-Plasmakonzentrationen	27
4.6	Statistik.....	29
5	ERGEBNISSE.....	30
5.1	Patientenkollektiv	30
5.2	Veränderungen der Lipid- und Glukosewerte unter PI-Therapie	33
5.2.1	Patientenkollektiv	34
5.2.2	Patienten mit Hyperlipidämie.....	36
5.2.3	Patienten mit Hyperglykämie	38
5.3	PI-Plasmakonzentrationen	38
5.3.1	Allgemeiner Zusammenhang mit Lipid- und Glukosewerten.....	40
5.3.2	Patienten mit Hyperlipidämie vor PI-Therapie	45
5.3.2.1	Patienten mit Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie	45
5.3.2.2	Patienten mit Hypertriglyzeridämie.....	45
5.3.2.3	Patienten mit Hypercholesterinämie.....	46
5.3.3	Patienten mit Hyperlipidämie während PI-Therapie.....	47
5.3.3.1	Patienten mit Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie	48
5.3.3.2	Patienten mit Hypertriglyzeridämie.....	51
5.3.3.3	Patienten mit Hypercholesterinämie.....	54
5.3.4	Patienten mit Hyperlipidämie während, aber nicht vor PI-Therapiebeginn	57
5.3.4.1	Patienten mit Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie	57
5.3.4.2	Patienten mit Hypertriglyzeridämie.....	58
5.3.4.3	Patienten mit Hypercholesterinämie.....	58
5.3.5	Patienten mit Hyperglykämie während PI-Therapie	59
5.3.6	Patienten mit Fettverteilungsstörung.....	59

5.4	Kardiovaskuläre Komplikationen	63
5.5	Therapie mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.....	65
5.5.1	Patienten mit Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie	66
5.5.2	Patienten mit Hypertriglyzeridämie.....	67
5.5.3	Patienten mit Hypercholesterinämie.....	67
5.5.4	Patienten mit Fettverteilungsstörung	68
6	DISKUSSION	70
6.1	Der Einfluss von Proteaseinhibitoren und deren Plasmakonzentrationen auf die Entstehung des HIV-assoziierten Lipodystrophiesyndroms	71
6.1.1	Hyperlipidämie	71
6.1.1.1	Hyperlipidämie vor PI-Therapie.....	71
6.1.1.2	Hyperlipidämie während PI-Therapie	72
6.1.1.3	PI-Plasmakonzentrationen und Hyperlipidämie	74
6.1.2	Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörung.....	78
6.1.3	Fettverteilungsstörung	82
6.2	Der Einfluss von Reverse-Transkriptase-Inhibitoren auf die Entstehung des HIV-assoziierten Lipodystrophiesyndroms	86
6.3	Kardiovaskuläre Komplikationen	88
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	92
8	LITERATURVERZEICHNIS	95
9	ANLAGE	108

1 Einleitung

1.1 HIV und AIDS

1.1.1 *Das Human Immunodeficiency Virus (HIV)*

Das HI-Virus gehört zur Gruppe der Lentiviren aus der Familie der Retroviren. Charakteristisch für Lentiviren (lenti lat.= langsam) ist eine persistierende Virämie und eine lange klinische Latenzzeit. Mindestens 2 HIV-Typen kommen vor: HIV-1 ist mit seinen Subspezies weltweit für die überwiegende Mehrzahl von Infektionen verantwortlich, während HIV-2 sich aufgrund einer mildereren Pathogenität langsamer verbreitet und vorwiegend bei westafrikanischen Patienten vorkommt. Die wichtigsten Zielzellen für das HI-Virus sind Zellen, die auf ihrer Oberfläche ein CD4-Molekül tragen. Dies sind T-Helferzellen und Zellen der Monozyten-Makrophagenlinie, also wichtige Komponenten der Immunabwehr. Das Glykoprotein gp120 auf der äußeren Hülle des HI-Virus bindet mit Hilfe seines Oberflächenrezeptors an das CD4-Molekül der Zielzelle und über Wechselwirkungen mit einem weiteren viralen Protein (gp41) kommt es zur Fusion von Virus- und Zellmembran. Nach dem Eintritt in die Wirtszelle fertigt das HIV mit Hilfe seiner Reversen Transkriptase eine DNA-Kopie seiner eigenen Virus-RNA an, die anschließend in das Genom der Wirtszelle integriert wird. Da die Reverse Transkriptase beispiellos unzuverlässig arbeitet und daher kaum ein Virus fehlerfrei kopiert wird, entstehen in kurzer Zeit zahlreiche Mutanten mit einer großen genetischen Variationsbreite. Bei Aktivierung der Körperzelle wird die Virus-DNA durch die RNA-Polymerase II der Wirtszelle in RNA transkribiert, die dann wiederum Polyproteine kodiert. Diese Polyproteine müssen, bevor sie zu Viren zusammengebaut und aus der Zelle im sogenannten Budding (Umhüllen mit Zellmembranbestandteilen) hinausgeschleust werden können, von einer Protease zerschnitten werden. Die so entstandenen reifen, infektiösen Viren binden an die Rezeptoren weiterer Zielzellen und der Infektionszyklus beginnt von neuem.

Hauptübertragungsweg des HI-Virus ist der sexuelle Kontakt mit einer infizierten Person. Daneben spielen der Austausch von Spritzenmaterial unter Drogenabhängigen und die Übertragung von der Mutter auf ihr Kind entweder intrauterin, perinatal oder über die Muttermilch eine wichtige Rolle. Infektionen in Krankenhäusern

beispielsweise durch infizierte Blutprodukte, kontaminierte medizinische Geräte oder HIV-positives medizinisches Personal sind in den Industrieländern eine Rarität. Nicht übertragen wird das Virus durch Insekten, Aerosole und Alltagskontakte in Familie und Beruf.

1.1.2 Die HIV-Erkrankung und das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

Die pathogenetische Grundlage der HIV-Erkrankung ist der progrediente Untergang von CD4-Lymphozyten. Die Lymphopenie ist verantwortlich für das Auftreten von opportunistischen Infektionen und begünstigt die Entstehung von Tumoren. In welchem Ausmaß und in welchem Zeitraum der Untergang der CD4-Zellen vor sich geht, wird von immunologischen Wirtsfaktoren sowie den im Körper neu entstandenen Virus-Varianten bestimmt. Erfahrungswerte aus den Jahren, in denen noch keine antiretrovirale Therapie verfügbar war, zeigen, dass 50% der Patienten 10 Jahre und 70% der Patienten 14 Jahre nach der Infektion das letzte Stadium der Erkrankung, das AIDS-Stadium, erreicht hatten (15). Charakteristisch für dieses Endstadium ist das Versagen der zellulären Immunabwehr.

Die heute gültige Einteilung der HIV-Erkrankung von den Centers for Disease Control (CDC) teilt die HIV-Infektion einerseits nach dem Vorliegen klinischer Symptome in die Stadien A-C sowie je nach Zahl der CD4-Zellen in die Gruppen 1-3 ein. (s. Tabelle 28 und Tabelle 29 in der Anlage)

1.1.3 Epidemiologie

Nach Einschätzung von UNAIDS sind Ende des Jahres 2002 weltweit 42 Millionen Menschen mit dem HI-Virus infiziert. Seit Beginn der Epidemie Ende der 70er, Anfang der 80er-Jahre sind weltweit bisher 28 Millionen Menschen an den Folgen der Infektionskrankheit verstorben. Weltweit haben sich im Jahr 2002 etwa 5 Millionen Menschen mit dem HI-Virus angesteckt, davon fanden 3,5 Millionen Neuinfektionen in den Staaten südlich der Sahara statt. Damit liegt dort die HIV-Prävalenz mit 29,4 Millionen Infizierten am Ende des Jahres 2002 weltweit am höchsten. In Botswana hat

sich zum Beispiel in den vergangenen Jahren mehr als ein Drittel der Erwachsenen Bevölkerung (38,8%) mit HIV infiziert und auch in Zimbabwe (33,7% Erwachsene mit HIV) und Südafrika sind die Durchseuchungsraten der erwachsenen Bevölkerung so hoch, dass eine Zerstörung von Wirtschaft und Gesellschaft droht (105).

In Deutschland leben Ende 2002 nach Einschätzung des Robert-Koch-Instituts (RKI) etwa 39.000 HIV-Infizierte: 30.000 Männer, 9.000 Frauen und etwa 400 Kinder. Die Zahl der HIV-Neuinfektionen ist mit etwa 2.000 im Vergleich zu den Vorjahren weitgehend konstant geblieben. Dagegen sinkt dank der verbesserten Therapiemöglichkeiten die Zahl der Patienten, die an AIDS erkranken oder daran versterben, seit Mitte der Neunziger Jahre dramatisch ab. Trotzdem fielen der Infektion im Jahre 2002 immer noch etwa 600 Menschen zum Opfer. Insgesamt verstarben seit Beginn der Epidemie in den 80er-Jahren in Deutschland etwa 20.500 Menschen an den Folgen der HIV-Infektion (91).

1.2 Therapie der HIV-Infektion

1.2.1 Antiretrovirale Substanzen

Derzeit kommen in Deutschland drei Gruppen von Medikamenten zur antiretroviralen Behandlung zum Einsatz:

Die „**Nukleosidalen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren**“ (NRTI), zu denen die sieben Substanzen Zidovudin (AZT), Zalcitabin (ddC), Didanosin (DDI), Stavudin (D4T), Lamivudin (3TC), Abacavir (ABC) und Tenofovir gehören. Der Wirkmechanismus dieser Medikamentengruppe besteht hauptsächlich darin, dass sie als falsche Bausteine von der Reversen Transkriptase in die entstehende provirale DNA eingebaut werden und die DNA-Kettensynthese daraufhin abbricht (chain terminator).

Die zweite Gruppe bilden die „**Nicht-Nukleosidalen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren**“ (NNRTI), zu denen Efavirenz (EFV), Nevirapin (NEV) sowie Delavirdin zählen. Sie führen durch eine Bindung an der Reversen Transkriptase zur Funktionsunfähigkeit des Enzyms.

Die **Proteaseinhibitoren** (PI) bilden die dritte Medikamentengruppe. Mit ihrer Entwicklung ist es gelungen, ein weiteres für die Virusreplikation essentielles Enzym, nämlich die viruseigene Protease, zu hemmen. Wie schon in Abschnitt 1.1.1 beschrieben wurde, findet die Protease während und nach dem Budding ihren Einsatz und ist so für die Entstehung neuer infektiöser Viruspartikel verantwortlich. Wird dieses Enzym nun gehemmt, entstehen unreife Viren, die nicht in der Lage sind, weitere Zellen zu infizieren. In Deutschland sind derzeit sechs verschiedene Proteaseinhibitoren zugelassen: Indinavir (IDV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV), Nelfinavir (NFV), Amprenavir und Lopinavir; weitere Substanzen befinden sich in der Entwicklung.

Im Jahre 1987 brachte die Einführung von Zidovudin (AZT, Retrovir®), einem Medikament aus der Gruppe der NRTI, erstmals die Möglichkeit, HIV-infizierte Patienten antiviral und somit kausal zu behandeln (15). Doch leider blieb der erhoffte durchschlagende Therapieerfolg aus. Auch durch die 1991-1994 eingeführten Nucleosidanaloga Zalcitabin (ddC), Didanosin (DDI) und Stavudin (D4T) änderten sich die Morbiditäts- und Mortalitätsraten in Deutschland kaum. Dank zahlreicher Studien, die Anfang bis Mitte der 90er-Jahre durchgeführt wurden, fand man heraus, dass eine Kombination mehrerer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren der Monotherapie in Bezug auf den klinischen Verlauf der Erkrankung sowie der Dauer bis zum Auftreten resistenter Virusmutanten weit überlegen war (29,46).

Die Einführung der Proteaseinhibitoren Saquinavir, Ritonavir und Indinavir zwischen Dezember 1995 und März 1996 brachte den Durchbruch in der antiretroviralen Behandlung; die Ära der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie (HAART) hatte begonnen. Die Kombination von einem der Proteaseinhibitoren mit zwei nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in einer HAART führte zu langanhaltenden Anstiegen der CD4-Zellen (27,45), einer dauerhaften Senkung der Viruslast (20,27,45) und einem erheblich verlangsamten Fortschreiten der HIV-Infektion zum Vollbild AIDS (19,31,47).

Durch die Entwicklung neuer NRTI's (Lamivudin, Abacavir, Tenofovir) und PI's (Nelfinavir, später Amprenavir und Lopinavir) sowie durch die Einführung der nicht

nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) haben sich die Kombinationsmöglichkeiten in einer HAART bis heute stark erweitert.

Die HIV-assoziierte Morbiditäts- und Mortalitätsrate ist seit Einführung der Proteaseinhibitoren dramatisch gesunken (16,75,82) und auch die Lebensqualität der Infizierten konnte durch die antiretrovirale Behandlung sowie Prävention von opportunistischen Infektionen deutlich verbessert werden (31,82).

Proteaseinhibitoren sind aufgrund der aufwendigen chemischen Synthese sehr teuer. Eine Proteaseinhibitor-haltige HAART kostet ungefähr 10.000 US-\$ pro Jahr (38). Darum stand sie bisher nur einem kleinen Patientenkollektiv, nämlich den Patienten der Industriestaaten, zur Verfügung. Einige Pharmaunternehmen haben im Jahr 2000 die Preise für HIV/Aids-Medikamente, die in afrikanischen Ländern von öffentlichen Einrichtungen, internationalen Institutionen und Nichtregierungsorganisationen verwendet werden, um 50 bis 98 Prozent gesenkt (57). Jedoch wird seither von Unregelmäßigkeiten und teilweise lang anhaltenden Ausfällen bei der Lieferung der Medikamente berichtet. Dadurch können die Medikamente nicht korrekt dosiert und nur unregelmäßig eingenommen werden, was deren Wirkung fraglich macht und darüber hinaus die Gefahr von Resistenzbildungen mit sich bringt.

1.2.2 Unerwünschte Wirkungen

Durch eine Hochaktive Antiretrovirale Therapie (HAART) kann eine Verbesserung des Immunstatus und damit der Lebensqualität HIV-infizierter Menschen erzielt werden. Es bietet sich zum ersten Mal die Möglichkeit, eine letztendlich tödliche Infektionskrankheit zu stabilisieren. Ähnlich wie beispielsweise der Diabetes mellitus könnte die HIV-Infektion eine lebenslang zu behandelnde chronische Erkrankung werden. Trotzdem beenden bis zu 60% der Patienten aufgrund von oftmals erheblichen Nebenwirkungen die Kombinationstherapie (37). Einen Überblick über häufige Nebenwirkungen von Proteaseinhibitoren gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Häufige Nebenwirkungen der Proteaseinhibitoren

Generic, Handelsname	Häufige Nebenwirkungen
Indinavir, CRIXIVAN®	Nierensteine Hyperbilirubinämie Schlaflosigkeit Exanthem Magen-Darmbeschwerden Kopfschmerz Hyperglykämie selten, aber schwerwiegend: hämolyt. Anämie
Ritonavir, NORVIR®	Diarrhoe Übelkeit Kopfschmerzen periorale Parästhesien Geschmacksstörungen
Saquinavir, FORTOVASE®/ INVIRASE®	Diarrhoe, Übelkeit Kopfschmerzen Exanthem Neuropathie selten, aber schwerwiegend: hämolytische Anämie, Stevens- Johnsons-Syndrom
Nelfinavir, VIRACEPT®	Diarrhoe, Exanthem Übelkeit Kopfschmerzen Panzytopenie
Amprenavir, AGENERASE®	Diarrhoe, Übelkeit Exantheme
Lopinavir plus Ritonavir (fixe Kombination), KALETRA ®	Übelkeit Erbrechen Diarrhoe Transaminasenerhöhungen

Häufige unerwünschte Wirkungen von Nukleosidischen und Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 aufgeführt:

Tabelle 2: Häufige Nebenwirkungen der Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Generic, Handelsname	Häufige Nebenwirkungen
Zidovudin, RETROVIR®	Übelkeit Erbrechen Anämie Leukopenie Myalgie Kopfschmerzen
Zalcitabin, HIVID®	Periphere Neuropathie (20-30%) Stomatitis Hautausschlag, Kopfschmerzen
Didanosin, VIDEX®	Diarrhoe (30%) Pankreatitis (6%) Periphere Neuropathie (20%) Transaminasenerhöhungen (13%) Kopfschmerzen
Stavudin, ZERIT®	Periphere Neuropathie (20% bei Patienten in späten Erkrankungsphasen) Übelkeit Erbrechen
Lamivudin, EPIVIR®	Neutropenie Anämie Kopfschmerzen Übelkeit
Abacavir, ZIAGEN®	Übelkeit Kopfschmerzen bei ca. 5% der Patienten „ABC-Überempfindlichkeitssyndrom“, tritt meistens innerhalb der ersten 4 Wochen auf: Fieber, Hautausschlag, Übelkeit, Transaminasenanstieg, bei Reexposition lebensbedrohliche allerg. Reaktion
Tenofovir, VIREAD®	Kopfschmerzen Diarrhoe Übelkeit Erbrechen

Tabelle 3: Häufige Nebenwirkungen der Nicht-Nukleosidalen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

EFV, SUSTIVA®	vor allem bei Therapiebeginn: ZNS-Symptome Schwindel Schlaftrunkenheit nach längerer Einnahme: Depression
NEVIRAPIN, VIRAMUNE®	Exanthem (bis 40%) Transaminasenerhöhungen
DELAVIRDIN, RESCRIPTOR®	Exanthem Übelkeit Transaminasenerhöhungen

Einige der Nebenwirkungen, die unter einer HAART beobachtet werden, sind sehr wahrscheinlich auf eine Mitochondrienschädigung durch NRTIs zurückzuführen (14). Diese „mitochondriale Toxizität“ resultiert aus einer medikamenteninduzierten Inhibition der humanen DNA-Polymerase Gamma, die für die Replikation der mitochondrialen DNA (mtDNA) wichtig ist. Wird die in einem Mitochondrium in ca. 10-facher Kopie vorliegende mtDNA nun quantitativ vermindert, kommt es zu einem Funktionsausfall der oxidativen Phosphorylierung und damit zu einem ATP-Synthesedefekt.

Klinisch manifestiert sich die mitochondriale Toxizität besonders am Muskel (Myopathie), an der Leber (mitochondriale Hepatopathie), an peripheren Nerven (periphere Polyneuropathie) sowie in Form einer Laktatazidose. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die mitochondriale Toxizität auch bei der Entstehung des „HIV-assoziierten Lipodystrophiesyndroms“ eine wichtige Rolle spielen könnte. Dieses ätiologisch noch ungeklärte Syndrom wird im Abschnitt 1.3 gesondert behandelt.

1.2.3 Interaktionen

Die Mehrzahl der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI und NNRTI) werden gut intestinal resorbiert und erreichen eine orale Bioverfügbarkeit von 70-90% (98). Im Gegensatz dazu steht die deutlich geringere und in hohem Maß vom zeitlichen Bezug

der Nahrungsaufnahme und -zusammensetzung abhängige Resorptionsquote der Proteaseinhibitoren. Ihre orale Bioverfügbarkeit liegt zwischen 4 und 60% (38).

Insbesondere die Proteaseinhibitoren, aber auch die NNRTI werden am Cytochrom P 450-System der Darmmukosa und der Leber metabolisiert (28). Sie sind dadurch Interaktionen mit anderen Pharmaka, Hormonen und auch Nahrungsbestandteilen unterworfen. Vor allem bei gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten, die ebenfalls an diesem Enzymsystem abgebaut werden und zudem eine geringe therapeutische Breite haben (z.B. Antiarrhythmika oder Kalzium-Antagonisten), ist an mögliche Arzneimittelinteraktionen zu denken. Folglich sind diese Medikamente während einer HAART entweder kontraindiziert oder werden in der Dosis entsprechend reduziert (28).

Medikamentenwechselwirkungen finden auch zwischen den einzelnen Proteaseinhibitoren statt und können von therapeutischem Nutzen sein. So kann Ritonavir (RTV), der stärkste bekannte Inhibitor des metabolisierenden Enzyms Cytochrom P450 3A4, bereits gering dosiert („baby dose“) in einer Kombinationstherapie mit einem weiteren Proteaseinhibitor dessen Plasmakonzentration deutlich anheben und die Halbwertszeit verlängern (55,63). Diese sog. „Booster-Kombination“ ermöglicht eine Reduktion der eingesetzten PI-Dosis, eine Verlängerung der Einnahmeintervalle sowie eine weitgehend von Ernährungsvorschriften unabhängige Medikamenteneinnahme, was wiederum in vielen Fällen mit einer verbesserten Therapieadhärenz verbunden ist (15, 60, 79).

1.2.4 Therapieadhärenz

Die Therapieadhärenz in einer HAART hat großen Einfluss auf einen dauerhaften Therapieerfolg und bedeutet für die Patienten einen täglichen Kampf mit der eigenen Ausdauer. Die große Tablettenanzahl, die Komplexität der Anweisungen mit entsprechenden Nahrungsvorschriften und die exakt einzuhaltenden Dosierungsintervalle stellen neben den Neben- und Wechselwirkungen der Medikamente nicht selten therapielimitierende Faktoren dar. Hinzu kommt, dass die

Patienten häufig beschwerdefrei sind und die Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie deshalb als unnötiges Leiden empfunden werden.

1.2.5 Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)

Die Hochaktive Antiretrovirale Therapie (HAART) führt bei vielen HIV-infizierten Patienten zu einer drastischen Reduktion der Zahl an freien Virionen im Blut (Viruslast), häufig bis unter die Nachweisbarkeitsgrenze der zur Zeit gängigen Testsysteme von 20 Kopien pro Milliliter. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Viruslastsenkung sind maßgeblich für den Anstieg der CD4-Zellen. Für einen langfristigen Therapieerfolg ist eine ausreichend hohe Konzentration der einzelnen HIV-Therapeutika im Blut der Patienten von zentraler Bedeutung. Insbesondere für die **Proteaseinhibitoren** hat sich die regelmäßige Messung der Plasmakonzentrationen (Drug-Monitoring) als besonders wertvoll erwiesen, nicht zuletzt weil diese mit dem virustatischen Effekt korrelieren (60,63,100). Suboptimale PI-Spiegel, z.B. durch intestinale Resorptionsstörungen oder ungenügende Compliance, können zu einer fortlaufenden Virusreplikation und damit zur Selektion resistenter Virusmutanten führen (58). Ein effizienter Plasmaspiegel vor Einnahme der regulären Morgendosis („Talspiegel“) zeigt an, dass mutmaßlich über den gesamten Tag eine ausreichende virustatische Wirksamkeit besteht (60).

Über die notwendige Höhe ausreichend wirksamer PI-Spiegel herrscht noch keine Einigkeit. Aufgrund pharmakokinetischer Daten aus der Literatur und zahlreicher eigener Untersuchungen hält die Arbeitsgruppe um H. Klinker (60) derzeit folgende „minimale PI-Plasmakonzentrationen“ für ausreichend effizient:

Tabelle 4: Ausreichend virustatisch wirksame „minimale Plasmakonzentrationen“ von Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir und Lopinavir (H. Klinker, 60).

Proteaseinhibitor	minimale Plasmakonzentration
Saquinavir (SQV)	500 ng/ml
Ritonavir (RTV)	3.500 ng/ml
Indinavir (IDV)	750 ng/ml
Nelfinavir (NFV)	1.000 ng/ml
Amprenavir (APV)	750 ng/ml
Lopinavir	4.500 ng/ml

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass zu hohe Medikamentenspiegel mit einer erhöhten Toxizität assoziiert sind (32,39). Mit Hilfe des TDM können die Proteaseinhibitor-Dosen soweit gesenkt werden, dass eine höhere Toleranz der Medikamente besteht, ohne dabei die optimale Plasmakonzentration zu unterschreiten. Aufschluss über intestinale Resorptionsstörungen gibt die zusätzliche Bestimmung der Proteaseinhibitor-Plasmakonzentration drei Stunden nach Einnahme der regulären PI-Morgendosis (Resorptionstest).

Durch die in Abschnitt 1.2.3 beschriebenen pharmakokinetischen sowie pharmakodynamischen Interaktionen sind die PI-Plasmakonzentrationen starken intra- und interindividuellen Schwankungen unterworfen, sodass die regelmäßige Messung der Medikamentenspiegel insbesondere bei Patienten mit Multimedikation besonders sinnvoll ist (7). Auch bei Patienten mit begleitender Hepatitis-B oder C-Infektion sowie bei Patienten mit ungenügender Therapieadhärenz ermöglicht das TDM eine wertvolle Orientierung über die individuellen Wirkspiegel der Proteaseinhibitoren (60).

Die **NRTI**-Plasmaspiegel korrelieren im Gegensatz zu den PI-Plasmakonzentrationen nur unzureichend mit dem antiretroviralen Effekt, da sie erst intrazellulär phosphoryliert und damit in ihre eigentliche Wirkform überführt werden müssen. Ein Therapeutisches Drug-Monitoring bei dieser Medikamentengruppe ist darum nicht sinnvoll (4,60).

Die **NNRTI** werden - wie die PI - unter Beteiligung des Cytochrom P 450 Systems metabolisiert und sind deshalb klinischen Interaktionen mit anderen Medikamenten

unterworfen. Durch die relativ lange Halbwertszeit der NNRTI können die Arzneimittelinteraktionen einen längerfristigen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen mit der Folge einer gesteigerten Toxizität haben. Ein Drug-Monitoring ist darum bei dieser Medikamentengruppe als sinnvoll zu bewerten (4,60).

Obwohl über die notwendige Höhe wirksamer Medikamentenspiegel (sowohl von PI als auch von NNRTI) zur Zeit noch keine Einigkeit herrscht, hat das TDM neben der Bestimmung von Viruslast und CD4-Zellzahl sowie der Resistenztestung zunehmend Eingang in die therapeutische Diagnostik der HIV-Infektion gefunden. Es ermöglicht eine optimale Anpassung der Medikamentendosierungen und kann dadurch die Effizienz einer HAART verbessern.

1.3 HIV-assoziiertes Lipodystrophiesyndrom

Das HIV-assoziierte Lipodystrophiesyndrom (LDS) ist ein vielfältiger Symptomenkomplex, der vor allem bei HIV-infizierten Patienten unter Proteaseinhibitor-haltiger Kombinationstherapie (18,25,33,49,67,70,83,84,87,89, 90,92,102,104,108,112), aber auch bei Proteaseinhibitor-naiven Patienten (2,40,61,65,66,68,95,97) beobachtet wird. Kennzeichnend für dieses Syndrom sind Umverteilungen des Fettgewebes, die entweder isoliert oder in Verbindung mit Stoffwechselstörungen v.a. im Fett-, seltener im Glukosehaushalt auftreten. Bei den **Fettverteilungsstörungen** (auch als „Lipodystrophie“ bezeichnet) wird grundsätzlich zwischen der Zunahme von Fettgewebe (Fettakkumulation) v. a. im Bereich des Abdomens (73,102,113), der Mammae (40,67,112) sowie des Nackens (1,49,65,92,97,102,113) und dem Verlust von subkutanem Fettgewebe (Fettatrophie) im Gesicht, am Gesäß oder an den Extremitäten (23,106) unterschieden. Letzteres kann zu einer starken Prominenz der Venen an den Beinen führen (21,106), was gelegentlich als Varikosis verkannt wird. Die Fettverteilungsstörungen, die manchmal schon kurz nach Therapieeinleitung oder -umstellung auftreten, stellen eine erhebliche psychosoziale Belastung für die Patienten dar. Vor allem durch den Verlust des Subkutan- und Wangenfetts im Gesicht entsteht ein stigmatisierender, ausgezehrter Gesichtsausdruck, der für viele Patienten besonders belastend ist.

Die Veränderungen im **Fettstoffwechsel** umfassen eine Steigerung der Triglycerid- sowie Gesamtcholesterinwerte mit Anstiegen der LDL- und VLDL-Fraktionen sowie Verminderungen der HDL-Fraktion (8,23,25,108).

Den **Glukosestoffwechsel** betreffend werden Glukosetoleranzstörungen, in seltenen Fällen auch die Ausbildung eines manifesten Diabetes mellitus beobachtet (8,11,23,25,34,108). Diese Veränderungen beruhen vermutlich auf einer ebenfalls im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms beschriebenen peripheren Insulinresistenz (108).

Die Frage nach einem möglicherweise erhöhten kardiovaskulären Risiko durch die beschriebenen metabolischen Veränderungen ist noch ungeklärt (36). Einige Fallberichte von relativ jungen HIV-Infizierten, die einen Herzinfarkt erlitten, sind bekannt (9,51). Weitere Untersuchungen zu dieser Fragestellung werden intensiv betrieben.

Derzeit gibt es noch keine allgemein gültige, weltweit akzeptierte Definition des Lipodystrophiesyndroms. Es ist unklar, ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen den metabolischen und morphologischen Veränderungen besteht oder ob es sich um mehrere, sich überlappende Syndrome handelt (78,110).

Tabelle 5 zeigt eine von A. Carr (25) vorgeschlagene Definition, die klinische und metabolische Werte kombiniert:

Tabelle 5: Definition des Lipodystrophiesyndroms (A. Carr, 1999)

Die unter A bis D genannten Voraussetzungen müssen erfüllt sein; bei A und B mindestens ein Unterpunkt.	
A: Körperliche Merkmale:	Fettatrophie: <ul style="list-style-type: none"> - Gesicht - Arme und Beine - Gesäß Fettakkumulation: <ul style="list-style-type: none"> - Abdomen - Nacken
B: Metabolische Veränderungen:	Fettstoffwechsel: <ul style="list-style-type: none"> - Hypercholesterinämie (Nüchtern-Cholesterin $\geq 5,5$ mmol/L) - Hypertriglyzeridämie (Nüchtern-Triglyzeride $\geq 2,0$ mmol/L) Glukosestoffwechsel: <ul style="list-style-type: none"> - Erhöhte Nüchternglukose (6,1-7,0 mmol/L) - Störung der Glukosetoleranz (7,8-11,1 mmol/L nach 2 Stunden im Glukosetoleranztest) - Diabetes mellitus (Nüchternglukose $\geq 7,0$ mmol/L oder Glukose $\geq 11,1$ mmol/L nach 2 Stunden im Glukosetoleranztest) anderes: <ul style="list-style-type: none"> - Nüchtern-C-Peptid $\geq 2,5$ mmol/L
C:	Keine aktive AIDS-definierende oder andere schwere Erkrankung innerhalb der letzten 3 Monate
D:	Keine Steroidtherapie oder Behandlung mit Immunmodulatoren innerhalb der letzten 3 Monate

Viele weitere Symptome sind in Assoziation zum Lipodystrophiesyndrom beschrieben worden. Hierzu gehören u.a. erhöhte LDL- und VLDL-Konzentrationen im Blutplasma, erniedrigte HDL-Konzentrationen, Insulinresistenz und Hyperinsulinismus, Gynäkomastien, trockene Haut und Lippen, Nageldystrophie, Hyperurikämie, aseptische Knochennekrosen, Osteopenie und Osteoporose.

Ihre klinische Relevanz und pathogenetischen Hintergründe müssen in zukünftigen Studien untersucht werden.

Die pathogenetischen Mechanismen, die dem Lipodystrophiesyndrom zugrundeliegen, sind noch unbekannt. Es gibt mehrere konkurrierende Hypothesen zur Genese der Veränderungen. Zunächst brachte man das Lipodystrophiesyndrom mit der Einnahme von Proteaseinhibitoren in Verbindung, da es erst nach der Einführung der neuen Medikamentengruppe Mitte der neunziger Jahre gehäuft beobachtet wurde (23,49,73,106). Carr und Mitarbeiter (24) entwickelten eine Hypothese, die den Einfluss der Proteaseinhibitoren auf das Syndrom erklären könnte. Nach ihr interagieren die PI zum einen mit Cytochrom P 450 und damit mit einem Enzym, das in den Fettstoffwechsel involviert ist. Zum anderen konnte eine strukturelle Ähnlichkeit der Proteaseinhibitoren zu zwei körpereigenen Enzymen des Fettstoffwechsels (CRABP-1 und LRP) gefunden werden. Die Proteaseinhibitoren könnten mit diesen beiden Enzymen interagieren und dadurch den Fettstoffwechsel so beeinflussen, dass es zu einer Apoptose der Adipozyten, zu viszeralen Fettanlagerungen und zu Veränderungen der Blutfettwerte kommt.

Im Laufe der Jahre wurde das Syndrom jedoch auch bei Patienten beschrieben, deren antiretrovirale Therapie keinen Proteaseinhibitor enthielt.

Brinkmann und Mitarbeiter (13) stellten eine Alternativhypothese auf, nach der die mitochondriale Toxizität von Nukleosidanaloga Grundlage für die Entstehung des Lipodystrophiesyndroms ist.

Eine Schädigung der Mitochondrien, dem Sitz der Fettsäure- (Beta-) Oxidation, könnte zu Triglyzeridspeicherungen führen, was die Fettakkumulation in bestimmten Körperregionen erklären würde. Der Verlust von Fettgewebe wäre dagegen durch Adipozytenuntergang infolge hochgradiger, NRTI-bedingter Hemmung der Atmungskette denkbar. Tatsächlich wurde vermehrte Apoptose im Fettgewebe bei HIV-assoziiertes Fettatrophie beschrieben (33).

Bei beiden Medikamentengruppen (PI und RTI) wird vermutet, dass die kumulative Exposition mit den einzelnen Substanzen, also die Dauer der Behandlung und die Dosierung, eine Rolle bei der Entstehung des Lipodystrophiesyndroms spielt. Es

wurden in einigen Studien signifikante Zusammenhänge zwischen der Dauer einer antiretroviralen Therapie und dem Auftreten einzelner Komponenten des Lipodystrophiesyndroms beobachtet (23,25,40,64,69,72,108).

Diese Fragestellung ist auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Es wird untersucht, ob die Dauer der Einnahme verschiedener Reverse-Transkriptase-Inhibitoren bei Patienten mit dem Lipodystrophiesyndrom in Zusammenhang steht. Außerdem wird im Rahmen dieser Untersuchung erstmals geprüft, ob die Plasmakonzentrationen verschiedener Proteaseinhibitoren eine Bedeutung für die Entstehung des Lipodystrophiesyndroms haben. Zu diesem Thema wurden bisher noch keine Arbeiten veröffentlicht.

Manche Experten vermuten, dass das Lipodystrophiesyndrom weniger in direktem Zusammenhang mit einer speziellen Substanzklasse steht, als dass es sich dabei um die Folgen einer insgesamt erfolgreichen HAART handelt: die verlängerte Infektionszeit mit dem HI-Virus, eine effektive virale Suppression oder die Immunrekonstruktion (2,17,26,68,103).

Keine der aufgeführten Theorien ist bislang bewiesen worden. Die überwiegende Mehrzahl der Experten bezweifelt, dass eine Hypothese alleine die Ursache des Lipodystrophiesyndroms erklärt, sondern vermutet eher ein multifaktorielles Geschehen (53,94,110).

Die Angaben zur Häufigkeit des Lipodystrophiesyndroms variieren zwischen 2% (90) und 83% (25). Gründe für die breite Streuung der Prävalenzrate sind fehlende Definitionskriterien sowie Unterschiede der Beobachtungsdauer und der angewandten Methoden zur Diagnose einer Fettverteilungsstörung in den einzelnen Studien. Es gibt noch keine messbaren, objektiven Parameter, um die Diagnose einer Fettverteilungsstörung stellen zu können. Sie wird zur Zeit hauptsächlich aufgrund von Selbstbeobachtung oder bei der klinischen Untersuchung durch den Arzt gestellt. Objektive Instrumente, die bisher selten zur Beschreibung der Symptome und des Schweregrades der Fettverteilungsstörung herangezogen wurden, sind die

Computertomographie (CT), dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), Magnetresonanztomographie (MRT), Sonographie und die Impedanzanalyse. Fest steht, dass, bevor die Diagnose eines Lipodystrophiesyndroms gestellt werden kann, die Einnahme von anabolischen Medikamenten, Glukokortikoiden oder Immunmodulatoren ausgeschlossen werden sollten (40).

Die verschiedenen Ansätze zur Behandlung des Lipodystrophiesyndroms hängen von der jeweiligen Theorie zur Ursache ab.

Geht man davon aus, dass die Proteaseinhibitoren als Verursacher des Lipodystrophiesyndroms angesehen werden müssen, versucht man, das Syndrom durch eine Umstellung der HAART auf eine nicht-PI-haltige Kombination, zu beeinflussen. Einige sogenannter „Switch-Studien“ dokumentieren eine Verbesserung der Serumlipide und/oder Insulinresistenz nach Austausch eines oder mehrerer Proteaseinhibitoren gegen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (34,70). Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung wurden dagegen selten beobachtet (6). Es wurden Fälle von Rückbildungen der viszeralen Fettakkumulation beschrieben, während nur Einzelfallbeobachtungen von einer Veränderung des peripheren Fettverlustes berichten (70).

Auch bei der Einstellung einer Therapie mit Nukleosidanaloga wurde bisher nur in Ausnahmefällen ein Einfluss auf die Körperzusammensetzung beobachtet (95). Vornehmlich fand man auch hier eine Besserungen der metabolischen Veränderungen (22).

Ein Austausch antiretroviraler Medikamente ist aus virologischer Sicht jedoch riskant. Bei jeder Therapieumstellung sollte bedacht werden, dass der potentiellen Gefährdung durch eine HAART ihre antiretrovirale Effektivität gegenübersteht.

Daneben werden allgemeine Maßnahmen wie Diäten und körperliche Betätigung, die sich bei HIV-Patienten günstig auf Triglyzeride, Insulinresistenz und evtl. auch

abnormale Fettverteilung auswirken können sowie der Verzicht auf Nikotin zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos empfohlen (99).

Bei Versagen der diätetischen Maßnahmen wird vor allem bei Patienten, die älter als 35 Jahre sind und weitere arteriosklerotische Risikofaktoren aufweisen, eine lipidsenkende medikamentöse Therapie nach den anerkannten Richtlinien anderer Fettstoffwechselstörungen empfohlen (41). Auch bei exzessiv erhöhten Triglyzeriden (>1000mg/dl) ist eine medikamentöse Therapie zur Vermeidung einer akuten Pankreatitis indiziert (41).

Statine sind in Studien zusammen mit Ernährungsumstellungen erfolgreich bei HIV-Patienten v.a. mit Hypercholesterinämie eingesetzt worden. Aufgrund gemeinsamer Metabolisierungswege vieler Statine und den Proteaseinhibitoren über das Cytochrom P450 sind jedoch unerwünschte Medikamentenwirkungen (z.B. Leber- und Muskelenzym erhöhungen) durch einen massiven Anstieg der Statinspiegel möglich (5,77,111).

Auch der Einsatz von Fibraten bei HIV-Infizierten wurde bisher in einigen Studien als erfolgreich dokumentiert. Sie sind besonders effektiv zur Triglyzeridsenkung und sollten v.a. bei Patienten mit exzessiver Hypertriglyzeridämie (>1000 mg/dl) zum Einsatz kommen. Interaktionen über das Cytochromsystem sind nicht zu erwarten (50).

Eine im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms aufgetretene diabetische Stoffwechsellage ist wie ein Diabetes mellitus Typ II bei nicht HIV-Infizierten mit Diät, Medikamenten bzw. Insulin behandelbar (56,99).

Bisherige Versuche, die körperlichen Veränderungen, sprich Fettverteilungsstörungen, zu verbessern oder gar rückgängig zu machen, waren wenig erfolgreich. Sie ließen sich im Gegensatz zu den metabolischen Veränderungen nur selten günstig beeinflussen, insbesondere der periphere Fettverlust schien resistent gegenüber therapeutischen Maßnahmen zu sein.

Regelmäßiges körperliches Training kann in einigen Fällen zu einer Abnahme insbesondere des Stammfettes führen (93). Kosmetische Operationen des Gesichts sowie Fettabsaugungen bei lokaler subkutaner Fettakkumulation können zu akzeptablen ästhetischen Ergebnissen führen (88). Rezidive sind jedoch möglich. Beim Einsatz von rekombinantem humanen Wachstumshormon (Serostim) zeigte sich in einigen Studien eine Reduktion ausgeprägter viszeraler Fettansammlungen. Leider waren diese Effekte nach dem Absetzen reversibel (109). Langfristig wirksame Interventionen für die Fettverteilungsstörung im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms sind noch nicht bekannt.

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird die Bedeutung von **Proteaseinhibitoren** (PI) für die Entstehung des Lipodystrophiesyndroms bei Patienten mit HIV-Infektion untersucht. Von besonderem Interesse sind hierbei die Plasmakonzentrationen (PK) der verschiedenen Proteaseinhibitoren.

Im einzelnen werden folgende Fragestellungen dazu bearbeitet:

1. Steigen die Cholesterin- und Triglyzerid- sowie die Glukosewerte von zuvor PI-naiven Patienten nach Beginn einer PI-haltigen Therapie an (s. Kapitel 5.2)?
2. Korrelieren die verschiedenen PI-Plasmakonzentrationen mit der Höhe der Trig-, Chol.- und Glukosewerte der Patienten (s. Kapitel 5.3.1)?
3. Unterscheiden sich die PI-Plasmakonzentrationen von Patienten mit einer Hyperlipidämie bzw. Hyperglykämie signifikant von denen der Patienten mit normalen Fett- bzw. Glukosewerten (s. Kapitel 5.3.2 bis 5.3.5)?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Proteaseinhibitoren bzw. deren Plasmakonzentrationen und der Entstehung bzw. dem Schweregrad einer im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms auftretenden Fettverteilungsstörung (s. Kapitel 5.3.6)?

5. Wie ist die Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen (ausgewertet wurden Myokardinfarkt und apoplektischer Insult) bei den HIV-Infizierten im Beobachtungszeitraum? Wie hoch sind die PI-Plasmakonzentrationen der betroffenen Patienten und welche kardiovaskulären Risikofaktoren sind vorhanden (s. Kapitel 5.4)?

Darüber hinaus wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von **Reverse-Transkriptase-Inhibitoren** (RTI) und dem Lipodystrophiesyndrom besteht. Dazu wird geprüft, ob die Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie oder Fettverteilungsstörung signifikant länger mit einem der RTI behandelt wurden als Patienten, bei denen diese Veränderungen nicht aufgetreten sind (s. Kapitel 5.5).

2 Abkürzungen

ABC	Abacavir
Aids	acquired immune deficiency syndrome
ART	antiretrovirale Therapie
AZT	Zidovudin
Chol	Cholesterin
ddC	Zalcitabin
DDI	Didanosin
D4T	Stavudin
3TC	Lamivudin
EFV	Efavirenz
FVS	Fettverteilungsstörung
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
HIV	Human Immunodeficiency virus
HCÄ	Hypercholesterinämie
HLÄ	Hyperlipidämie
HTÄ	Hypertriglyzeridämie
IDV	Indinavir
LDS	Lipodystrophiesyndrom
NEV	Nevirapin
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Nicht-Nukleosidale-Reverse-Transkriptase- Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische-Reverse-Transkriptase- Inhibitoren
Pat	Patient
PI	Proteaseinhibitor
PK	Plasmakonzentration
RT	Reverse Transkriptase
RTI	Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring

3 Patientenkollektiv

Zwischen Juni 1996 und Juli 2000 nahmen 97 HIV-infizierte Patienten der Infektionsambulanz des Universitätsklinikums Würzburg kontinuierlich über mindestens 3 Monate eine Proteaseinhibitor-haltige antiretrovirale Kombinationstherapie ein und erfüllten somit die Voraussetzung für die Aufnahme in das Patientenkollektiv der retrospektiven Untersuchung. (s. Einschlusskriterien Kapitel 3.1).

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten mit einer der in Kapitel 3.2 aufgeführten Erkrankung oder Medikation. Davon waren 6 der insgesamt 97 Patienten betroffen: 3 Patienten litten unter Diabetes mellitus Typ I und bei 2 Patienten wurde eine Alkoholabhängigkeit diagnostiziert. Ein Patient hatte eine Adipositas per magna mit einem BMI von 42. Daneben bestand bei diesem Patienten ein metabolisches Syndrom.

Somit bestand das Patientenkollektiv dieser Untersuchung letztendlich aus 91 ambulanten Patienten, von denen 60 männlich und 31 weiblich waren.

3.1 Einschlusskriterien

- HIV-Infektion
- kontinuierliche Einnahme einer Proteaseinhibitor-haltigen Therapie über mindestens 3 Monate.

3.2 Ausschlusskriterien

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten, die an einer der folgenden Erkrankungen litten:

- Diabetes mellitus Typ I
- Hypothyreose
- nephrotisches Syndrom
- chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5 mg/dl)
- Hyperkortisolismus
- Adipositas per magna (BMI > 40)
- Alkoholabhängigkeit.

Medikamente, die im Beobachtungszeitraum nicht eingenommen werden durften:

- Immunmodulatoren
- lipidsenkende Medikamente
- anabole Steroide
- Appetitstimulantien.

3.3 Körperliche und laborchemische Untersuchung der Patienten

Je nach Stadium der HIV-Erkrankung besuchten die Patienten in einem zweiwöchigen bis sechsmonatigen Intervall (2-25 mal im Jahr) die Leber- und Infektionsambulanz des Universitätsklinikums Würzburg. Sie unterzogen sich dort einem Anamnesegespräch sowie einer körperlichen Untersuchung. Anschließend fand eine Blutentnahme zur Bestimmung der klinisch-chemischen und hämatologischen Routineparameter (Zentrallabor der Universität Würzburg, Direktor Prof. Dr. med. U. Walter) sowie von Viruslast und CD4-Helferzellzahl (Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg, Vorstand Prof. Dr. med. V. ter Meulen) statt. Die regelmäßige Messung der PI-Spiegel wurde vom Leber- und Infektionslabor der Universitätspoliklinik Würzburg, Leitung PD Dr. med. H. Klinker, durchgeführt.

3.4 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.06.96 bis zum 01.07.2000. Zur Ermittlung der Lipid- und Glukosewerte vor PI-Therapiebeginn wurden bei Patienten, deren Daten verfügbar waren, zusätzlich Laborwerte bis zu 3 Jahren vor Beginn dieses Zeitraums hinzugezogen. Des weiteren wurde zur Ermittlung der Therapiedauer mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren der Beobachtungszeitraum auf 01.01.1990 bis zum 01.07.2000 erweitert (s. Kapitel 5.5).

4 Methode

4.1 Einteilung der HIV-assozierten Fettverteilungsstörung

Die Einteilung nahm jeweils der behandelnde Arzt vor. Dabei wurde die Schwere der Fettverteilungsstörung in jeder der 6 Regionen (Gesicht, Arme, Beine, Gesäß, Abdomen und Nacken) als nicht vorhanden (0 Punkte), mild (1 Punkt), moderat (2 Punkte) oder schwer (3 Punkte) eingestuft. Eine Punktzahl von insgesamt 1-6 Punkten galt als milde, 7-12 Punkte als moderate und 13-18 Punkte als schwere Fettverteilungsstörung (25).

4.2 Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie und Hyperglykämie

Bei Messwerten, die oberhalb der vom Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg festgelegten Normgrenze von 172 mg/dl für Triglyzeride, 220 mg/dl für Cholesterin und 110 mg/dl für Glukose lagen, wurde eine Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie bzw. eine Hyperglykämie diagnostiziert.

4.3 Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) wurde zum Zeitpunkt der Datenauswertung berechnet. Er ist der Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körperlänge in Metern. Das relative Optimum des BMI liegt für Männer bei Werten zwischen 20 und 25, für Frauen zwischen 19 und 24.

4.4 Kardiovaskuläre Komplikationen

In dieser Untersuchung wurden ein Myokardinfarkt sowie ein apoplektischer Insult als kardiovaskuläre Komplikation ausgewertet.

4.5 Messung von PI-Plasmakonzentrationen

Die PI-Spiegel wurden mittels einer im Leber-/ Infektionslabor der Universitätspoliklinik Würzburg entwickelten Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie-Methode (HPLC-Methode) für die simultane Bestimmung von Saquinavir, Ritonavir und Indinavir aus einer Plasmaprobe gemessen (62). Verwendet wurde das HPLC System Beckman System Gold (Beckman Instruments München, Germany) mit einem 502 e Autoinjector, einer Nucleosil C6H5, (125x2mm I.D., 5 μ , Macherey and Nagel, Düren, Germany) Trennsäule und einer Nucleosil C6H5 (11x3mm I.D., 7 μ , Macherey and Nagel, Düren, Germany) Vorsäule und UV – Detektion bei 240nm. Als Laufmittel wurde ein linearer Gradient von Phosphatpuffer-Methanol (45:55 (v/v) (pH 5.6) bis 30:70 (v/v) gewählt. Als interner Standard diente Diazepam.

Die Aufbereitung einer 500 μ l Plasmaprobe erfolgte mittels Diethyletherextraktion und Hexanwaschung. Die Injektion von 100 μ l erfolgte durch einen automatischen Probengeber (502e Beckman Instruments München, Germany).

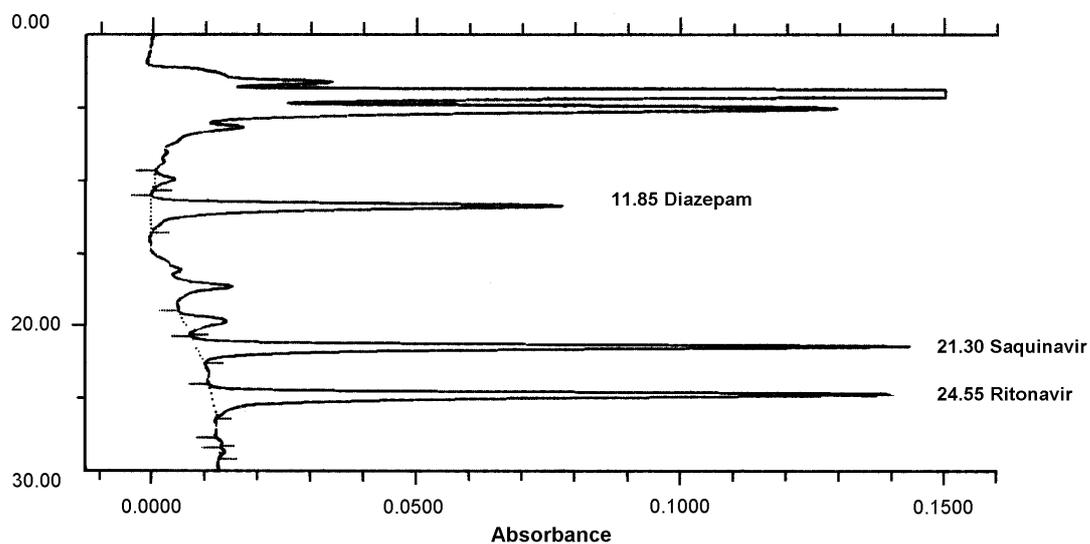
Die Eichgeraden waren in einem Konzentrationsbereich von 25 to 6000 ng/ml für Saquinavir, 100 bis 20000 ng/ml für Ritonavir und 50 bis 20000 ng/ml für Indinavir linear ($r=0,998$) mit Variationskoeffizienten kleiner 6%.

Einen typischen HPLC-Lauf des Serums eines Patienten unter Kombinationstherapie (Saquinavir 1,8 g/d plus Ritonavir 1,2 g/d) zeigt Abbildung 1.

Dieses System hat eine untere Nachweisbarkeitsgrenze für die IDV-Plasmakonzentration von 75 ng/ml, RTV-PK von 45 ng/ml, SQV-PK von 10 ng/ml und NFV-PK von 50 ng/ml. Für die Werte, die unterhalb der jeweiligen Nachweisbarkeitsgrenze lagen und somit in ihrer Höhe nicht eindeutig bestimmt werden konnten, wurde jeweils der Wert eingesetzt, der sich ein ng/ml unterhalb dieser Grenze befand (74 ng/ml, 44 ng/ml, 9 ng/ml bzw. 49 ng/ml).

Es wurden in dieser Untersuchung nur Talspiegel der PI berücksichtigt, d.h. Plasmaspiegel, die vor der täglichen PI-Einnahme gemessen wurden.

Abbildung 1: HPLC – Lauf des Serums eines Patienten unter Therapie mit Ritonavir 1.2g/d in Kombination mit Saquinavir 1.8g/d: Saquinavir Tal-Plasma-Spiegel 1331 ng/ml (21.30 min), Ritonavir Tal-Plasma-Spiegel 6136 ng/ml (24.55 min), Diazepam (11.85 min) ISTD



Des weiteren mussten, um in den Auswertungen berücksichtigt zu werden, mindestens 2 PI-Plasmaspiegel gemessen worden sein. Im Falle eines Therapiewechsels musste der jeweilige Proteaseinhibitor über mindestens 21 Tage eingenommen worden sein, damit von einer PI-steady-state-Konzentration ausgegangen werden konnte.

4.6 Statistik

Für den Vergleich der medianen Lipid- und Glukosewerte vor und nach Beginn der PI-haltigen antiretroviralen Therapie (ART) wurde der **Vorzeichenrangtest von Wilcoxon** verwendet. Dieser Test prüft, ob sich 2 abhängige Stichproben in ihrer zentralen Tendenz unterscheiden, und berücksichtigt dabei die Größe der Messwertunterschiede (s. Kapitel 5.2.1). Außerdem wurde analysiert, ob nach Beginn der PI-Therapie bei signifikant mehr Patienten eine Hyperlipidämie auftrat als vor Beginn der PI-haltigen ART. Hierzu wurde der **Chi-Quadrat-Test von McNemar**, der ein- und dieselbe Gruppe von Patienten zweimal (vor und nach Beginn der PI-Therapie) hinsichtlich eines Alternativmerkmals (Hyperlipidämie) untersucht, verwendet (s. Kapitel 5.2.2). Der Zusammenhang zwischen den einzelnen PI-Plasmakonzentrationen und der Höhe der Lipid- bzw. Glukosewerte wurde mit Hilfe der **Rangkorrelation von Spearman** für nicht-parametrisch verteilte Werte bestimmt (s. Kapitel 5.3.1). Mit dem **U-Test von Mann-Whitney**, einem verteilungsfreien Test für den Vergleich der zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben, wurden die medianen PI-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Lipodystrophiesyndrom (LDS) miteinander verglichen (s. Kapitel 5.3.3 bis 5.3.6). Auch der Zusammenhang zwischen der Dauer einer Therapie mit Reverse Transkriptase Inhibitoren (RTI) und dem Auftreten des Lipodystrophiesyndroms wurde mit Hilfe des U-Tests von Mann-Whitney bestimmt (s. Kapitel 5.5). Die Auswertung sämtlicher Daten erfolgte unter Berücksichtigung der Medianwerte, die mit Hilfe der Software Excel 2000 ermittelt wurden.

Allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 zugrundegelegt. Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Spahn (Rechenzentrum der Universität Würzburg) unter Zuhilfenahme der statistischen Datenverarbeitungssoftware SPSS 10.0.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Das mittlere Alter der 91 Patienten (60 Männer und 31 Frauen) des Kollektivs betrug zum Zeitpunkt der Auswertung 38 ± 7 Jahre. Die 60 Männer wogen im Durchschnitt 72 ± 10 kg und hatten einen mittleren BMI von 23 ± 3 . Das Gewicht von 30 Frauen betrug durchschnittlich 59 ± 9 kg bei einem mittleren BMI von 22 ± 3 . Bei insgesamt zwei Frauen konnte der BMI aufgrund des nicht dokumentierten Körpergewichtes zum Zeitpunkt der Datenerhebung bzw. aufgrund der nicht gemessenen Körpergröße nicht berechnet werden. Bei den 91 Patienten war die Infektion mit dem HI-Virus durchschnittlich seit 7 ± 5 Jahren bekannt. Sie befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in den folgenden Stadien der CDC-Klassifikation zur Einteilung der HIV-Erkrankung (s. Tabelle 28 und Tabelle 29 in der Anlage): 39 Patienten im klinischen Stadium A, 33 Patienten im Stadium B und 19 Patienten im AIDS-definierenden Stadium C der HIV-Erkrankung.

Alle 91 Patienten nahmen über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten kontinuierlich eine Proteaseinhibitor (PI)-haltige Kombinationstherapie ein. Diese Hochaktive Antiretrovirale Therapie (HAART) bestand aus einem oder zwei Proteaseinhibitoren (Indinavir, Ritonavir, Saquinavir oder Nelfinavir) in Kombination mit bis zu vier verschiedenen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (RTI). Wurde das Ziel der HAART, nämlich die Senkung der Viruslast auf möglichst weniger als 50 Kopien/ml, verfehlt oder traten Nebenwirkungen oder unerwünschte Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auf, wurde, entsprechend der aktuellen Consensus-Empfehlungen, eine Therapieumstellung vorgenommen.

Die mittlere und mediane Behandlungsdauer mit den einzelnen Medikamenten sowie die mittleren und medianen Proteaseinhibitor-Plasmakonzentrationen der 91 Patienten wurden berechnet. Dabei wurde nicht berücksichtigt, ob die Proteaseinhibitoren allein oder zum Zwecke der „Boosterung“ in Kombination mit anderen Proteaseinhibitoren eingenommen wurden.

Ein PI-Therapiewechsel fand aufgrund von Nebenwirkungen oder Resistenzbildungen bei 33 der 91 Patienten statt, wobei vor und nach jedem Wechsel der jeweilige Proteaseinhibitor über mindestens drei Monate kontinuierlich eingenommen werden musste, um in den Auswertungen berücksichtigt zu werden.

Insgesamt nahmen 58 der 91 Patienten (64%) durchschnittlich über 554 ± 367 Tage eine Indinavir (IDV)-haltige Therapie ein. 44 Patienten (48%) erhielten über 475 ± 377 Tage eine Therapie mit Ritonavir (RTV), während 50 Patienten (55%) über 737 ± 380 Tage mit Saquinavir (SQV) und 21 Patienten (23%) über 534 ± 249 Tage mit Nelfinavir (NFV) behandelt wurden (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Patientenanzahl und mittlere PI-Behandlungsdauer mit den Substanzen IDV, RTV, SQV und NFV

	IDV	RTV	SQV	NFV
Anzahl der Patienten	58	44	50	21
mittlere Therapiedauer (d)	554 ± 367	475 ± 377	737 ± 380	534 ± 249

Nicht bei allen 91 Patienten des Kollektivs waren die Plasmakonzentrationen (PK) der Proteaseinhibitoren bekannt bzw. wurden den Kriterien entsprechend häufig genug gemessen, um in der Untersuchung berücksichtigt zu werden. Von den 58 Patienten, die mit Indinavir (IDV) behandelt wurden, konnten bei 54 die medianen Plasmaspiegel ermittelt werden. Von den 44 mit Ritonavir (RTV) behandelten Patienten waren die Plasmakonzentrationen bei insgesamt 39 bekannt; bei 49 der 50 Saquinavir (SQV)-Patienten sowie bei 19 von 21 Nelfinavir (NFV)-Patienten lagen ebenfalls die Plasmakonzentrationen vor. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Höhe der verschiedenen PI-Plasmakonzentrationen.

Tabelle 7: Patientenanzahl sowie mittlere, mediane, minimale und maximale PI-Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV

	IDV (ng/ml)	RTV (ng/ml)	SQV (ng/ml)	NFV (ng/ml)
Anzahl der Patienten	54	39	49	19
Mittelwert	3013	2979	537	1790
Standardabweichung	3240	2713	675	1045
Median	2225	2022	248	1791
Minimalwert	74	44	24	49
Maximalwert	14530	9714	2597	3679

Die Dauer der Therapie mit den verschiedenen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, die allein oder in Kombination mit einem Proteaseinhibitor in einer HAART eingenommen wurden, ist in Tabelle 8 aufgezeigt:

Tabelle 8: Patientenanzahl und mittlere RTI-Behandlungsdauer mit den Substanzen AZT, ddC, DDI, D4T, 3TC, ABC, EFV und NEV

NRTI	Anzahl der Patienten	mittlere Therapiedauer (d)
Zidovudin (AZT)	82	986±658
Zalcitabin (ddC)	17	694±565
Didanosin (DDI)	45	495±395
Stavudin (D4T)	51	598±362
Lamivudin (3TC)	80	750±397
Abacavir (ABC)	21	262±140
NNRTI		
Efavirenz (EFV)	30	367±167
Nevirapin (NEV)	7	490±250

Im Rahmen jedes Ambulanzbesuches wurden die Triglyzerid-, Cholesterin- und Glukosewerte der 91 Patienten des Kollektivs bestimmt.

Einen Überblick über diese Laborparameter, die während der Einnahme einer PI-haltigen Therapie gemessen wurden, gibt Tabelle 9:

Tabelle 9: Mittlere, mediane, minimale sowie maximale Triglyzerid-, Cholesterin- und Glukosewerte von 91 Patienten während PI-Therapie

	Triglyzeride (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)	Glukose (mg/dl)
Anzahl der Patienten	91	91	91
Mittelwert	192	210	83
Standardabweichung	133	44	10
Median	149	207	83
Minimalwert	54	86	65
Maximalwert	703	348	114

Bei 70 der 91 Patienten des gesamten Kollektivs waren zusätzlich zu den Laborwerten während der PI-Therapie die Triglyzerid-, Cholesterin- und Glukosewerte vor Therapiebeginn bekannt. Diese Messwerte werden in Tabelle 10 gezeigt:

Tabelle 10: Mittlere, mediane, minimale sowie maximale Triglyzerid-, Cholesterin- und Glukosewerte von 70 Patienten vor PI-Therapiebeginn

	Triglyzeride (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)	Glukose (mg/dl)
Anzahl der Patienten	70	70	70
Mittelwert	141	178	81
Standardabweichung	55	29	10
Median	142	180	81
Minimalwert	45	100	56,5
Maximalwert	299	261	107

5.2 Veränderungen der Lipid- und Glukosewerte unter PI-Therapie

In diesem Kapitel wird untersucht, ob die Einnahme von Proteaseinhibitoren eine Steigerung der Triglyzerid-(Trig), der Cholesterin-(Chol) oder der Glukosewerte zur Folge hatte. Bei 70 der 91 Patienten des Kollektivs waren diese Laborparameter sowohl vor als auch nach PI-Therapiebeginn bekannt und konnten somit miteinander verglichen werden (s. Kapitel 5.2.1). Zusätzlich wird geprüft, ob sich die Anzahl der Patienten mit einer Hyperlipidämie (s. Kapitel 5.2.2) bzw. mit einer Hyperglykämie (s. Kapitel 5.2.3) nach Beginn der PI-haltigen Therapie im Vergleich zu vor PI-Therapiebeginn signifikant erhöht hatte.

5.2.1 Patientenkollektiv

Die Triglyzeridwerte der 70 Patienten waren unter PI-Therapie von 141 ± 55 mg/dl (Median: 142 mg/dl) auf 195 ± 143 mg/dl (Median: 150 mg/dl) signifikant angestiegen ($p=0,001$). Auch das Cholesterin erhöhte sich mit $p < 0,001$ signifikant von 178 ± 29 mg/dl (Median: 180 mg/dl) auf 209 ± 39 mg/dl (Median: 205 mg/dl). Die Glukosewerte der 70 Patienten betragen vor Beginn der PI-Therapie 81 ± 10 mg/dl (Median: 81 mg/dl) und stiegen danach signifikant auf 84 ± 10 mg/dl (Median: 83 mg/dl) an ($p=0,026$). In Abbildung 2 bis Abbildung 4 wird die Verteilung der Messwerte (Triglyzeride, Cholesterin und Glukose) vor und nach Beginn der PI-haltigen ART mittels box-and-whiskers-plots verdeutlicht. Die Box im box-and-whiskers-plot wird durch das 25%- und das 75%-Quantil begrenzt. In der Mitte ist der Median (horizontale Linie) eingezeichnet. Die Whiskers zeigen die Streuung der Messwerte an und schließen Extremwerte, als separate Punkte graphisch dargestellt, aus.

Abbildung 2: Triglyzeride von 70 Patienten vor und nach Beginn der PI-Therapie

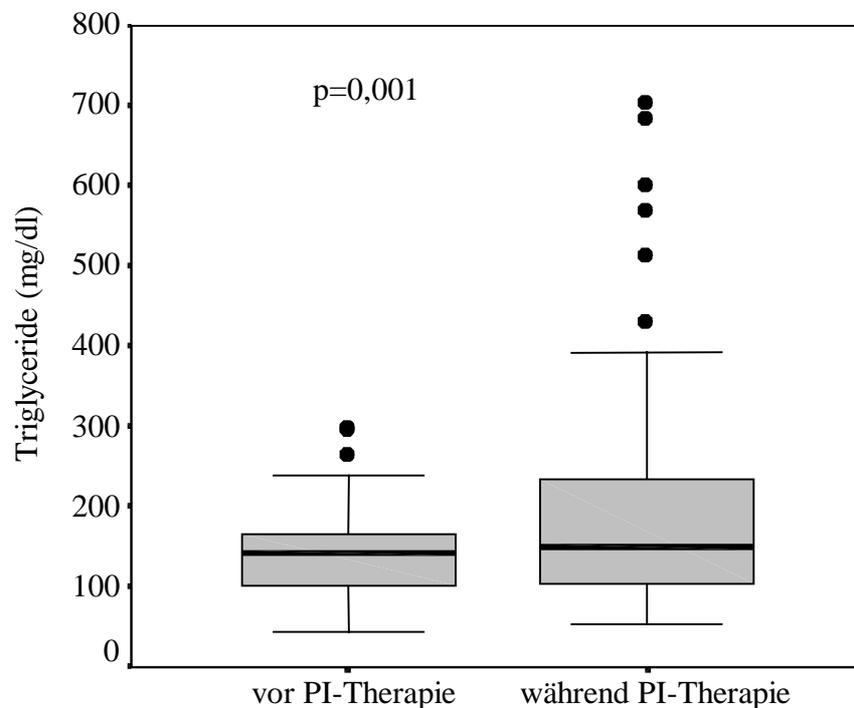


Abbildung 3: Gesamtcholesterin von 70 Patienten vor und nach Beginn der PI-Therapie

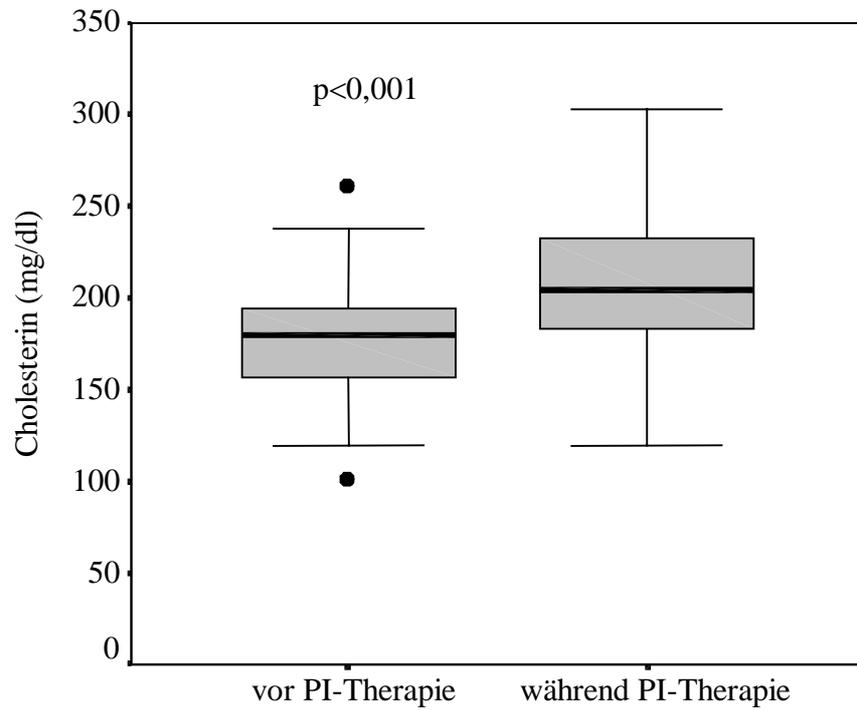
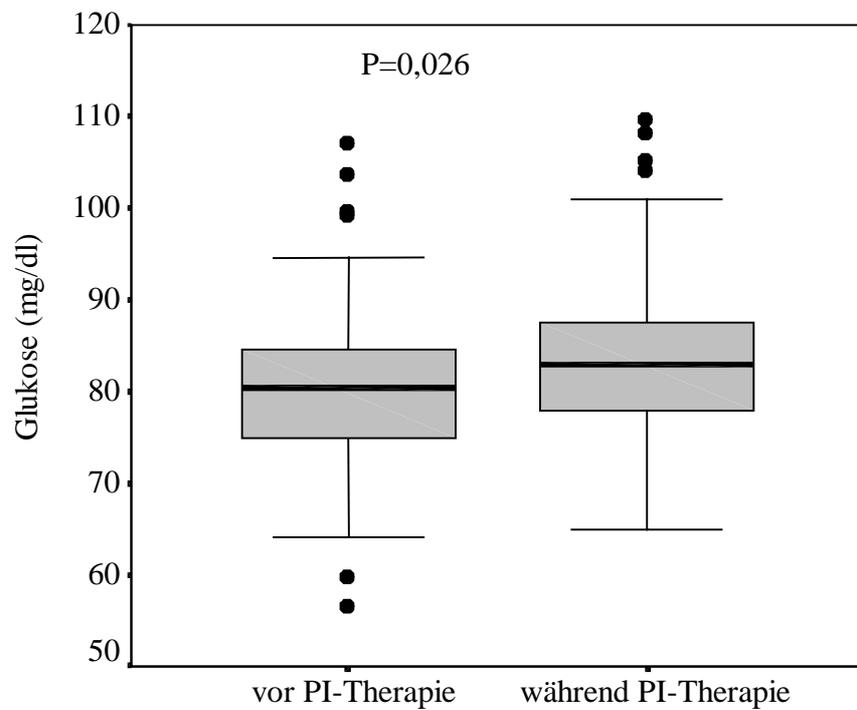


Abbildung 4: Glukose von 70 Patienten vor und nach Beginn der PI-Therapie

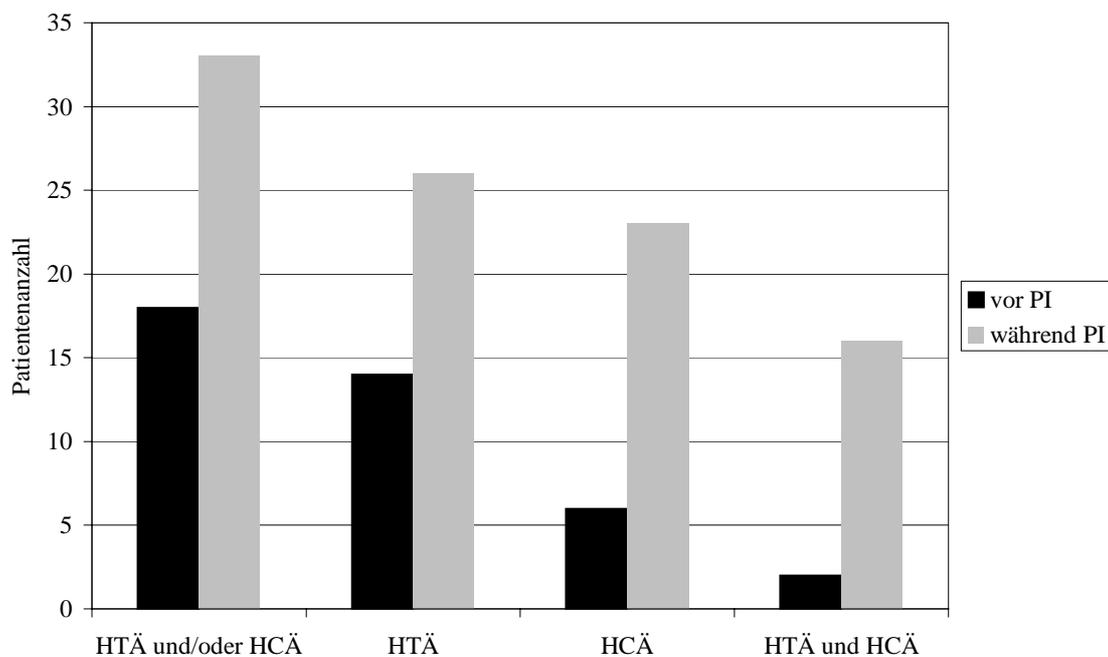


5.2.2 Patienten mit Hyperlipidämie

Die Anzahl der Patienten mit einer Hyperlipidämie, d. h. mit einer Hypertriglyzeridämie (HTÄ) und/oder einer Hypercholesterinämie (HCÄ), war unter PI-Therapie von 18 (26%) auf 33 (47%) angestiegen.

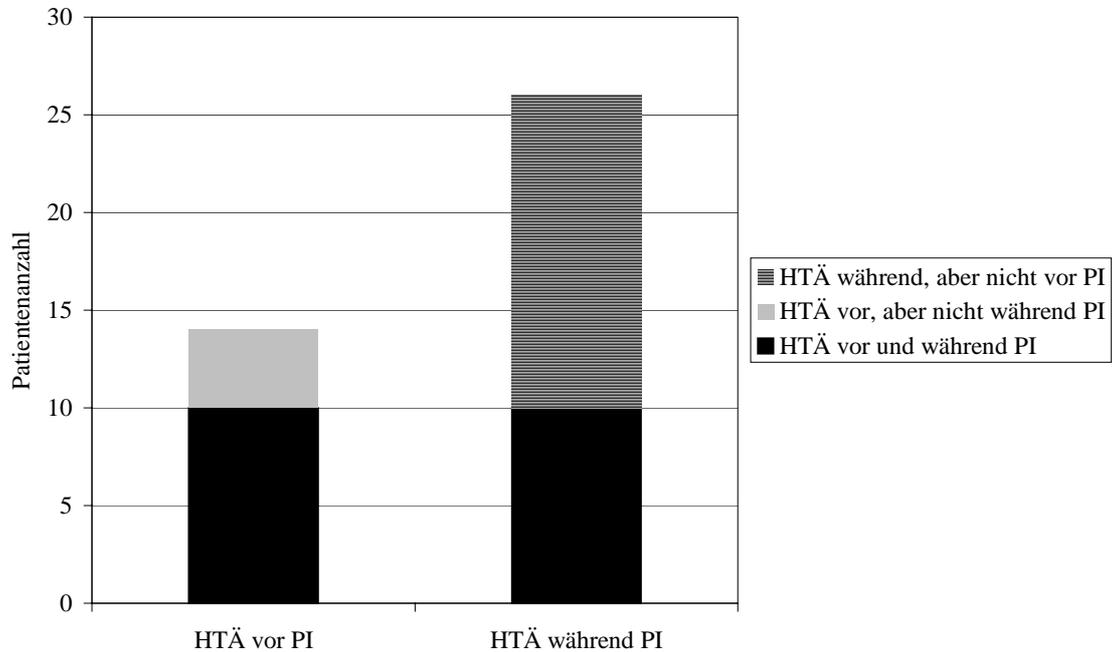
Vor Therapiebeginn wurde bei 14, danach bei 26 Patienten eine Hypertriglyzeridämie diagnostiziert. Die Zahl der Patienten mit Hypercholesterinämie erhöhte sich von 6 auf 23, und die der Patienten mit Erhöhung beider Parameter stieg von 2 auf 16 (s. Abbildung 5).

Abbildung 5: Anzahl der Patienten mit Hyperlipidämie vor und während PI-Therapie



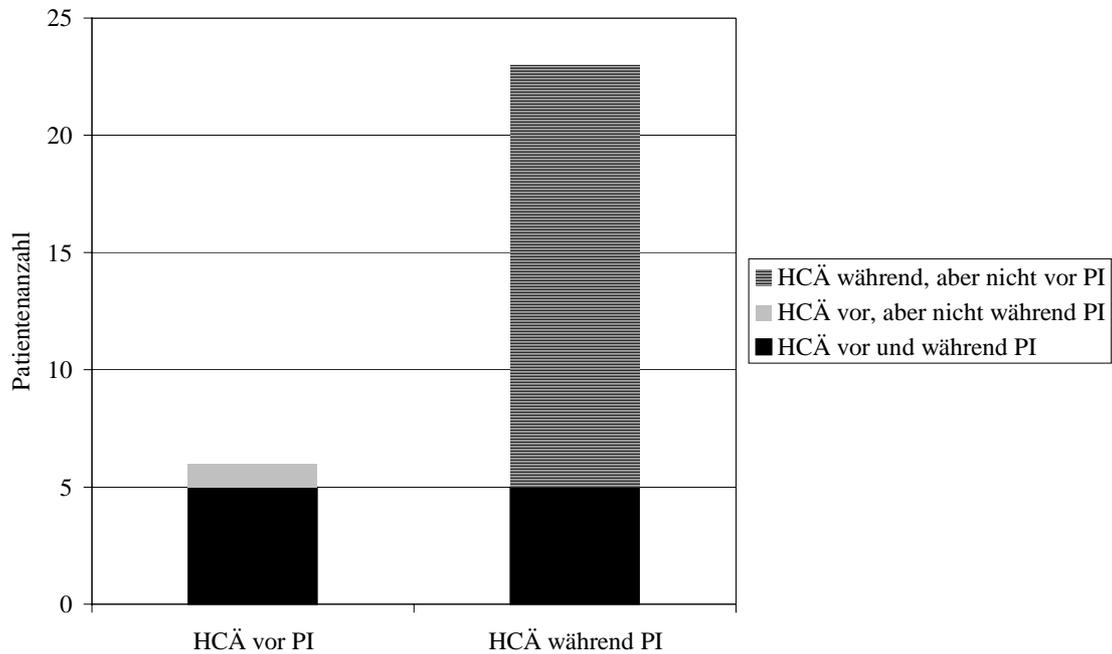
Von den 26 Patienten, bei denen unter PI-Therapie eine Hypertriglyzeridämie diagnostiziert wurde, hatten 10 bereits vor Therapiebeginn erhöhte Triglyzeridwerte. 16 Patienten entwickelten somit erst nach Beginn der PI-haltigen Therapie eine Hypertriglyzeridämie, was einen signifikanten Anstieg der Anzahl von Patienten mit erhöhten Triglyzeridwerten bedeutete ($p=0,012$) (s. Abbildung 6).

Abbildung 6: Verteilung der Patienten mit Hypertriglyzeridämie (HTÄ) vor und während PI-Therapie



Auch die Anzahl der Patienten mit einer Hypercholesterinämie erhöhte sich signifikant nach Beginn der PI-haltigen Therapie ($p < 0,001$): 18 der insgesamt 23 Patienten entwickelten erst nach Beginn der PI-Therapie eine Hypercholesterinämie, wohingegen bei 5 Patienten die Cholesterinwerte schon vor Therapiebeginn erhöht waren (Abbildung 7).

Abbildung 7: Verteilung der Patienten mit Hypercholesterinämie (HCÄ) vor und während PI-Therapie



5.2.3 Patienten mit Hyperglykämie

Obwohl die medianen Glukosewerte unter PI-Therapie signifikant angestiegen waren (s. Kapitel 5.2.1), wurde bei keinem der 70 Patienten weder vor noch nach PI-Therapiebeginn eine Hyperglykämie diagnostiziert.

5.3 PI-Plasmakonzentrationen

In diesem Kapitel wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den PI-Plasmakonzentrationen und den im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms auftretenden metabolischen bzw. morphologischen Veränderungen bestand. Dazu wird zunächst geprüft, ob die einzelnen PI-Plasmaspiegel mit der Höhe der Triglyzerid-, Cholesterin- oder Glukosewerte der 91 Patienten des Kollektivs korrelierten (s. Kapitel 5.3.1).

Anschließend wird untersucht, ob ein signifikanter Unterschied der PI-Plasmakonzentrationen von Patienten mit einer Hyperlipidämie vor PI-Therapiebeginn

und denen von Patienten mit normalen Fettwerten vor PI-Medikation bestand. Dabei werden die Plasmakonzentrationen von 70 der 91 Patienten, bei denen die Lipidwerte sowohl vor als auch nach PI-Therapiebeginn bekannt sind, berücksichtigt (s. Kapitel 5.3.2).

In Kapitel 5.3.3 werden die PI-Plasmakonzentrationen der 91 Patienten des gesamten Kollektivs, bei denen während der PI-haltigen Therapie eine Hyperlipidämie diagnostiziert wurde, mit denen der Patienten mit normalen Lipidwerten unter PI-Therapie verglichen. Dabei werden die Fettwerte, die vor PI-Therapiebeginn gemessen wurden, nicht berücksichtigt.

In Kapitel 5.3.4 wird dann geprüft, ob sich die PI-Plasmakonzentrationen von Patienten, bei denen erst nach Beginn der PI-haltigen Therapie eine Hyperlipidämie diagnostiziert wurde, signifikant von den Plasmakonzentrationen der Patienten unterscheiden, deren Lipidwerte unter PI-Therapie nicht angestiegen waren. Dabei werden erneut nur die Plasmakonzentrationen der 70 Patienten berücksichtigt, deren Lipidwerte sowohl vor als auch nach PI-Therapiebeginn bekannt waren.

In Kapitel 5.3.5 werden die PI-Plasmakonzentrationen der 91 Patienten des Kollektivs mit Hyperglykämie mit denen der Patienten ohne erhöhte Glukosewerte während PI-Therapie verglichen. Da bei keinem der 70 Patienten, bei denen die Glukosewerte sowohl vor als auch nach PI-Therapiebeginn bekannt waren, eine Hyperglykämie diagnostiziert wurde (s. Kapitel 5.2.3), konnte in dieser Gruppe kein Vergleich der PI-Plasmakonzentrationen durchgeführt werden.

Des Weiteren wird in Kapitel 5.3.6 untersucht, ob die Höhe der einzelnen PI-Plasmaspiegel mit dem Schweregrad der Fettverteilungsstörung korrelierten.

5.3.1 Allgemeiner Zusammenhang mit Lipid- und Glukosewerten

Bei den 49 der 91 Patienten, die mit Saquinavir (SQV) behandelt wurden, betragen die Triglyzeride 222 ± 163 mg/dl, das Cholesterin 217 ± 49 mg/dl und die Glukose 83 ± 10 mg/dl. Für alle drei Laborparameter konnte eine signifikant positive Abhängigkeit von der Höhe der SQV-Plasmakonzentrationen (PK) mittels Spearman'scher Rangkorrelation gefunden werden ($p=0,001$, $p<0,001$ und $p=0,046$). In Abbildung 8, Abbildung 9 und Abbildung 10 sind die einzelnen Messergebnisse der 49 Patienten als Punktwolke graphisch dargestellt.

Abbildung 8: SQV-Plasmakonzentrationen und Triglyzeride bei 49 Patienten

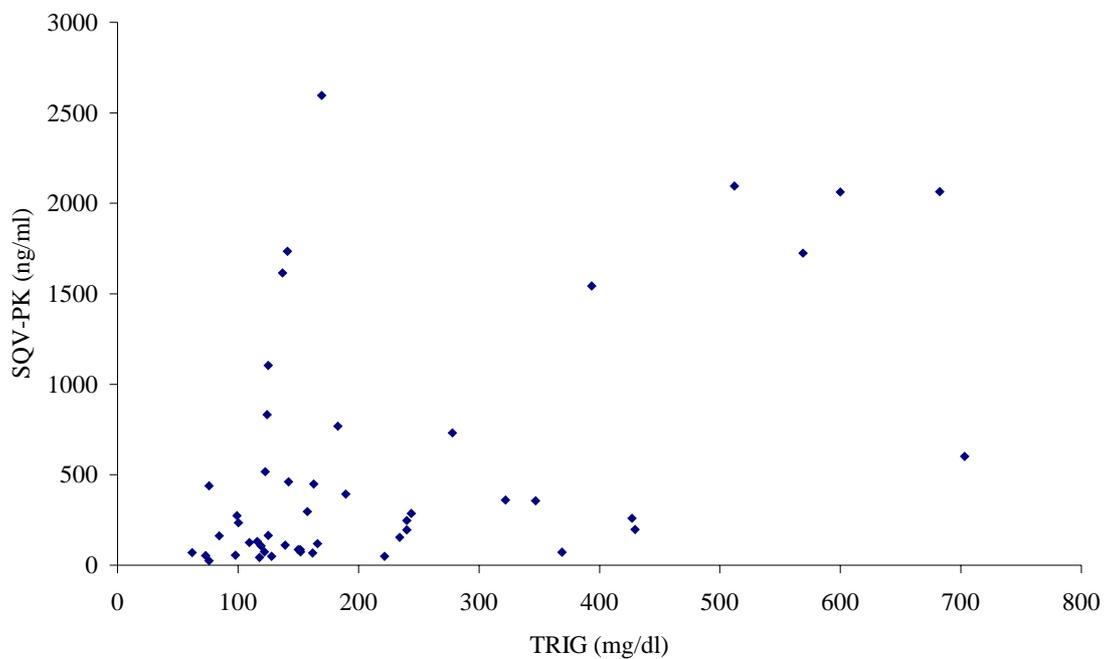


Abbildung 9: SQV-Plasmakonzentrationen und Gesamtcholesterin bei 49 Patienten

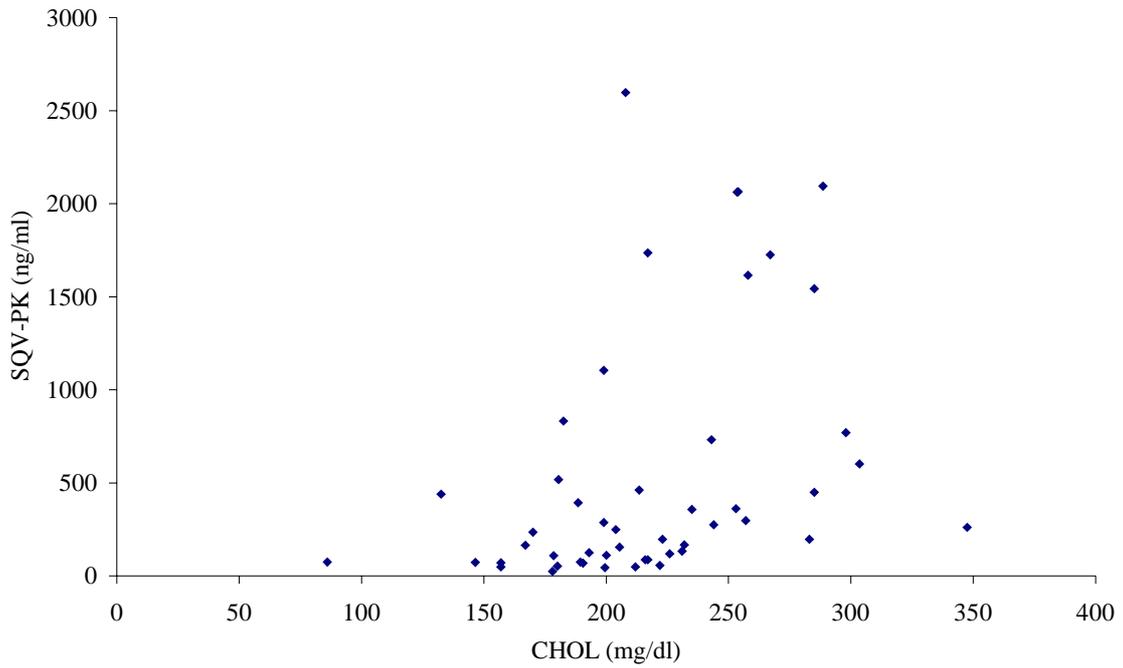
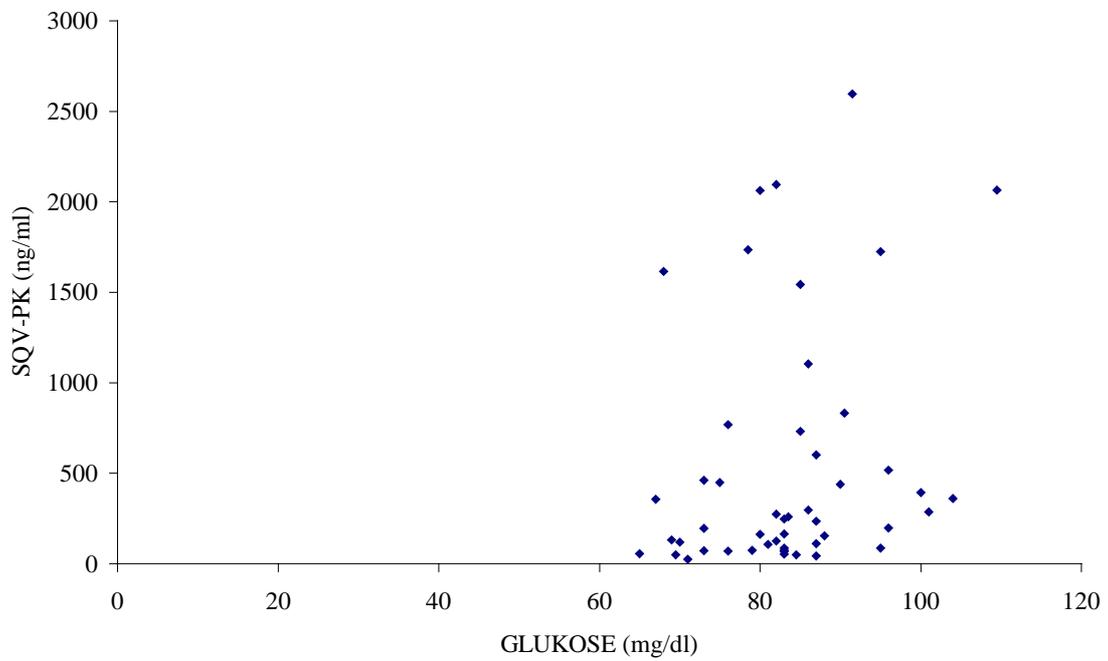
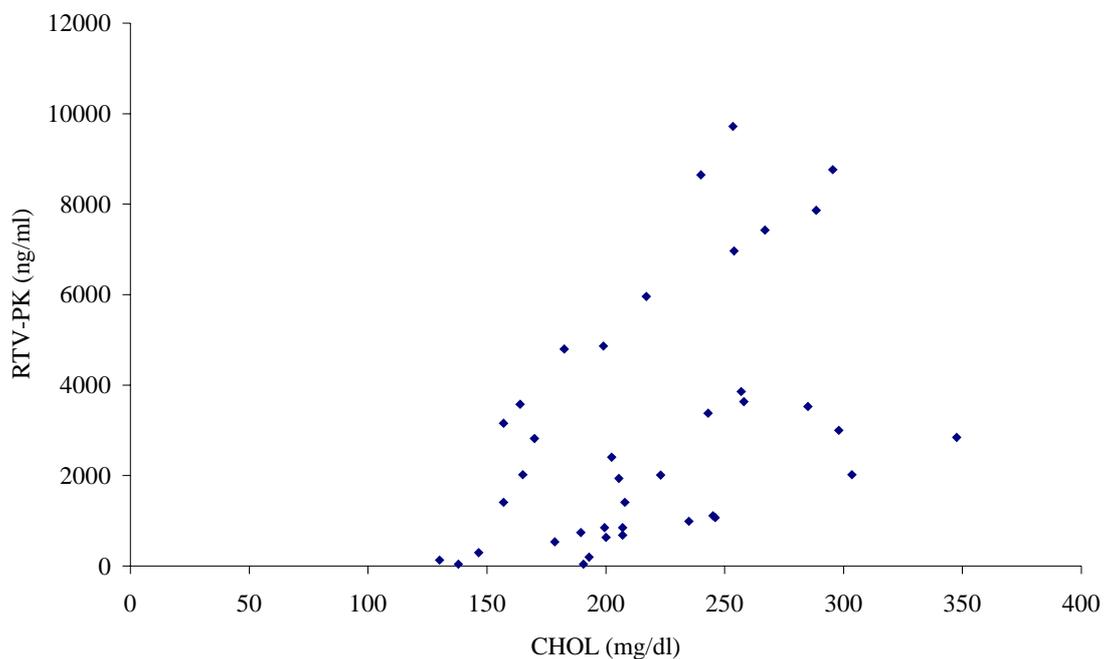


Abbildung 10: SQV-Plasmakonzentrationen und Glukose bei 49 Patienten



Für die 39 Patienten unter Ritonavir (**RTV**) fanden sich Triglyzeridwerte von 262 ± 168 mg/dl, Cholesterinwerte von 219 ± 51 mg/dl und Glukose-Werte von 83 ± 10 mg/dl. Es zeigte sich allein für das Cholesterin eine signifikant positive Abhängigkeit von den Plasmakonzentrationen des Proteaseinhibitors ($p < 0,001$). Abbildung 11 zeigt die Messergebnisse graphisch als Punktwolke bei 39 Patienten:

Abbildung 11: RTV-Plasmakonzentrationen und Gesamtcholesterin bei 39 Patienten



Die Triglyzeridwerte der 54 Patienten, die mit Indinavir (**IDV**) behandelt wurden, betragen 178 ± 123 mg/dl, das Cholesterin 206 ± 42 mg/dl und die Glukose 81 ± 10 mg/dl. Bei den 19 Patienten unter Nelfinavir (**NFV**) fanden sich Triglyzeridwerte von 184 ± 94 mg/dl, Cholesterinwerte von 227 ± 53 mg/dl und Glukosewerte von 80 ± 10 mg/dl. Die Plasmakonzentrationen der beiden Proteaseinhibitoren korrelierten jeweils weder signifikant mit den Lipid- noch mit den Glukosewerten.

In Abbildung 12 bis Abbildung 14 sind exemplarisch die Messergebnisse der 54 mit IDV behandelten Patienten dargestellt.

Abbildung 12: IDV-Plasmakonzentrationen und Triglyzeride bei 54 Patienten

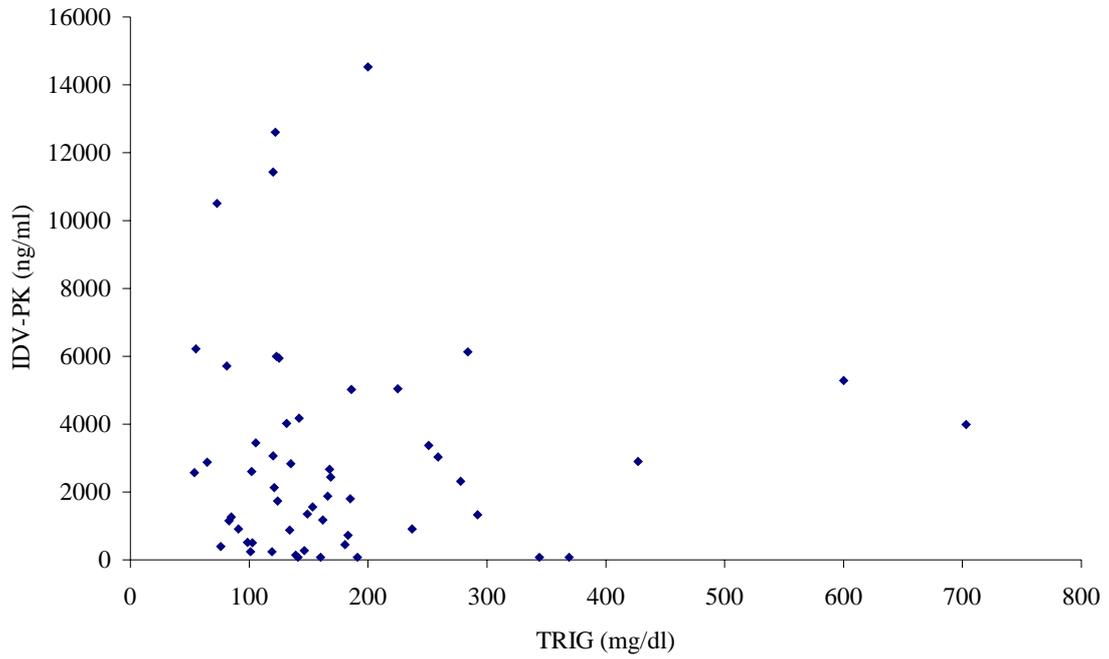


Abbildung 13: IDV-Plasmakonzentrationen und Gesamtcholesterin bei 54 Patienten

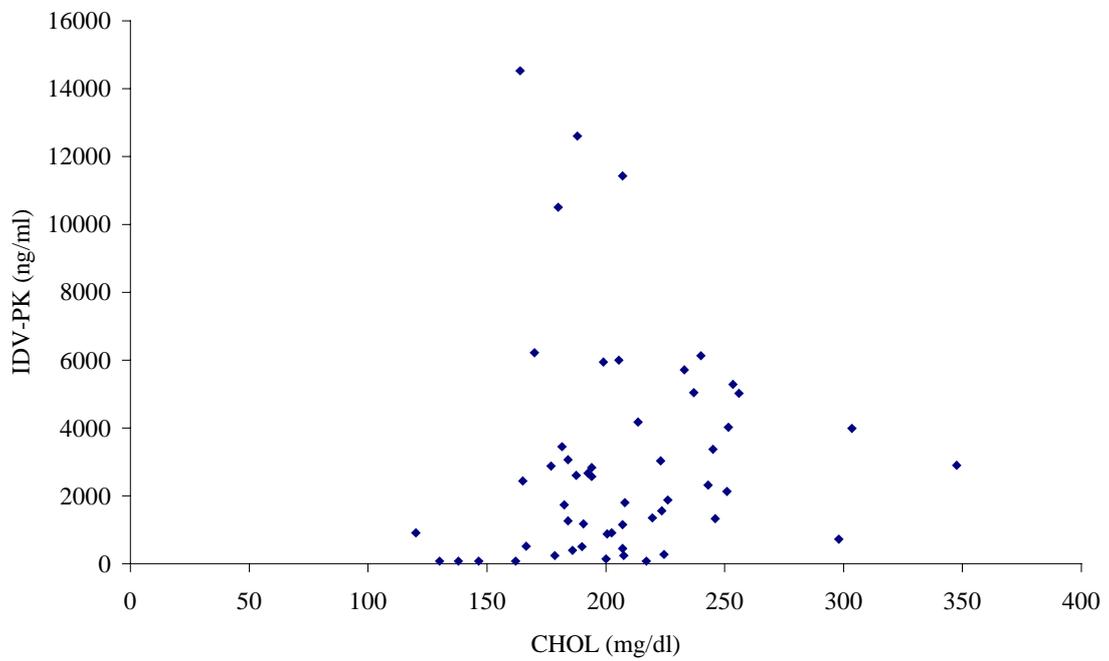
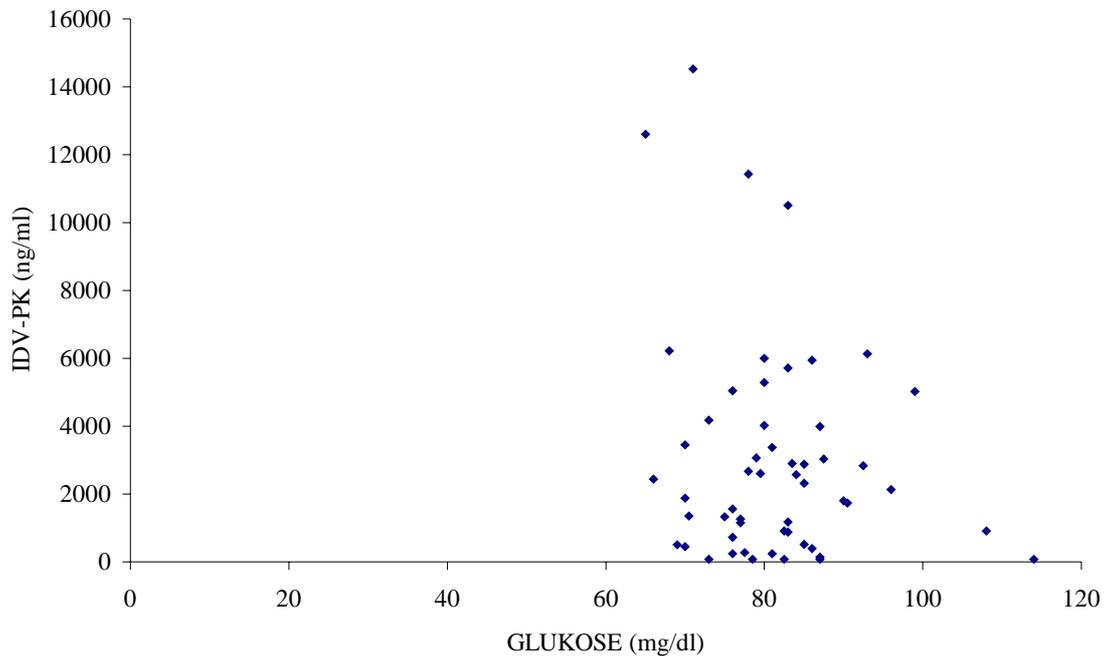


Abbildung 14: IDV-Plasmakonzentrationen und Glukose bei 54 Patienten



In Tabelle 11 ist die Korrelation zwischen den Lipid- bzw. Glukosewerten und der Höhe der einzelnen Proteaseinhibitor-Plasmakonzentrationen dargestellt:

Tabelle 11: Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV

und den Serumlipid- und Glukosewerten von 91 Patienten

		Triglyzeride	Cholesterin	Glukose
IDV (PK)	Korrelationskoeffizient	-0,036	0,255	-0,068
	Signifikanz (2-seitig)	0,794	0,063	0,627
RTV (PK)	Korrelationskoeffizient	0,29	0,539	0,104
	Signifikanz (2-seitig)	0,073	<0,001**	0,527
SQV (PK)	Korrelationskoeffizient	0,473	0,529	0,287
	Signifikanz (2-seitig)	0,001**	<0,001**	0,046*
NFV (PK)	Korrelationskoeffizient	0,078	0,423	-0,111
	Signifikanz (2-seitig)	0,751	0,071	0,652

* p<0,05

**p<0,01

5.3.2 Patienten mit Hyperlipidämie vor PI-Therapie

5.3.2.1 Patienten mit Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie

18 von 70 Patienten (26%) hatten bereits vor PI-Therapiebeginn eine Hyperlipidämie (Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie) (s. Abschnitt 5.2.2). Folglich lagen die Lipidwerte bei 52 Patienten (74%) vor Therapiebeginn im Normbereich. Die mittleren Plasmakonzentrationen (PK) der später verabreichten Proteaseinhibitoren beider Gruppen sind in Tabelle 12 aufgeführt:

Tabelle 12: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit und ohne Hyperlipidämie vor PI-Therapie

		Pat. mit normalen Lipiden (n=52)	Pat. mit HLÄ (n=18)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	3346±3471 (n=36)	2999±3579 (n=8)
	Median	2353 (n=36)	2495 (n=8)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	2914±3073 (n=20)	4056±2713 (n=9)
	Median	1565 (n=20)	33795 (n=9)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	410±509 (n=24)	819±823 (n=12)
	Median	241 (n=24)	503 (n=12)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	1906±478 (n=7)	1524±1908 (n=3)
	Median	1989 (n=7)	844 (n=3)

Beim Vergleich der einzelnen Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hyperlipidämie vor PI-Therapiebeginn konnte für keinen Proteaseinhibitoren ein signifikanter Unterschied gefunden werden.

5.3.2.2 Patienten mit Hypertriglyzeridämie

Eine Hypertriglyzeridämie (HTÄ) wurde bei 14 von 70 Patienten (20%) vor PI-Therapiebeginn diagnostiziert. Bei 56 Patienten (80%) lagen somit die Triglyzeridwerte vor Beginn der PI-Therapie im Normbereich. Die Plasmakonzentrationen der Patienten mit und ohne Hypertriglyzeridämie zeigt Tabelle 13:

Tabelle 13: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit und ohne Hypertriglyzeridämie vor PI-Therapie

		Pat. ohne HTÄ vor PI (n=56)	Pat. mit HTÄ vor PI (n=14)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	3490±3651 (n=38)	1973±1200 (n=6)
	Median	2353 (n=38)	2497 (n=6)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	2950±2927 (n=22)	4268±3089 (n=7)
	Median	2418 (n=22)	3379 (n=7)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	463±536 (n=27)	797±903 (n=9)
	Median	274 (n=27)	197 (n=9)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	2128±767 (n=8)	447±562 (n=2)
	Median	2058 (n=8)	447 (n=2)

Die acht Patienten mit normalen Triglyzeridwerten vor PI-Therapiebeginn hatten später signifikant höhere NFV-Plasmaspiegel als die beiden Patienten, bei denen vor Beginn der PI-Therapie eine Hypertriglyzeridämie diagnostiziert wurde (asymptotische 2-seitige Signifikanz von $p=0,037$). Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten (8 bzw. 2 Patienten), wurde zur Überprüfung des Ergebnisses zusätzlich die Monte-Carlo-Signifikanz berechnet. Sie liefert ein exakteres Ergebnis bei kleineren Häufigkeiten und zeigte ebenfalls mit $p=0,043$, dass ein signifikanter Unterschied der NFV-Plasmakonzentrationen zwischen beiden Gruppen besteht.

Für die restlichen Proteaseinhibitoren (IDV, RTV und SQV) konnten keine signifikanten Unterschiede der Plasmakonzentrationen gefunden werden.

5.3.2.3 Patienten mit Hypercholesterinämie

6 von 70 Patienten (9%) hatten schon vor PI-Therapiebeginn eine Hypercholesterinämie (HCÄ), wohingegen bei 64 Patienten (91%) die Cholesterinwerte im Normbereich lagen. Die späteren PI-Plasmakonzentrationen in beiden Gruppen zeigt Tabelle 14:

Tabelle 14: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie vor PI-Therapie

		Pat. ohne HCÄ vor PI (n=64)	Pat. mit HCÄ vor PI (n=6)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	3150±3271 (n=42)	6076±7565 (n=2)
	Median	2441 (n=42)	6076 (n=2)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	3105±3021 (n=26)	4685±2396 (n=3)
	Median	2015 (n=26)	3630 (n=3)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	478±621 (n=32)	1096±695 (n=4)
	Median	216 (n=32)	1192 (n=4)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	1582±791 (n=9)	3679 (n=1)
	Median	1791 (n=9)	3679 (n=1)

Die Plasmakonzentrationen aller Proteaseinhibitoren waren bei Patienten, die vor PI-Therapiebeginn eine Hypercholesterinämie hatten, durchschnittlich höher als bei Patienten mit normalen Cholesterinwerten vor PI-Therapiebeginn. Es fand sich jedoch weder für IDV noch für RTV oder SQV ein signifikanter Unterschied in der Höhe der Plasmakonzentrationen. Der Unterschied zwischen der medianen NFV-Plasmakonzentration von Patienten mit Hypercholesterinämie und der von Patienten mit normalem Cholesterin konnte auf eine Signifikanz nicht überprüft werden, da bei nur einem Patienten mit Hypercholesterinämie vor PI-Therapiebeginn die spätere NFV-Plasmakonzentrationen gemessen wurde.

5.3.3 Patienten mit Hyperlipidämie während PI-Therapie

45 der 91 Patienten des Kollektivs (49%) hatten während der PI-Therapie normale Triglyzerid- und Cholesterinwerte (Trig. 116±32 mg/dl, Chol. 184±27 mg/dl).

Bei 46 von 91 Patienten (51%) waren ein oder beide Parameter erhöht: 33 der 46 Patienten (72%) hatten erhöhte Triglyzeridwerte (322±145 mg/dl) und bei 34 Patienten (74%) waren die Cholesterinwerte erhöht (254±29 mg/dl). 21 der 46 Patienten (46%) hatten sowohl erhöhte Triglyzerid- als auch Cholesterinwerte.

5.3.3.1 Patienten mit Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie

Die PI-Plasmakonzentrationen der Patienten mit und ohne Hyperlipidämie (HTÄ und/oder HCÄ) sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit und ohne Hyperlipidämie während PI-Therapie

		Pat. mit normalen Lipiden (n=45)	Pat. mit HLÄ (n=46)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	3001±3387 (n=30)	3027±3119 (n=24)
	Median	2083 (n=30)	2225 (n=24)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	1885±1893 (n=16)	3739±2965 (n=23)
	Median	1128 (n=16)	2996 (n=23)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	411±647 (n=22)	640±692 (n=27)
	Median	109 (n=22)	297 (n=27)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	1343±861 (n=6)	1996±1088 (n=13)
	Median	1296 (n=6)	1989 (n=13)

Signifikante Unterschiede fanden sich für die medianen Plasmakonzentrationen von RTV und SQV ($p=0,026$ und $p=0,028$). Die Differenz zwischen den IDV-Plasmakonzentration war nicht signifikant ($p=0,728$) und auch die NFV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit Hyperlipidämie unterschieden sich nicht signifikant von denen mit normalen Fettwerten ($p=0,273$).

In Abbildung 15 bis Abbildung 18 wird die Verteilung der Plasmakonzentrationen in den beiden Gruppen verdeutlicht:

Abbildung 15: Die IDV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hyperlipidämie während PI-Therapie

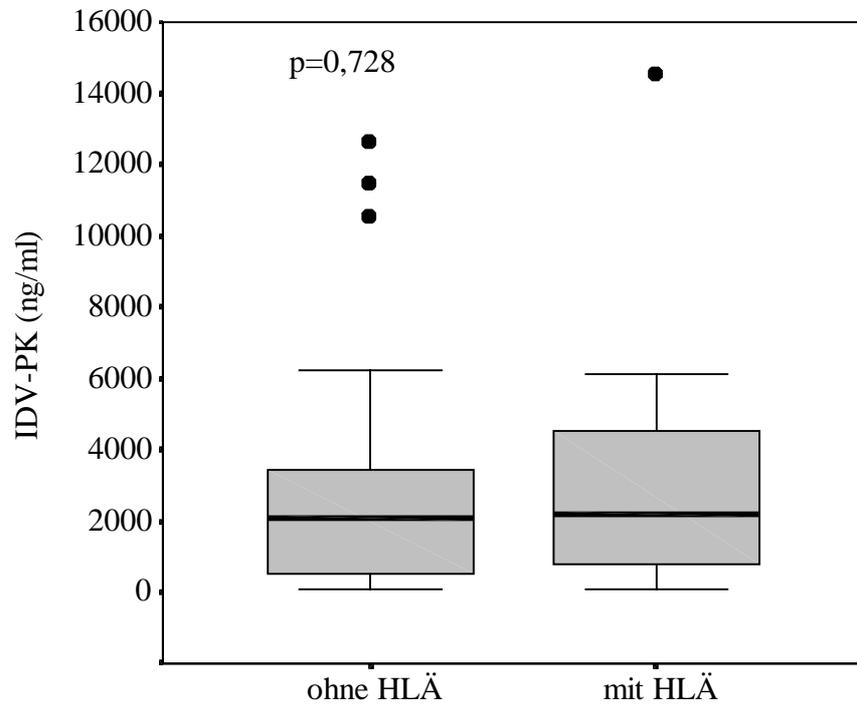


Abbildung 16: Die RTV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hyperlipidämie während PI-Therapie

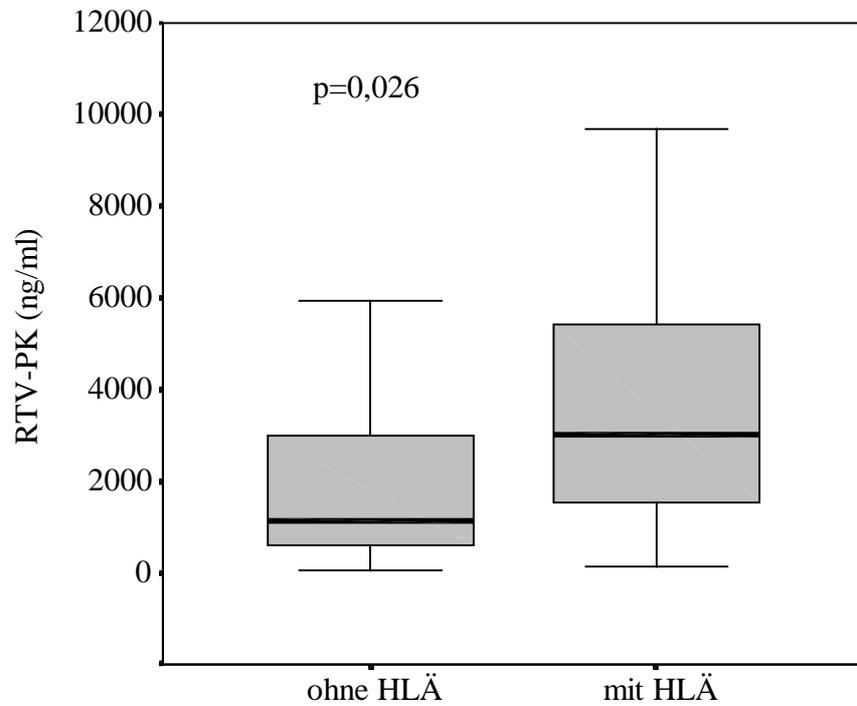


Abbildung 17: Die SQV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hyperlipidämie während PI-Therapie

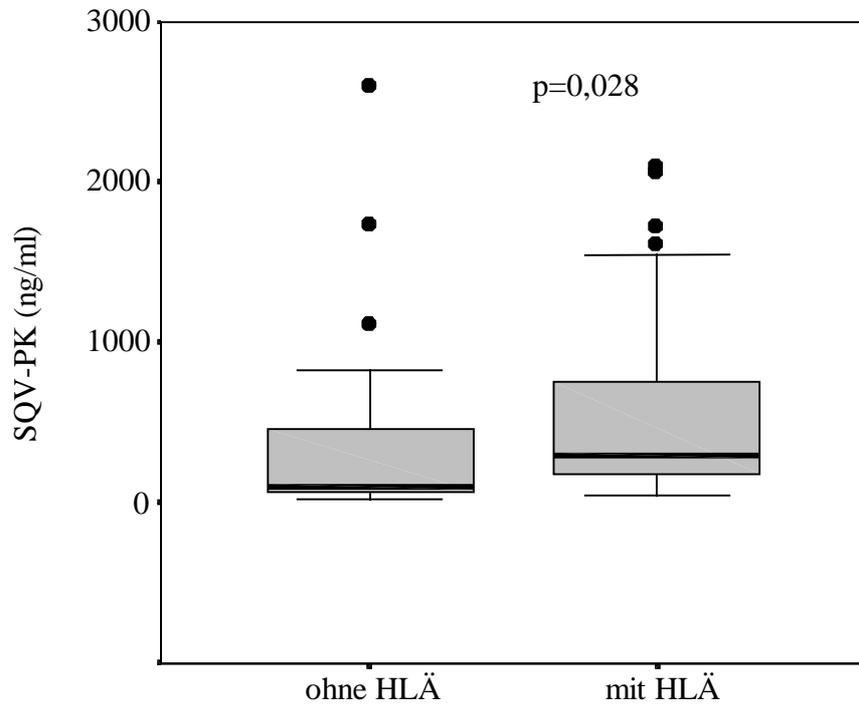
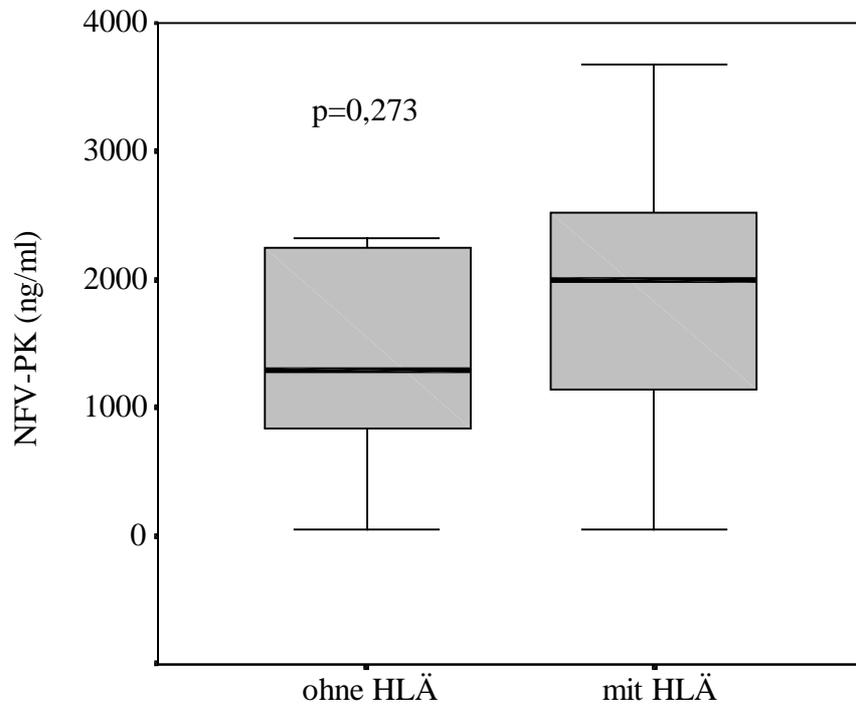


Abbildung 18: Die NFV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hyperlipidämie während PI-Therapie



5.3.3.2 Patienten mit Hypertriglyzeridämie

Die PI-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hypertriglyzeridämie (HTÄ) während einer PI-haltigen Therapie sind in Tabelle 16 aufgeführt:

Tabelle 16: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit und ohne Hypertriglyzeridämie während PI-Therapie

		Pat. ohne HTÄ (n=58)	Pat. mit HTÄ (n=33)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	2934±3173 (n=36)	3171±3458 (n=18)
	Median	2006 (n=36)	2610 (n=18)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	2092±1878 (n=18)	3739±3110 (n=21)
	Median	1409 (n=18)	2841 (n=21)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	405±605 (n=30)	746±742 (n=19)
	Median	129 (n=30)	361 (n=19)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	1816±1055 (n=13)	1733±1120 (n=6)
	Median	1791 (n=13)	1784 (n=6)

Hier konnte nur für SQV eine signifikante Differenz der Plasmakonzentration gefunden werden ($p=0,018$). Die IDV-Plasmakonzentration sowie die Plasmakonzentrationen von RTV und NFV bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie unterschieden sich nicht signifikant von denen der Patienten mit normalen Triglyzeridwerten ($p=0,811$, $p=0,096$ und $p=0,965$) (s. Abbildung 19 bis Abbildung 22).

Abbildung 19: Die IDV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hypertriglyzeridämie während PI-Therapie

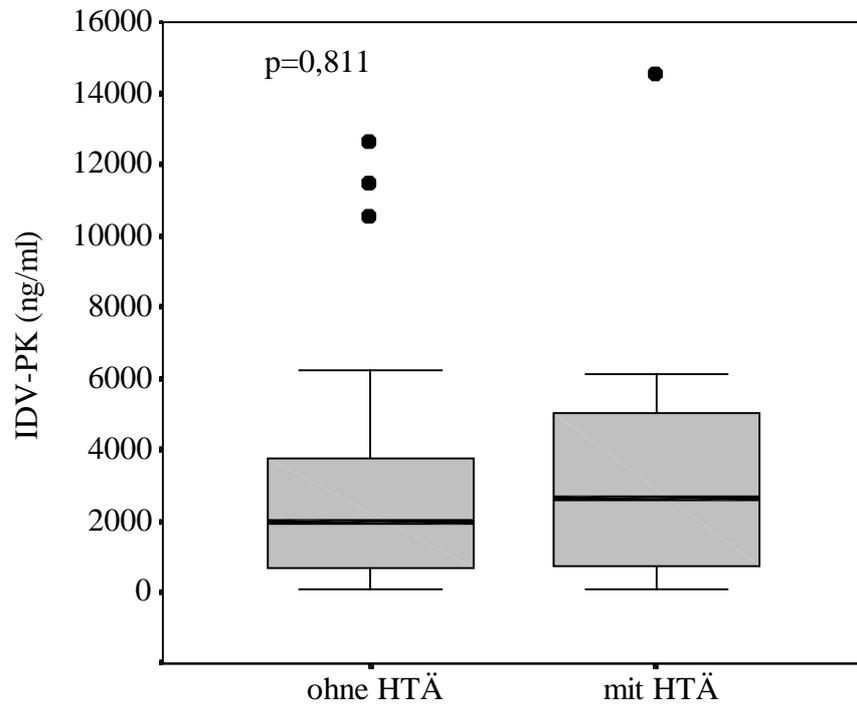


Abbildung 20: Die RTV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hypertriglyzeridämie während PI-Therapie

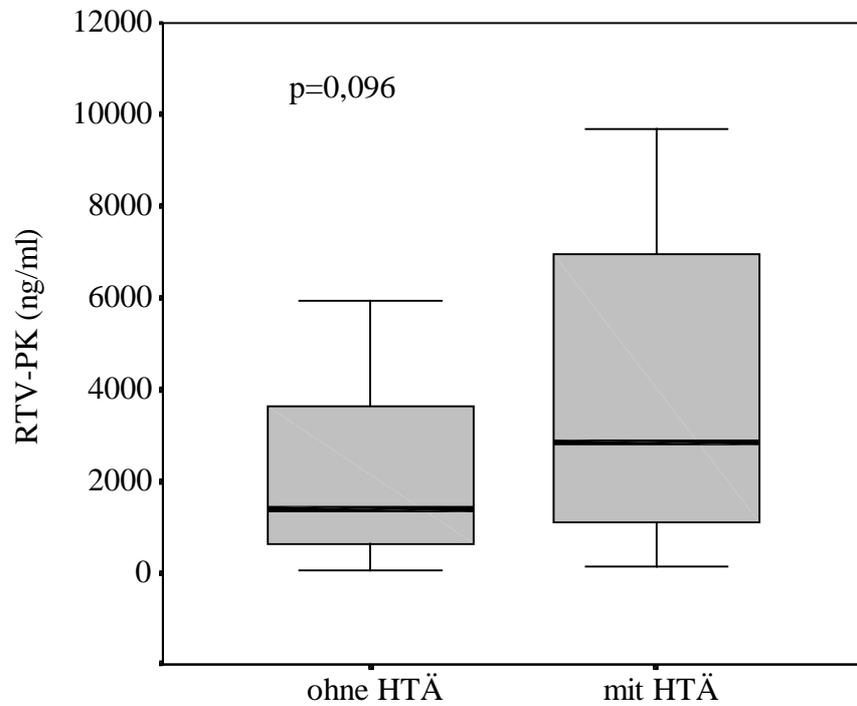


Abbildung 21: Die SQV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hypertriglyzeridämie während PI-Therapie

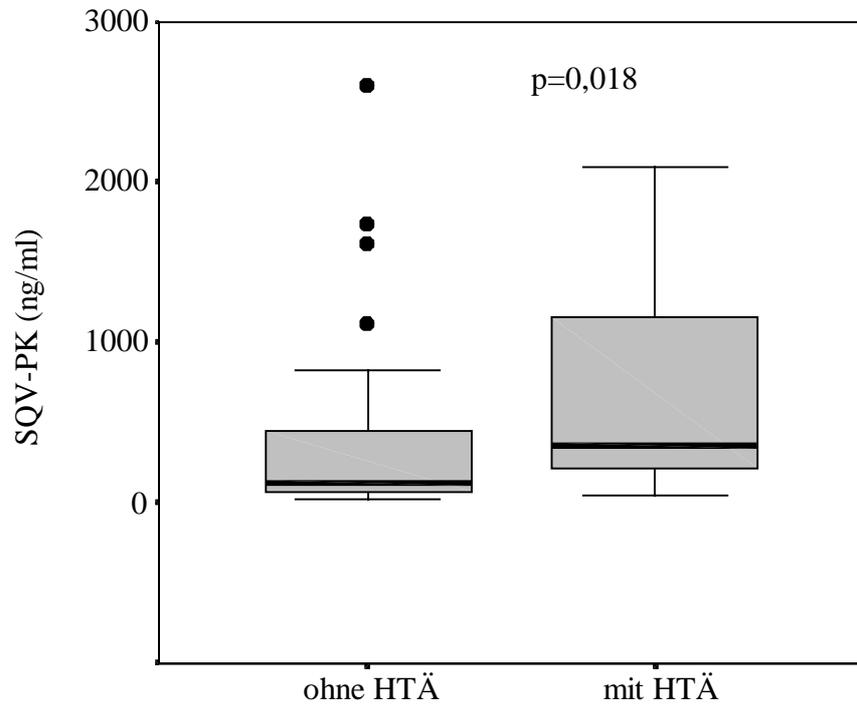
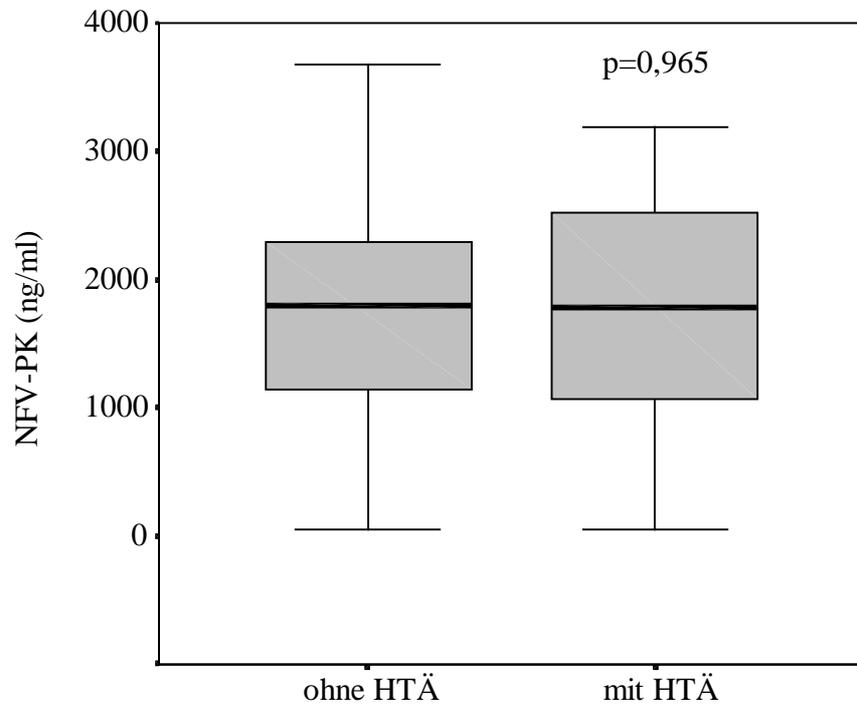


Abbildung 22: Die NFV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hypertriglyzeridämie während PI-Therapie



5.3.3.3 Patienten mit Hypercholesterinämie

Beim Vergleich der PI-Plasmakonzentrationen von Patienten mit Hypercholesterinämie (HCÄ) mit denen von Patienten ohne erhöhte Cholesterinwerte während PI-Therapie (s. Tabelle 17, Abbildung 23 bis Abbildung 26) zeigte sich für RTV und SQV ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,001$ bzw. $p=0,004$).

Tabelle 17: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie während PI-Therapie

		Pat. ohne HCÄ (n=57)	Pat. mit HCÄ (n=34)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	2918±3739 (n=37)	3220±1803 (n=17)
	Median	1349 (n=37)	3032 (n=17)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	1789±1737 (n=22)	4519±3008 (n=17)
	Median	1128 (n=22)	3524 (n=17)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	366±580 (n=28)	765±738 (n=21)
	Median	118 (n=28)	361 (n=21)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	1329±984 (n=8)	2125±997 (n=11)
	Median	1296 (n=8)	1989 (n=11)

Abbildung 23: Die IDV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie während PI-Therapie

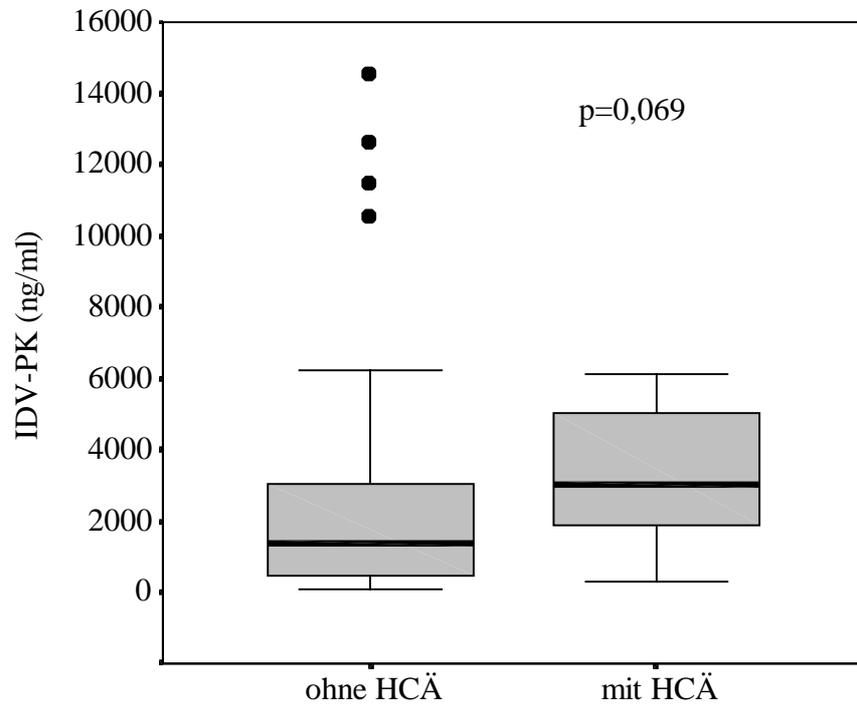


Abbildung 24: Die RTV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie während PI-Therapie

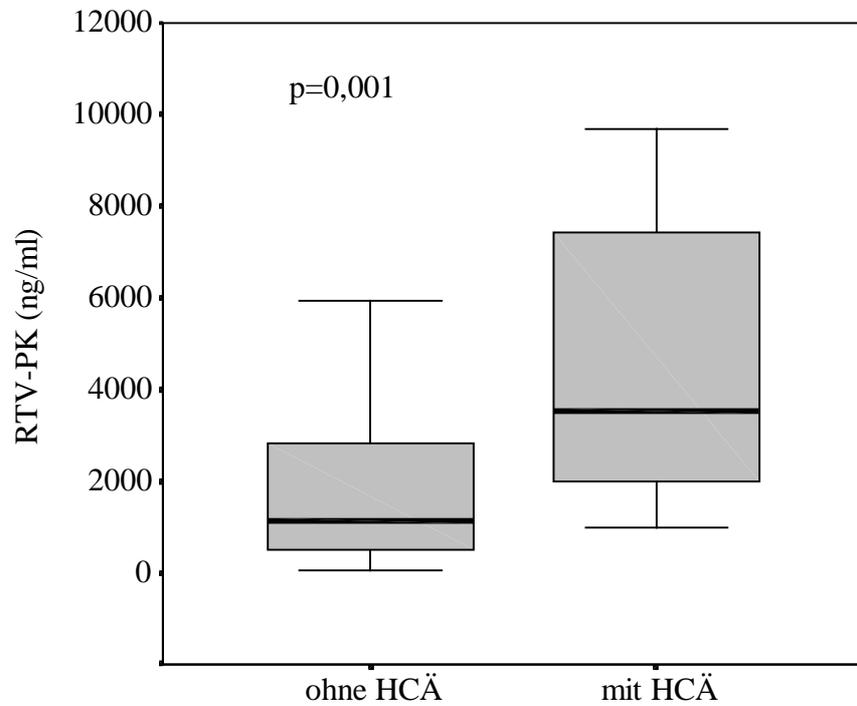


Abbildung 25: Die SQV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie während PI-Therapie

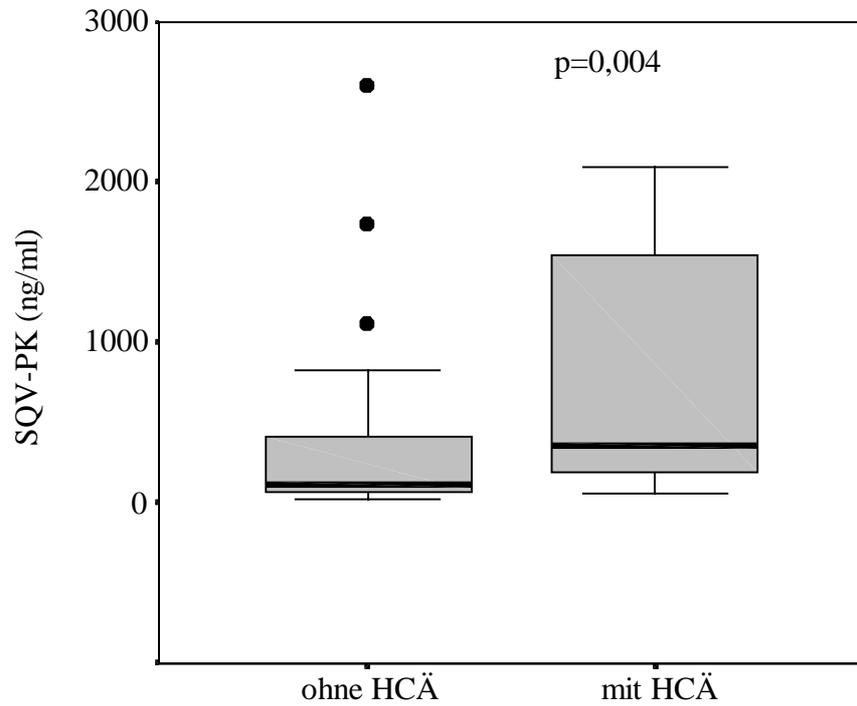
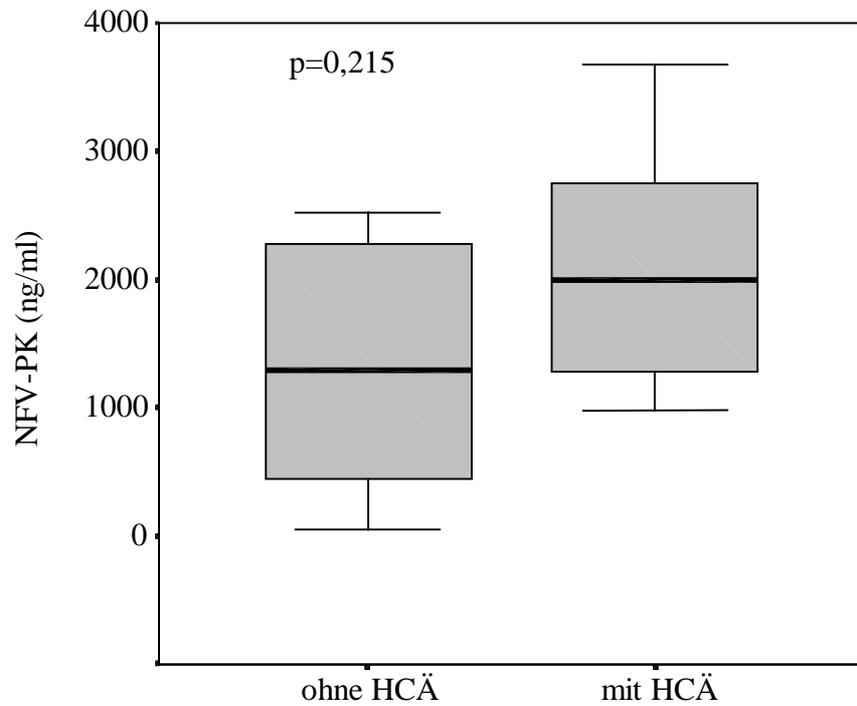


Abbildung 26: Die NFV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie während PI-Therapie



5.3.4 Patienten mit Hyperlipidämie während, aber nicht vor PI-Therapiebeginn

5.3.4.1 Patienten mit Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie

52 von 70 Patienten (74%) hatten vor PI-Therapiebeginn sowohl normale Triglyzerid- als auch Cholesterinwerte. Von diesen 52 Patienten entwickelten 20 (38%) nach PI-Therapiebeginn eine Hypertriglyzeridämie und/oder eine Hypercholesterinämie. Bei 32 der 52 Patienten (62%) mit normalen Triglyzerid- und Cholesterinwerte vor der Therapie stiegen diese Werte auch nach PI-Therapiebeginn nicht an. Die PI-Plasmakonzentrationen beider Gruppen sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Tabelle 18: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit und ohne Hyperlipidämie während, aber nicht vor PI-Therapiebeginn

		Pat. mit normalen Lipiden (n=32)	Pat. mit HLÄ (n=20)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	2979±3336 (n=23)	3996±3745 (n=13)
	Median	1731 (n=23)	3370 (n=13)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	1474±1823 (n=11)	4673±3455 (n=9)
	Median	684 (n=11)	3575 (n=9)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	262±320 (n=15)	657±675 (n=9)
	Median	110 (n=15)	361 (n=9)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	1636±591 (n=3)	2108±310 (n=4)
	Median	1340 (n=3)	2058 (n=4)

Die PI-Plasmakonzentrationen von Patienten, die nach Beginn einer PI-haltigen Therapie eine Hyperlipidämie entwickelten, waren im Mittel alle höher als die PI-PK von Patienten, deren Fettwerte nach PI-Therapiebeginn nicht angestiegen sind. Beim Vergleich der einzelnen Plasmakonzentrationen (PK) beider Gruppen wurde für RTV und SQV ein signifikanter Unterschied in der Höhe der Plasmakonzentrationen gefunden ($p=0,011$ bzw. $p=0,022$).

5.3.4.2 Patienten mit Hypertriglyzeridämie

Bei 26 von 70 Patienten (37%) wurde unter PI-Therapie eine Hypertriglyzeridämie diagnostiziert. Bei 16 der 26 Patienten (62%) erhöhten sich die Triglyzeridwerte erst nach Beginn der PI-Therapie (s. Kapitel 5.2.2). Die PI-Plasmakonzentrationen dieser 16 Patienten werden zusammen mit den PK von 40 Patienten, deren Triglyzeridwerte sowohl vor als auch nach Beginn der PI-Therapie im Normbereich lagen, in Tabelle 19 aufgeführt:

Tabelle 19: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit und ohne Hypertriglyzeridämie während, aber nicht vor PI-Therapiebeginn

		Pat. ohne HTÄ (n=40)	Pat. mit HTÄ (n=16)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	3258±3472 (n=28)	4139±4242 (n=10)
	Median	2006 (n=28)	3681 (n=10)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	1823±1870 (n=13)	4577±3493 (n=9)
	Median	744 (n=13)	3524 (n=9)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	328±422 (n=19)	783±667 (n=8)
	Median	125 (n=19)	497 (n=8)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	2062±887 (n=6)	2327±282 (n=2)
	Median	1890 (n=6)	2327 (n=2)

Auch hier waren die RTV- und SQV-Plasmakonzentrationen von Patienten, die nach Beginn der PI-Therapie eine Hypertriglyzeridämie entwickelten, signifikant höher als die der Patienten, deren Triglyzeride sich nach PI-Therapiebeginn nicht erhöhten ($p=0,042$ bzw. $p=0,015$).

5.3.4.3 Patienten mit Hypercholesterinämie

18 Patienten mit zuvor normalen Cholesterinwerten entwickelten nach PI-Therapiebeginn eine Hypercholesterinämie. Bei 46 Patienten lag das Cholesterin sowohl vor als auch nach Beginn der PI-Therapie im Normbereich. Die mittleren PI-Plasmakonzentrationen der Patienten zeigt Tabelle 20:

Tabelle 20: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie während, aber nicht vor PI-Therapiebeginn

		Pat. ohne HCÄ (n=46)	Pat. mit HCÄ (n=18)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	2964±3685 (n=31)	3676±1649 (n=11)
	Median	1731 (n=31)	3370 (n=11)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	1524±1682 (n=15)	5260±3163 (n=11)
	Median	744 (n=15)	3861 (n=11)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	237±273 (n=22)	1007±837 (n=10)
	Median	118 (n=22)	667 (n=10)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	1388±924 (n=6)	1969±169 (n=3)
	Median	1296 (n=6)	1989 (n=3)

Die Plasmakonzentrationen aller vier Proteaseinhibitoren waren auch hier im Durchschnitt bei den Patienten höher, die nach PI-Therapiebeginn eine Hypercholesterinämie entwickelten, als bei Patienten, deren Cholesterinwerte nach Beginn der PI-Therapie im Normbereich blieben. Mit $p=0,001$ bzw. $p=0,002$ war der Unterschied der Plasmakonzentrationen von RTV- bzw. SQV signifikant.

5.3.5 Patienten mit Hyperglykämie während PI-Therapie

Bei nur einem der 91 Patienten wurde ein erhöhter medianer Glukosewert (114 mg/dl) unter PI-Therapie festgestellt und somit eine Hyperglykämie diagnostiziert. Der mittlere Glukosewert der übrigen 90 Patienten betrug 82 ± 10 mg/dl.

5.3.6 Patienten mit Fettverteilungsstörung

Fettverteilungsstörungen (FVS) fanden sich in unterschiedlichem Ausmaß bei insgesamt 21 der 91 (23%) Patienten (s. Tabelle 30 in der Anlage). Beim Vergleich der medianen PI-Plasmakonzentrationen dieser Patienten mit denen der 70 Patienten ohne Fettverteilungsstörung zeigte sich für keinen Proteaseinhibitoren ein signifikanter Unterschied in der Höhe seiner mittleren Plasmakonzentration (s. Tabelle 21). Die Verteilung der Messwerte wird in Abbildung 27 bis Abbildung 30 verdeutlicht.

Tabelle 21: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit und ohne Fettverteilungsstörung

		Pat. ohne Fettverteilungsstörung (n=70)	Pat. mit Fettverteilungsstörung (n=21)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	2923±3241 (n=44)	3408±3378 (n=10)
	Median	2006 (n=44)	2460 (n=10)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	2735±2675 (n=27)	3527±2835 (n=12)
	Median	2017 (n=27)	3110 (n=12)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	411±511 (n=35)	854±921 (n=14)
	Median	197 (n=35)	322 (n=14)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	1856±969 (n=16)	1436±1603 (n=3)
	Median	1890 (n=16)	1067 (n=3)

Abbildung 27: Die IDV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Fettverteilungsstörung (FVS)

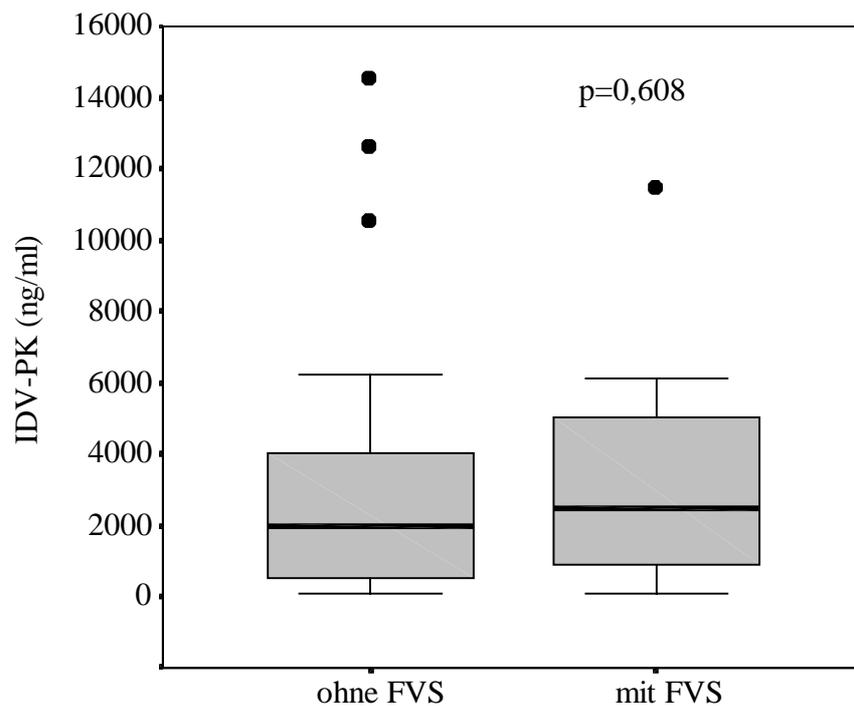


Abbildung 28: Die RTV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Fettverteilungsstörung

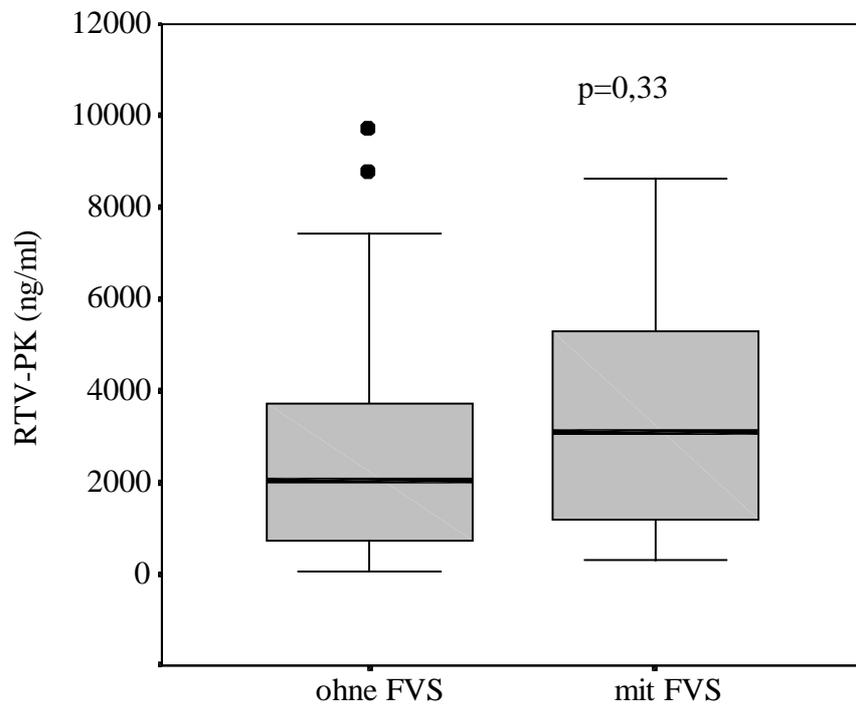


Abbildung 29: Die SQV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Fettverteilungsstörung

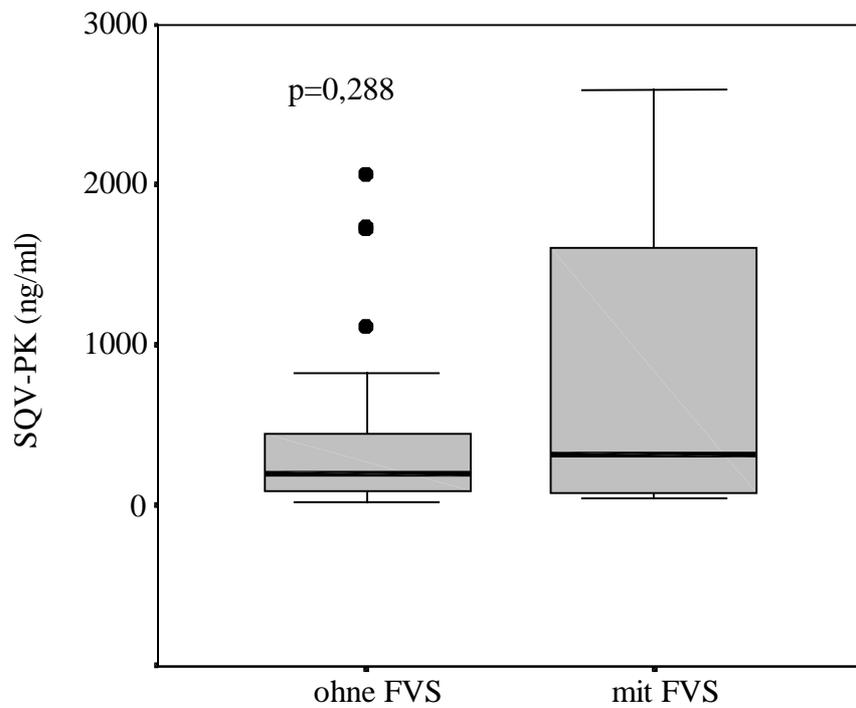
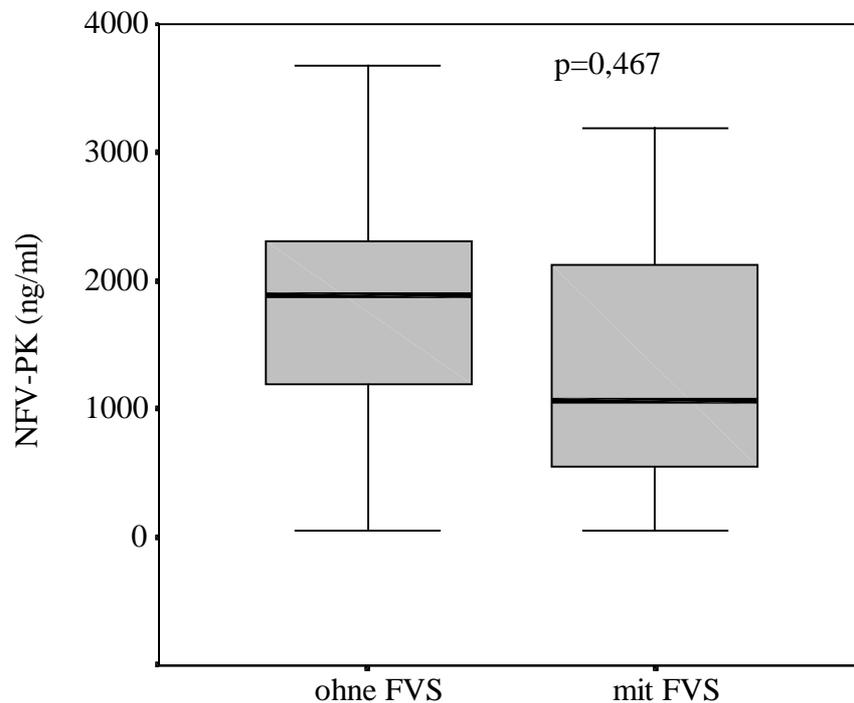


Abbildung 30: Die NFV-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Fettverteilungsstörung



Von den insgesamt 21 betroffenen Patienten hatten 13 Patienten (62%) eine milde, 6 Patienten (29%) eine moderate und 2 Patienten (10%) eine schwere Form der Fettverteilungsstörung. Die PI-Plasmakonzentrationen der Patienten in den drei Gruppen sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Beim Vergleich der einzelnen PI-Plasmakonzentrationen von Patienten mit milder, moderater bzw. schwerer Fettverteilungsstörung zeigte sich für keinen Proteaseinhibitor eine Abhängigkeit der Ausprägung der Lipodystrophie von den jeweiligen Plasmakonzentrationen. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten wurden für den Vergleich der einzelnen PI-Plasmakonzentrationen in den drei Gruppen keine statistischen Tests durchgeführt.

Tabelle 22: Die mittleren und medianen Plasmakonzentrationen von IDV, RTV, SQV und NFV bei Patienten mit milder, moderater und schwerer Form der Fettverteilungsstörung

		milde Form (n=13)	moderate Form (n=6)	schwere Form (n=2)
IDV (ng/ml)	Mittelwert	3745±3742 (n=8)	2061±358 (n=2)	(n=0)
	Median	2756 (n=8)	2061 (n=2)	(n=0)
RTV (ng/ml)	Mittelwert	2951±3035 (n=6)	5459±2288 (n=4)	1392±766 (n=2)
	Median	2124 (n=6)	5298 (n=4)	1392 (n=2)
SQV (ng/ml)	Mittelwert	709±985 (n=7)	1359±814 (n=5)	99±78 (n=2)
	Median	260 (n=7)	1616 (n=5)	99 (n=2)
NFV (ng/ml)	Mittelwert	2129±1502 (n=2)	(n=0)	49 (n=1)
	Median	2129 (n=2)	(n=0)	49 (n=1)

5.4 Kardiovaskuläre Komplikationen

Im Beobachtungszeitraum erlitten insgesamt 4 der 91 Patienten des Kollektivs (4%) eine der beiden ausgewerteten kardiovaskulären Komplikationen: drei Patienten hatten einen Herzinfarkt und ein Patient erlitt einen apoplektischen Insult (s. Tabelle 23).

Patient 1 nahm bis zum Zeitpunkt seines Herzinfarktes im August 1999 eine Kombinationstherapie aus Lamivudin (3TC), Stavudin (D4T), Ritonavir (RTV) und Saquinavir (SQV) ein. 3TC, D4T und RTV wurden bis zu diesem Zeitpunkt über insgesamt 723 Tage, SQV über 1112 Tage eingenommen. Die medianen Plasmakonzentrationen lagen bis zum August 1999 mit 6965 ng/ml für RTV bzw. mit 2064 ng/ml für SQV deutlich über dem Durchschnittswert des gesamten Kollektivs (2022 ng/ml für RTV bzw. 248 ng/ml für SQV, s. Kapitel 5.1).

Der Medianwert der Triglyzeride, die zwischen dem Beginn der PI-haltigen Therapie und dem Zeitpunkt des kardiovaskulären Ereignisses gemessen wurde, lag mit 683 mg/dl weit oberhalb der Normgrenze (172 mg/dl). Bei einem medianen Cholesterinwert von über 220 mg/dl (254 mg/dl) bestand bei dem Patienten zusätzlich eine Hypercholesterinämie. Mit einem medianen Glukosewert von 110 mg/dl lag der Patient genau an der Obergrenze des Normbereichs für Glukose.

Als weitere Risikofaktoren fand sich ein Nikotinabusus sowie eine familiäre Disposition für kardiovaskuläre Ereignisse.

Patient 2 nahm zum Zeitpunkt seines Herzinfarktes im September 1999 eine fünffache Kombinationstherapie aus Didanosin (DDI), Stavudin (D4T), Efavirenz (EFV), SQV und RTV ein, wobei DDI, D4T und RTV zu diesem Zeitpunkt über insgesamt 780 Tage, SQV über 995 und EFV über 203 Tage eingenommen wurden. Die medianen Plasmakonzentrationen lagen auch bei diesem Patienten mit 9302 ng/ml für RTV und 2208 ng/ml für SQV weit über dem Durchschnittswert des gesamten Kollektivs.

Auch bei ihm bestanden zum Zeitpunkt des Herzinfarktes eine Hypercholesterinämie und eine Hypertriglyzeridämie sowie als weitere Risikofaktoren ein Nikotinabusus und eine familiäre Disposition für kardiovaskuläre Ereignisse.

Patient 3 erlitt im November 1999 einen Herzinfarkt und nahm zu diesem Zeitpunkt seit 254 Tagen eine Therapie mit DDI, D4T, NFV und SQV ein. Die medianen Plasmakonzentrationen lagen mit 97 ng/ml für SQV und 935 ng/ml für NFV unter dem Durchschnittswert des gesamten Kollektivs (248 ng/ml für SQV bzw. 1791 ng/ml für NFV).

Die Triglyzeride lagen mit 146 mg/d voll, das mediane Cholesterin mit 218 mg/dl gerade noch im Normbereich. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren waren bei diesem Patienten nicht bekannt.

Patient 4 hatte im Februar 1997 einen apoplektischen Insult. Seine HIV-Infektion war zu diesem Zeitpunkt zwar schon seit 10 Jahren bekannt, eine antiretrovirale Therapie erfolgte jedoch noch nicht. Sie begann erst im Februar 1998 unter anderem mit den Proteaseinhibitoren SQV und RTV.

Bei dem Patienten bestand als Risikofaktor eine langjährige arterielle Hypertonie.

Eine Fettverteilungsstörung fand sich in unterschiedlichem Ausmaß bei insgesamt drei der vier Patienten (s. Tabelle 23). Die BMI-Werte der Patienten 1, 3 und 4 lagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Normbereich, während Patient 2 mit einem BMI von 18 die Normgrenze deutlich unterschritten hatte.

Tabelle 23: Daten der 4 Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen

Pat.-Nr.	1	2	3	4
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	männlich
Alter (Jahre)	51	53	40	61
Erstdiagnose der HIV-Infektion	1987	1987	1985	1987
CDC-Klassifikation	B2	B3	B2	A3
mediane Trig. (mg/dl) ¹	683	480	146	-
medianes Chol. (mg/dl) ¹	254	293	218	-
mediane Glukose (mg/dl) ¹	110	80,5	97	-
Fettverteilungsstörung	2**	2**	-	1*
Gewicht (kg)	73	54	63	75
BMI	24	18	20	23
mediane PI-PK ¹ :				
IDV (ng/ml)	-	-	-	-
RTV(ng/ml)	6965	9302	-	-
SQV(ng/ml)	2064	2208	97	-
NFV(ng/ml)	-	-	935	-
KV-Komplikation	Herzinfarkt	Herzinfarkt	Herzinfarkt	Apoplex
im Alter von (Jahre):	50	52	39	58

*milde Fettverteilungsstörung

**moderate Fettverteilungsstörung

¹Werte, die zwischen Beginn der PI-Therapie und dem kardiovaskulären Ereignis gemessen wurden

5.5 Therapie mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Die 91 Patienten des Kollektivs nahmen im Rahmen der antiretroviralen Therapie verschiedene Nukleosidische- und Nicht-Nukleosidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren ein. Die Dauer der Therapie sowie die Anzahl der Patienten, die diese Medikamente einnahmen, wurden bereits in Tabelle 8 (S. 32) aufgeführt.

In diesem Kapitel wird untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen der Dauer einer Behandlung mit den verschiedenen RTI bei Patienten mit und ohne Hyperlipidämie bzw. Fettverteilungsstörung besteht. Auf einen Vergleich der RTI-

Therapiedauer von Patienten mit Hyperglykämie mit denen von Patienten ohne erhöhte Glukosewerte wurde aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit Hyperglykämie (1 Patient) verzichtet. Der NNRTI Nevirapin wurde in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt, da die Anzahl der Patienten, die dieses Medikament einnahm, mit sieben zu gering war.

5.5.1 Patienten mit Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie

51 der 91 Patienten (56%) des Kollektivs hatten im gesamten Beobachtungszeitraum eine Hyperlipidämie (Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie). Bei 40 Patienten (44%) waren die Lipidwerte nicht erhöht. Die mittlere Therapiedauer mit den verschiedenen RTI ist in Tabelle 24 aufgeführt.

Tabelle 24: Die mittlere RTI-Behandlungsdauer mit den Substanzen AZT, ddC, DDI, D4T, 3TC, ABC, EFV und NEV bei Patienten mit und ohne Hyperlipidämie

NRTI	Pat. ohne HLÄ (n=40)	Pat. mit HLÄ (n=51)
Zidovudin (AZT)	1072±605 (n=38)	912±699 (n=44)
Zalcitabin (ddC)	696±472 (n=10)	693±718 (n=7)
Didanosin (DDI)	368±289 (n=20)	597±443 (n=25)
Stavudin (D4T)	501±254 (n=21)	666±413 (n=30)
Lamivudin (3TC)	786±380 (n=37)	720±413 (n=43)
Abacavir (ABC)	232±138 (n=10)	290±142 (n=11)
NNRTI		
Efavirenz (EFV)	309±158 (n=37)	412±165 (n=17)
Nevirapin (NEV)	422±189 (n=4)	581±335 (n=3)

Die Unterschiede in der Dauer der Therapie waren für keinen der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren signifikant.

5.5.2 Patienten mit Hypertriglyzeridämie

Eine Hypertriglyzeridämie wurde bei insgesamt 37 der 91 Patienten (41%) diagnostiziert, wohingegen bei 54 Patienten (59%) die Triglyzeride im Normbereich lagen. Die Therapiedauer mit den einzelnen RTI zeigt Tabelle 25.

Tabelle 25: Die mittlere RTI-Behandlungsdauer mit den Substanzen AZT, ddC, DDI, D4T, 3TC, ABC, EFV und NEV bei Patienten mit und ohne Hypertriglyzeridämie

NRTI	Pat. ohne HTÄ (n=54)	Pat. mit HTÄ (n=37)
Zidovudin (AZT)	1041±656 (n=50)	901±661 (n=32)
Zalcitabin (ddC)	768±508 (n=11)	560±686 (n=6)
Didanosin (DDI)	416±329 (n=25)	594±454 (n=20)
Stavudin (D4T)	482±245 (n=26)	719±425 (n=25)
Lamivudin (3TC)	746±365 (n=48)	757±447 (n=32)
Abacavir (ABC)	228±128 (n=12)	308±149 (n=9)
NNRTI		
Efavirenz (EFV)	319±161 (n=16)	422±163 (n=14)
Nevirapin (NEV)	422±189 (n=4)	581±335 (n=3)

Die Patienten, bei denen eine Hypertriglyzeridämie diagnostiziert wurde, nahmen über einen signifikant längeren Zeitraum eine Medikation mit dem NRTI Stavudin (D4T) ($p=0,036$) ein als die Patienten, bei denen die Triglyzeridwerte im Normbereich lagen. Die anderen Therapiezeiträume unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

5.5.3 Patienten mit Hypercholesterinämie

Von 91 Patienten hatten insgesamt 35 (38%) erhöhte Cholesterinwerte. Bei 56 Patienten (52%) lag das Cholesterin im Normbereich. Die mittlere Therapiedauer der Patienten beider Gruppen wird in Tabelle 26 gezeigt.

Zwischen der Dauer der Einnahme eines bestimmten RTI und dem Auftreten einer Hypercholesterinämie konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

Tabelle 26: Die mittlere RTI-Behandlungsdauer mit den Substanzen AZT, ddC, DDI, D4T, 3TC, ABC, EFV und NEV bei Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie

	Pat. ohne HCÄ (n=56)	Pat. mit HCÄ (n=35)
NRTI		
Zidovudin (AZT)	982±614 (n=53)	993±743 (n=29)
Zalcitabin (ddC)	801±568 (n=11)	499±553 (n=6)
Didanosin (DDI)	450±424 (n=27)	563±348 (n=18)
Stavudin (D4T)	570±369 (n=31)	641±357 (n=20)
Lamivudin (3TC)	766±386 (n=50)	724±420 (n=30)
Abacavir (ABC)	240±150 (n=14)	308±114 (n=7)
NNRTI		
Efavirenz (EFV)	337±156 (n=20)	429±181 (n=10)
Nevirapin (NEV)	464±263 (n=6)	649 (n=1)

5.5.4 Patienten mit Fettverteilungsstörung

Bei insgesamt 21 von 91 Patienten (23%) wurde eine Fettverteilungsstörung unterschiedlichen Ausmaßes diagnostiziert. Die Dauer der Therapie mit den verschiedenen RTI werden zusammen mit der RTI-Therapiedauer von 70 Patienten ohne klinische Anzeichen einer Fettverteilungsstörung in Tabelle 27 aufgeführt.

Tabelle 27: Die mittlere RTI-Behandlungsdauer mit den Substanzen AZT, ddC, DDI, D4T, 3TC, ABC, EFV und NEV bei Patienten mit und ohne Fettverteilungsstörung

	Pat. ohne Fettverteilungsstörung (n=70)	Pat. mit Fettverteilungsstörung (n=21)
NRTI		
Zidovudin (AZT)	915±627 (n=67)	1304±717 (n=15)
Zalcitabin (ddC)	713±510 (n=12)	652±747 (n=5)
Didanosin (DDI)	395±278 (n=32)	743±528 (n=13)
Stavudin (D4T)	455±240 (n=35)	911±393 (n=16)
Lamivudin (3TC)	725±385 (n=64)	851±440 (n=16)
Abacavir (ABC)	254±130 (n=16)	290±181 (n=5)
NNRTI		
Efavirenz (EFV)	352±167 (n=20)	399±171 (n=10)
Nevirapin (NEV)	467±192 (n=5)	547±467 (n=2)

Die Patienten mit einer Fettverteilungsstörung wurden signifikant länger mit dem RTI Stavudin (D4T) ($p < 0,001$) behandelt als Patienten, bei denen keine Veränderungen der Körperfetts aufgetreten sind. Dasselbe gilt für Didanosin (DDI): Mit $p = 0,038$ wurden die Patienten mit einer Fettverteilungsstörung signifikant länger mit dem Medikament therapiert als die Patienten, bei denen keine Fettverteilungsstörung diagnostiziert wurde.

6 Diskussion

Das HIV-assoziierte Lipodystrophiesyndrom wird vermehrt seit der Einführung von Proteaseinhibitoren (PI) Mitte der Neunziger Jahre beobachtet. Es besteht aus einer Fettverteilungsstörung mit Zunahme des Stammkörperfettes und/oder dem Verlust von subkutanem Fettgewebe an den Extremitäten, am Gesäß oder im Gesicht. Daneben können Stoffwechselstörungen im Sinne einer Hypertriglyzeridämie oder Hypercholesterinämie, seltener eine Insulinresistenz oder diabetische Stoffwechsellaage, auftreten. Dieses pathogenetisch noch ungeklärte Syndrom stellt in der Ära der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie (HAART) ein ernstes Problem dar. Es kann aufgrund der oftmals erheblichen kosmetischen Beeinträchtigungen zu einer Einschränkung der Therapieadhärenz bis hin zum vollständigen Therapieabbruch führen. Dieser ist mit dem Risiko einer frühzeitigen Resistenzentwicklung des HI-Virus und damit der Einschränkung zukünftiger Behandlungsmöglichkeiten verbunden.

Darüber hinaus gehören die im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms beobachteten metabolischen Veränderungen (Hyperlipidämie und Veränderungen des Glukosemetabolismus) zu den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren. Man erwartet einen Anstieg der Arteriosklerose und damit einhergehend eine erhöhte Ischämie- und Infarkttrate bei HIV-Positiven.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Untersuchung war, die Bedeutung von Proteaseinhibitoren und insbesondere deren Plasmakonzentrationen für die Entstehung des HIV-assoziierten Lipodystrophiesyndroms zu untersuchen. Außerdem wurde untersucht, ob eine Therapie mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (RTI) Einfluss auf das Syndrom hat.

Dies geschah anhand der Daten von 91 HIV-Infizierten, die über mindestens drei Monate kontinuierlich eine PI-haltige antiretrovirale Kombinationstherapie einnahmen und sich regelmäßigen laborchemischen sowie klinischen Untersuchungen unterzogen. Bei 70 der 91 Patienten waren die Laborparameter sowohl vor als auch nach Beginn einer PI-Medikation bekannt.

6.1 Der Einfluss von Proteaseinhibitoren und deren Plasmakonzentrationen auf die Entstehung des HIV-assoziierten Lipodystrophiesyndroms

6.1.1 Hyperlipidämie

6.1.1.1 Hyperlipidämie vor PI-Therapie

Schon seit Jahren ist bekannt, dass Infektionen zu Störungen im Lipidmetabolismus führen können (3). Bei HIV-Infizierten wurde bereits vor dem Einsatz von Proteaseinhibitoren (PI) insbesondere von erhöhten Triglyzeriden und auch erniedrigten Cholesterinwerten berichtet (43,44,48).

Der Anstieg von Serumtriglyzeriden ist wahrscheinlich sowohl durch eine verstärkte hepatische VLDL-Produktion als auch durch einen verminderten Abbau von VLDL-Triglyzeriden im Blut bedingt (42,44,48).

In einer im Jahre 1989 publizierten Untersuchung von Grunfeld und Mitarbeitern (43) hatten 32 AIDS-Patienten mehr als doppelt so hohe mittlere Triglyzeride (231 ± 27 mg/dl) als die HIV-negative Kontrollgruppe mit 17 Personen (91 ± 10 mg/dl). Darüber hinaus war die Prävalenz für eine Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride >190 mg/dl) mit 50% (16/32) bei den AIDS-Patienten signifikant höher als mit 6% (1/17) in der Kontrollgruppe. Die erhöhten Triglyzeridspiegel waren im Wesentlichen durch eine Erhöhung der VLDL-Partikel bedingt.

Die Triglyzeride einer Gruppe von 8 asymptomatischen HIV-Infizierten waren mit 166 ± 36 mg/dl zwar im Mittel höher als die der HIV-negativen Kontrollgruppe (91 ± 10 mg/dl), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Grunfeld et al. konnten weiter zeigen, dass die Klärrate der triglyzeridreichen Partikel aus dem Serum bei AIDS-Patienten fast um das Dreifache verzögert war. Die Aktivitäten der für die Klärung zuständigen Lipasen waren um 30% vermindert. Auch bei den HIV-Infizierten wurde eine verzögerte Klärrate nachgewiesen.

Die Cholesterinwerte und auch die Prävalenz von Hypercholesterinämien unterschieden sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen.

In der **vorliegenden Arbeit** hatten vor Einnahme einer PI-haltigen Therapie insgesamt 18 von 70 HIV-Infizierten (26%) erhöhte Triglyzerid- und/oder Cholesterinwerte. Bei 14 Patienten (20%) wurde eine Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride >172 mg/dl) und bei 6 der 70 Patienten (8,6%) eine Hypercholesterinämie (Cholesterin > 220 mg/dl) diagnostiziert (s. Kapitel 5.2.2).

6.1.1.2 Hyperlipidämie während PI-Therapie

Seit Einführung der Proteaseinhibitoren (PI) Mitte der Neunziger Jahre wurde vermehrt über Störungen im Lipidmetabolismus bei HIV-Infizierten berichtet. Hypertriglyzeridämien traten bei bis zu 69% der mit PI behandelten Patienten auf (84) und darüber hinaus wurde zunehmend über erhöhte Cholesterinspiegel bei HIV-Infizierten berichtet (8,23,25,108).

Eine Untersuchung von Viraben et al. (106) zeigte, dass die Triglyzeridwerte bei 7 von 8 Patienten nach Beginn einer Therapie mit dem Proteaseinhibitor Indinavir im Mittel angestiegen waren. Vor Beginn der PI-haltigen Therapie fand sich bei 3 Patienten eine Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride $>1,7$ mmol/l), wohingegen nach PI-Therapiebeginn 6 der 8 Patienten erhöhte Triglyzeride hatten.

Auch Périard (86) führte eine Studie zur Analyse der Auswirkung einer PI-haltigen Therapie auf den Lipidmetabolismus von HIV-Infizierten durch. Die Lipidwerte von 93 HIV-Patienten, die Ritonavir (Gruppe 1), Indinavir (Gruppe 2) oder Nelfinavir (Gruppe 3) entweder allein oder in Kombination mit Saquinavir einnahmen, wurden mit denen vor PI-Therapiebeginn verglichen. Es zeigte sich, dass die mittleren Gesamtcholesterinwerte nach PI-Therapiebeginn in allen drei Gruppen signifikant angestiegen waren.

In der Ritonavir (RTV)-Gruppe stieg der Anteil von Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten ($>6,2$ mmol/L) von 7% vor PI-Therapiebeginn auf 44% nach RTV-Gabe an, in der Indinavir (IDV)-Gruppe von 12% auf 35% und in der Nelfinavir (NFV)-Gruppe von 5% auf 33%.

Eine signifikante Erhöhung der mittleren Triglyzeridwerte nach PI-Therapiebeginn zeigte sich nur in der Gruppe der Patienten, die Ritonavir einnahmen ($p=0,002$).

Périard (86) verglich in seiner Studie überdies die Gesamtcholesterinwerte der 93 PI-Patienten mit denen von 28 HIV-Patienten ohne PI-Therapie. Auch hier zeigten sich in allen drei PI-Gruppen signifikant höhere Werte als bei den PI-naiven Patienten. Der Unterschied zur Gruppe der RTV-Patienten war am deutlichsten ausgeprägt.

Nach Henry und Mitarbeitern (50) stiegen die Gesamtcholesterinwerte von 89 HIV-Infizierten von 4,65 mmol/l vor PI-Therapie auf 5,85 mmol/l nach Erhalt einer PI-haltigen Kombinationstherapie um 22% an.

Auch in der **vorliegenden Untersuchung** ließ sich ein Zusammenhang zwischen der Einnahme einer PI-Medikation und einer Erhöhung der Lipidwerte bei HIV-Infizierten nachweisen. Die Triglyzeridspiegel der 70 Patienten, bei denen die Lipidwerte vor und nach PI-Therapiebeginn bekannt waren, stiegen von 141 ± 55 mg/dl auf 195 ± 143 mg/dl signifikant an. Die Cholesterinwerte erhöhten sich ebenfalls signifikant von 178 ± 29 mg/dl auf 209 ± 39 mg/dl (s. Kapitel 5.2.1).

Außerdem war die Zahl der Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie oder Hypercholesterinämie unter PI-Medikation signifikant angestiegen: Bei 16 Patienten mit zuvor normalen Triglyzeriden wurde nach Beginn der PI-Medikation eine Hypertriglyzeridämie diagnostiziert und 18 der Patienten mit normalen mittleren Cholesterinwerten vor PI-Therapiebeginn entwickelten anschließend erhöhte Cholesterinwerte (s. Kapitel 5.2.2).

Auch wenn bisher alle Proteaseinhibitoren mit dem Ansteigen der Triglyzerid- und Cholesterinkonzentrationen im Blutplasma HIV-Infizierter in Verbindung gebracht wurden, bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen. Von der Mehrzahl der Untersuchungen wurden Störungen im Lipidmetabolismus vor allem unter einer Medikation mit Ritonavir oder Ritonavir in Kombination mit Saquinavir beschrieben (10,85,87).

Tsiodras (104) gab eine 2,6-fach höhere Rate von Hypertriglyzeridämien unter Ritonavir als unter Indinavir, Saquinavir oder Nelfinavir an. Bei Périard (86) war das Auftreten von Hypercholesterinämien am häufigsten mit der Einnahme von Ritonavir assoziiert.

Nach Henry (50) war bei 133 HIV-Infizierten die Wahrscheinlichkeit unter einer Kombinationstherapie aus Ritonavir und Saquinavir eine Hyperlipidämie zu entwickeln signifikant höher als bei den anderen PI-Substanzen (66% [35/53] unter Ritonavir und Saquinavir, 32% [20/62] unter Indinavir und 39% [7/18] unter Nelfinavir).

6.1.1.3 PI-Plasmakonzentrationen und Hyperlipidämie

In der **vorliegenden Arbeit** wurde untersucht, ob die Plasmakonzentrationen der verschiedenen Proteaseinhibitoren Einfluss auf die Entstehung von Hyperlipidämien haben. Dabei wurde nicht berücksichtigt, ob ein Proteaseinhibitor allein oder in Kombination mit anderen Proteaseinhibitoren eingenommen wurde. Ein Therapiewechsel fand aufgrund von Nebenwirkungen oder Resistenzbildungen bei 33 der 91 Patienten statt, wobei vor und nach jedem Wechsel, der jeweilige Proteaseinhibitor über mindestens 21 Tage kontinuierlich eingenommen werden musste, um in den Auswertungen berücksichtigt zu werden.

Bei 49 Patienten unter Saquinavir zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen von Saquinavir und den Triglyzerid- sowie Cholesterinwerten.

Die Plasmakonzentrationen von Ritonavir korrelierten bei 39 Patienten nur mit der Höhe der Cholesterinwerte. Eine Korrelation mit den Triglyzeriden wurde nicht gefunden.

Für die restlichen Proteaseinhibitoren Indinavir und Nelfinavir konnte kein Zusammenhang zwischen deren Plasmakonzentrationen und den Lipidwerten bei 54 bzw. 19 Patienten nachgewiesen werden (s. Kapitel 5.3.1).

Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob es Unterschiede zwischen den PI-Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hyperlipidämie gab. Dazu wurden zunächst 3 Patientengruppen gebildet:

Die 1. Gruppe waren Patienten mit einer Hyperlipidämie, bei denen mindestens einer der Werte (Triglyzeride oder Cholesterin) erhöht war. Zu dieser Gruppe gehörten vor PI-Therapie 18 von 70 Patienten (26%) und während PI-Therapie 46 von 91 Patienten (51%). 20 von 70 Patienten (29%) hatten vor der Behandlung mit Proteaseinhibitoren noch normale, danach erhöhte Lipide.

Die 2. Gruppe bestand aus Patienten mit einer Hypercholesterinämie. Vor PI-Therapie war dies bei 6 von 70 Patienten (9%) der Fall, während PI-Medikation bei 34 von 90 Patienten (38%). 18 von 70 Patienten (26%) entwickelten erst nach PI-Medikation eine Hypercholesterinämie.

Die 3. Gruppe bildeten Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie mit 14 von 70 Patienten (20%) vor und 33 von 90 Patienten (37%) während PI-Therapie. 16 von 70 Patienten (23%) mit zuvor normalen Triglyzeriden hatten erst nach Beginn der PI-Medikation eine Hypertriglyzeridämie.

Die mittleren bzw. medianen Plasmakonzentrationen der Patienten mit einer Hyperlipidämie (Gruppe 1) während PI-Medikation waren bei allen vier Proteaseinhibitoren (Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir) höher als bei den Patienten mit normalen Triglyzerid- und Cholesterinwerten während PI-Medikation.

Signifikant war der Unterschied der medianen Plasmakonzentrationen jedoch nur bei den Substanzen Ritonavir (1128 ng/ml bei Patienten ohne Hyperlipidämie, 2996 ng/ml bei Patienten mit Hyperlipidämie) und Saquinavir (109 ng/ml bei Patienten ohne Hyperlipidämie, 297 ng/ml bei Patienten mit Hyperlipidämie).

Auch bei Patienten mit einer Hypercholesterinämie (Gruppe 2) während PI-Medikation waren die medianen Plasmakonzentrationen aller Proteaseinhibitoren höher als bei den Patienten mit normalen Cholesterinwerten. Auch hier war der Unterschied wieder für Ritonavir (1128 ng/ml bei Patienten ohne Hypercholesterinämie, 3524 ng/ml bei Patienten mit Hypercholesterinämie) und Saquinavir (118 ng/ml bei Patienten ohne Hypercholesterinämie, 361 ng/ml bei Pat. mit Hypercholesterinämie) signifikant.

Bei Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie (Gruppe 3) während PI-Medikation waren die medianen Plasmakonzentrationen von Ritonavir, Saquinavir und Indinavir höher als bei den übrigen Patienten mit Triglyzeridwerten im Normbereich. Signifikant war der Unterschied hier nur für Saquinavir (129 ng/ml bei Pat. ohne Hypertriglyzeridämie, 361 ng/ml bei Pat. mit Hypertriglyzeridämie) (s. Kapitel 5.3.3).

Die mittleren bzw. medianen Plasmakonzentrationen der Patienten, die vor PI-Medikation noch normale und erst danach erhöhte Lipidwerte hatten, waren in allen drei Gruppen und für alle Proteaseinhibitoren höher als bei den Patienten, deren Lipide unter PI-Therapie nicht angestiegen waren. Signifikant waren auch hier die Unterschiede der Plasmakonzentrationen von Ritonavir und Saquinavir in allen drei Gruppen (s. Kapitel 5.3.4).

Nach diesen Ergebnissen wird die Entstehung von Hyperlipidämien durch die Höhe der Plasmakonzentrationen zumindest von Ritonavir und Saquinavir beeinflusst und damit von Substanzen, die bisher vornehmlich mit Veränderungen im Fettstoffwechsel in Verbindung gebracht wurden. Gerade bei diesen beiden Medikamenten sollten folglich nicht nur die „minimalen Plasmakonzentrationen“, die eine ausreichend virustatische Wirksamkeit garantieren, erreicht werden, sondern müsste gleichzeitig darauf geachtet

werden, „maximale Plasmakonzentrationen“ nicht zu überschreiten, da dies das Risiko für Fettstoffwechselstörungen erhöht.

Interessanterweise war in der vorliegenden Untersuchung die mediane Plasmakonzentration von Indinavir bei Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung ausschließlich während der PI-Therapie bis zu fünfmal höher (3681 ng/ml) als die derzeit empfohlene „minimale Plasmakonzentration“ für Indinavir (750 ng/ml) (60).

Bei Patienten mit Hyperlipidämie bzw. Hypertriglyzeridämie während PI-Medikation war die mediane Plasmakonzentration von Ritonavir mit 2996 ng/ml bzw. 2841 ng/ml suboptimal. In den anderen Gruppen lag sie kaum über der derzeit empfohlenen „minimalen Plasmakonzentration“ von 3500 ng/ml. Diese niedrigen RTV-Plasmakonzentrationen sind höchstwahrscheinlich eine Folge der „Booster-Therapien“, bei denen Ritonavir gering dosiert in Kombination mit einem weiteren Proteaseinhibitor verabreicht wird, um dessen Plasmakonzentration zu erhöhen und die Halbwertszeit zu verlängern. Ritonavir selbst hat in einer solchen „Booster-Therapie“ keine therapeutische Funktion.

Bei Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung war die Plasmakonzentration von Nelfinavir in allen Gruppen etwa doppelt so hoch wie die gegenwärtig empfohlene „minimale Plasmakonzentration“ von 1000 ng/ml.

Die mediane Plasmakonzentration von Saquinavir lag nur bei Patienten mit Hypercholesterinämie ausschließlich während der PI-Therapie mit 667 ng/ml über der „minimalen Plasmakonzentration“ von 500 ng/ml. Ansonsten war sie bei Patienten mit erhöhten Lipidwerten suboptimal.

Da in den meisten Fällen die RTV- und SQV-Plasmakonzentrationen der Patienten mit erhöhten Lipiden unterhalb bzw. unwesentlich über den gegenwärtig empfohlenen „minimalen Plasmakonzentrationen“ lagen, müsste nach den vorliegenden Ergebnissen bei ausreichend wirksamen Plasmakonzentrationen der Medikamente mit

Fettstoffwechselstörungen als Nebenwirkung einer PI-haltigen Therapie gerechnet werden.

Der Verdacht einer umgekehrten Kausalität, nämlich dass die verschiedenen Lipidwerte vor PI- Therapiebeginn Einfluss auf die späteren PI- Plasmakonzentrationen nehmen könnten, wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt. Beim Vergleich der Plasmakonzentrationen von Patienten, die vor PI-Medikation erhöhte Lipide hatten, mit denen von Patienten mit normalen Lipidwerten, zeigte sich, dass einzig die Plasmakonzentrationen von Nelfinavir bei 8 Patienten, deren Triglyzeride vor PI-Therapiebeginn im Normbereich lagen, signifikant höher waren als die von 2 Patienten, bei denen vor Beginn der PI-Medikation eine Hypertriglyzeridämie diagnostiziert wurde. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten ist die Repräsentanz dieses Ergebnisses jedoch fraglich (s. Kapitel 5.3.2).

6.1.2 Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörung

Vor der Ära der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie (HAART) wurden bei nicht antiretroviral therapierten HIV-Infizierten erhöhte Insulinsensitivitäten mit normalen bis erniedrigten Glukosewerten gefunden (54).

Seit Einführung der HAART traten im Gegensatz dazu Insulinresistenzen (d.h. eine verminderte periphere Insulinsensitivität) mit Hyperinsulinämie und Glukosetoleranzstörungen, in seltenen Fällen auch ein manifester Diabetes mellitus, auf (94). Diese Veränderungen wurden insgesamt weniger häufig und in geringerem Ausmaß als die Hyperlipidämien beobachtet (104).

Die Prävalenz der Insulinresistenzen und Glukosetoleranzstörungen lag in der Literatur je nach Studiendesign und Evaluationsverfahren bei 23-61% (108,114) und ist bei Patienten mit abnormaler Fettverteilung am höchsten. Die Prävalenz für den Diabetes mellitus war mit 2-13 % (8,23) deutlich niedriger.

Die Insulinresistenz ist definiert als verminderte biologische Antwort auf normale oder erhöhte Insulinspiegel im Plasma. Dies hat eine gesteigerte hepatische Glukoneogenese und Glykogenolyse sowie eine verminderte Glukoseaufnahme in Muskelzellen zur Folge (99). Sie spielt nach heutigen Erkenntnissen eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II (35). Ihr pathophysiologischer Entstehungsmechanismus bei HIV-Infizierten unter HAART ist noch unbekannt. Ähnlich wie bei den Hyperlipidämien sprechen einige Experten den Proteaseinhibitoren bei der Entstehung der Insulinresistenz sowie der Glukosetoleranzstörung bei HIV-Patienten einen maßgeblichen Einfluss zu.

Behrens und Mitarbeiter (8) konnten nachweisen, dass HIV-Positive mit PI-Medikation signifikant häufiger eine pathologische Glukosetoleranz bzw. einen Diabetes mellitus aufwiesen (47% [18/38] bzw. 13% [5/38]) als HIV-positive Patienten ohne PI-Therapie (24% [4/17] bzw. 0% [0/17]).

In einer Studie von Walli und Mitarbeitern (108) wurde bei 67 mit verschiedenen Proteaseinhibitoren behandelten Patienten eine signifikant geringere mediane Insulinsensitivität gemessen als bei 13 PI-naiven Patienten. Insgesamt zeigten 61% der HIV-Positiven mit PI-Medikation eine periphere Insulinresistenz.

Ein oraler Glukosetoleranztest wurde bei 24 der 67 HIV-Infizierten unter PI-Therapie durchgeführt. Bei 11 Patienten (46%) fiel dieser normal aus (Nüchternglukose <120 mg/dl und 2 Stunden nach dem Trinken von 100g Glukose <120 mg/dl), von den restlichen 13 Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz (Nüchternglukose <120 mg/dl, nach 2 Stunden 120-180 mg/dl) fand sich bei 9 Patienten eine diabetische Stoffwechsellage (Nüchternglukose >120 mg/dl oder >180 mg/dl nach 2 Stunden). Die 13 Patienten mit einem pathologischen Testergebnis hatten eine signifikant niedrigere mediane Insulinsensitivität als die Patienten mit einem normalen Testergebnis. Außerdem wurde bei allen 13 Patienten eine periphere Insulinresistenz festgestellt. Von den 11 Patienten mit einem normalen Testergebnis hatten 4 (36%) eine Insulinresistenz und 7 (64%) eine normale Insulinsensitivität. Die HIV-negative Kontrollgruppe (n=18)

sowie die PI-naiven HIV-Infizierten (n=13) hatten ebenfalls eine normale Insulinsensitivität.

Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine PI-Therapie möglicherweise eine in ihrem Ausmaß unterschiedlich stark ausgeprägte Schädigung der Insulinsensitivität bei den HIV-infizierten Patienten zur Folge hat. Je nach Schwere der Schädigung kann die Stoffwechselstörung entweder kompensiert werden oder zu einer Glukosetoleranzstörung bis hin zur Ausbildung eines manifesten Diabetes mellitus führen.

Der Pathomechanismus einer solchen Schädigung der Insulinsensitivität durch die Proteaseinhibitoren ist noch unbekannt. Nach Murata (80) könnten die Proteaseinhibitoren durch eine relativ selektive Inhibition von insulingesteuerten Glukosetransportern (GLUT 4) einen direkten Einfluss auf die Entstehung der Insulinresistenz haben.

Behrens (8) hingegen vermutete, dass die Proteaseinhibitoren mit Enzymen des Zuckerstoffwechsels interagieren und so die enzymatische Konversion von Proinsulin zu Insulin in den Betazellen des Pankreas behindern. Er fand bei 38 HIV-Positiven unter PI-Medikation höhere Proinsulin- als Insulinspiegel.

Das Auftreten von Insulinresistenzen wurde bisher in Verbindung mit dem Einsatz aller Proteaseinhibitoren beobachtet, man vermutet jedoch, dass bei ihrer Entstehung insbesondere Indinavir eine wichtige Rolle spielt. In einer experimentellen Untersuchung von Noor und Mitarbeitern (81) hatte eine vierwöchige Kurzzeitbehandlung mit Indinavir bei 10 HIV-negativen Probanden signifikante Anstiege der Blutglukosespiegel und Insulinresistenzen zur Folge.

In der **vorliegenden Arbeit** wurde eine Messung von Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörung bei den 91 Patienten des Kollektivs nicht durchgeführt. Diese Untersuchung eines möglichen Einflusses der verschiedenen PI-Plasmakonzentrationen auf deren Entstehung könnte Gegenstand zukünftiger Arbeiten werden.

Während in der Literatur bisher relativ häufig von Insulinresistenzen bei HIV-Infizierten unter PI-Medikation berichtet wurde, wurden manifeste Hyperglykämien nur selten beobachtet.

In der oben aufgeführten Studie von Behrens (8) waren die mittleren Glukosewerte der PI-Patienten mit $5,5 \pm 1,7$ mmol/L zwar höher als die der PI-naiven Patienten ($4,8 \pm 0,6$ mmol/L), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Auch in einer Studie von Carr und Mitarbeitern (23) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Glukosewerten von 116 PI-Patienten ($4,9 \pm 0,1$ mmol/L) und einer Gruppe mit 32 PI-naiven HIV-Infizierten ($4,9 \pm 10,2$ mmol/L) bzw. einer HIV-negativen Kontrollgruppe mit 47 Personen ($5,1 \pm 0,1$ mmol/L) gefunden werden.

In einer prospektiven Studie von Tsiodras und Mitarbeitern (104) hingegen war das Auftreten von Hyperglykämien innerhalb von 5 Jahren signifikant mit der Einnahme einer PI-haltigen Therapie assoziiert. 8 von 221 Patienten (3,6%) mit zuvor normalen Glukosewerten entwickelten nach PI-Therapiebeginn eine Hyperglykämie. Bei 3 Patienten (1,4%) wurde im Verlauf dieser Studie eine Hyperglykämie auch ohne eine PI-Medikation diagnostiziert. Die Inzidenz der Hyperglykämie variierte nicht zwischen verschiedenen PI-Substanzen.

In den **dieser Arbeit** zugrundeliegenden Untersuchungen stiegen die Glukosewerte von 70 HIV-Infizierten von 81 ± 10 mg/dl vor auf 84 ± 10 mg/dl nach Beginn der PI-haltigen Medikation geringfügig, allerdings signifikant an (s. Kapitel 5.2.1).

Bei keinem der 70 Patienten wurde hingegen weder vor noch nach PI-Medikation eine Hyperglykämie (Glukose >110 mg/dl) diagnostiziert (s. Kapitel 5.2.3).

Auch im gesamten Kollektiv von 91 Patienten zeigte sich während der PI-Therapie bei nur einem einzigen Patienten eine Hyperglykämie (s. Kapitel 5.3.5).

Darüber hinaus fand sich bei 91 Patienten eine signifikant positive Korrelation zwischen den Glukosewerten und den Plasmakonzentrationen von Saquinavir. Für die Proteaseinhibitoren Ritonavir, Indinavir und Nelfinavir konnte keine Korrelation zwischen deren Plasmakonzentrationen und den Glukosewerten gefunden werden. Ob sich die verschiedenen PI- Plasmakonzentrationen von Patienten mit und ohne Hyperglykämie in ihrer Höhe unterscheiden, konnte in dieser Arbeit aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Hyperglykämie nicht untersucht werden.

Insgesamt ergeben die Studien ein heterogenes Bild bezüglich der Veränderungen im Glukosemetabolismus unter PI-Medikation. Da jedoch vor Einführung der HAART sowohl Glukosetoleranzstörungen als auch Insulinresistenzen bei HIV-Infizierten unbekannt waren, ist ein Zusammenhang mit der Einnahme einer antiretroviralen Medikation naheliegend. Inwieweit die Plasmakonzentrationen der Proteaseinhibitoren dabei eine Rolle spielen, bleibt unklar. Weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven müssten dazu vorgenommen werden.

6.1.3 Fettverteilungsstörung

Die im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms beschriebene Fettverteilungsstörung umfasst eine Fettatrophie, die entweder isoliert, meistens jedoch in Kombination mit einer Fettakkumulation beobachtet wurde. Man vermutet, dass beide Komponenten (Fettatrophie und – akkumulation) Ausdruck unabhängiger pathophysiologischer Prozesse sind (95).

Klinisch manifestiert sich der variabel ausgeprägte Verlust des Fettgewebes vor allem im Gesicht (periorbital, buccal, temporal), am Gesäß und an den Extremitäten.

Die Fettatrophie wurde bisher vornehmlich bei Patienten, die Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) einnahmen, beobachtet. Einige Experten vermuten, dass die Mitochondriale Toxizität für die Fettatrophie verantwortlich ist. Den stärksten Einfluss scheint dabei die Substanz Stavudin (D4T) zu haben (s. Abschnitt 6.2).

Die Fettakkumulation betrifft häufig das viszerale Fettgewebe. Dies kann gastrointestinale Beschwerden (v.a. Völlegefühl) verursachen und sehr selten sogar zur Hernienbildung der Bauchwand führen. Seltener wurden atypische Fettpolster im Bereich des Bauches oder im dorsozervikalen Bereich beobachtet. Als Ursache des eigentlich für das „Cushing-Syndrom“ typischen „Stiernackens“ im Rahmen eines Lipodystrophiesyndroms konnten bei einer Vielzahl von Patienten erhöhte Kortisolwerte ausgeschlossen werden (65,74,92,114).

Frauen beklagen nicht selten eine schmerzhafte Vergrößerung der Brüste und auch hier wurden keine auffälligen Hormonwerte beobachtet (40).

Die Ausprägung einer Fettverteilungsstörung kann bei verschiedenen Patienten stark variieren. Je schlimmer und rascher die Veränderungen auftreten, desto leichter ist die Diagnosestellung. Trotz einiger objektiver Messverfahren, die in einigen Studien zur Diagnosestellung eingesetzt wurden, basiert die Diagnose meist auf klinischen Symptomen und Beschreibungen der Patienten.

Um eine Fettverteilungsstörung in ihrer Ausprägung beschreiben zu können, teilten Carr und Mitarbeiter (25) sie in drei Schweregrade ein. In jeder der 6 Regionen (Gesicht, Arme, Beine, Gesäß, Abdomen und Nacken) wurden die Körperveränderungen als nicht vorhanden (0 Punkte), mild (1 Punkt), moderat (2 Punkte) oder schwer (3 Punkte) eingestuft. Eine Punktzahl von insgesamt 1-6 Punkten galt als milde, 7-12 Punkte als moderate und 13-18 Punkte als schwere Fettverteilungsstörung.

In der Studie (25) wurde bei 87 von 105 PI-Patienten (83%) eine Fettverteilungsstörung diagnostiziert, dabei war sie bei 44 der 87 Patienten (50%) mild, bei 31 Patienten (36%) moderat und bei nur 12 Patienten (14%) schwer ausgeprägt. Dies könnte nach Ansicht der Autoren die geringe Prävalenz von Fettverteilungsstörungen in anderen Studien erklären, in denen nur die Patienten mit offensichtlichen und somit schweren Ausprägungen als Patienten mit Fettverteilungsstörung galten.

In der **vorliegenden Arbeit** wurde bei 21 von 91 HIV-Infizierten (23%) eine Fettverteilungsstörung diagnostiziert. Die Diagnose wurde durch den behandelnden Arzt gestellt.

Bei 3 der 21 Patienten (14%) trat eine isolierte Fettatrophie ohne Anzeichen einer Fettakkumulation auf, die restlichen 18 Patienten zeigten eine Kombination aus beiden Komponenten. Bei nur 2 Patienten (9,5%) fand sich eine Fettansammlung im dorsozervikalen Bereich, ein sog. „Stiernacken“ (s. Tabelle 30 in der Anlage).

In Anlehnung an die Studie von Carr (25) wurde die Fettverteilungsstörung der 21 Patienten in die drei Schweregrade eingeteilt: 62% (13/21) hatten eine milde, 29% (6/21) eine moderate und auch hier fand sich bei nur etwa 10% (2/21) der Patienten eine schwere Form der Fettverteilungsstörung.

Obwohl einige Experten die Entstehung einer Lipoatrophie hauptsächlich auf die Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren zurückführen, sind die Entstehungsmechanismen der Körperfettveränderungen bislang unbekannt. Diverse Studien berichteten bisher von Veränderungen des Körperfettes in Zusammenhang mit dem Einsatz aller Proteaseinhibitoren.

So zeigte eine Studie von Tsiodras und Mitarbeitern (104), dass bei 24 von insgesamt 29 HIV-Infizierten (83%) mit einer Fettverteilungsstörung, diese erst nach Beginn einer PI-haltigen Medikation auftrat. Nur 5 Patienten hatten noch nie einen Proteaseinhibitor eingenommen. Es spielte dabei keine Rolle, welchen der vier Proteaseinhibitoren (Ritonavir, Saquinavir, Indinavir oder Nelfinavir) die Patienten eingenommen hatten, die Inzidenzrate unterschied sich zwischen den einzelnen PI-Gruppen nicht signifikant.

In einer Studie von A. Carr und Mitarbeitern (23) wiesen 74 von 116 Patienten (64%) unter PI-Medikation eine Fettverteilungsstörung auf. Hingegen wurde bei nur einem von 32 PI-naiven HIV-Infizierten (3%) eine Fettverteilungsstörung diagnostiziert.

In der **vorliegenden Arbeit** wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Proteaseinhibitor-Plasmakonzentrationen und den Fettverteilungsstörungen gibt. Dazu wurden die medianen Plasmakonzentrationen (Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir) von den 21 betroffenen Patienten mit denen von 70 Patienten ohne Fettverteilungsstörung verglichen. Bis auf die Substanz Nelfinavir zeigten sich bei allen 21 Patienten höhere Plasmakonzentrationen als bei den nicht betroffenen Patienten. Der Unterschied war jedoch in allen drei Fällen nicht signifikant (s. Kapitel 5.3.6).

Beim Vergleich der einzelnen PI-Plasmakonzentrationen von Patienten mit milder, moderater bzw. schwerer Fettverteilungsstörung zeigte sich für keinen Proteaseinhibitor eine Abhängigkeit der Ausprägung der Lipodystrophie von den jeweiligen Plasmakonzentrationen.

Die mediane Plasmakonzentration von Indinavir war bei den Patienten mit Fettverteilungsstörung etwa dreimal so hoch wie die derzeit empfohlene „minimale Plasmakonzentration“ (s. Tabelle 4). Die medianen Plasmakonzentrationen von Ritonavir, Saquinavir und Nelfinavir lagen bei Patienten mit Fettverteilungsstörung unterhalb der gegenwärtig empfohlenen „minimalen Plasmakonzentrationen“.

6.2 Der Einfluss von Reverse-Transkriptase-Inhibitoren auf die Entstehung des HIV-assoziierten Lipodystrophiesyndroms

Während das Lipodystrophiesyndrom anfangs allein auf den Einsatz von Proteaseinhibitoren (PI) zurückgeführt wurde, wird in letzter Zeit zunehmend auch ein wesentlicher Beitrag der Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) diskutiert. Der periphere, subkutane Fettverlust ist eine dominierende Erscheinung der NRTI-Therapie und obwohl eine geringe Zunahme des abdominellen Fettgewebes in einigen klinischen Studien beobachtet wurde, ist dieser Effekt deutlich geringer als unter Proteaseinhibitoren (103).

In einer Studie von Gervasoni und Mitarbeitern (40) wurde bei 32 von 306 HIV-infizierten Frauen (10,5%) eine Fettverteilungsstörung diagnostiziert. Alle 32 Frauen erhielten eine antiretrovirale Kombinationstherapie, die Lamivudin (3TC) enthielt, wobei die Therapie bei 20 der 32 Patientinnen Proteaseinhibitor-haltig war. Die Einnahme von Lamivudin war signifikant mit dem Auftreten einer Fettverteilungsstörung assoziiert. Ebenso die Einnahme von Stavudin (D4T), welches von 26 der 32 Patientinnen in einer Kombinationstherapie eingenommen wurde. Die mediane Behandlungsdauer war bei Patientinnen mit Fettverteilungsstörung signifikant länger als bei Patientinnen ohne diese Veränderung. Nur eine der 32 Patientinnen hatte eine Therapie über weniger als 1.000 Tage eingenommen. Das Risiko einer Fettverteilungsstörung war bei Patientinnen, die mehr als 1.000 Tage eine antiretrovirale Therapie einnahmen, 10 mal größer als bei solchen, deren Therapiedauer 1.000 Tage nicht überschritt.

Carr und Mitarbeiter (22) fanden ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Dauer einer antiretroviralen Therapie und dem Lipodystrophiesyndrom. 14 PI-naive Patienten mit peripherer Lipoatrophie waren signifikant länger mit Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) behandelt worden, als 28 PI-naive Patienten, die keine Fettverteilungsstörung hatten. Daneben fand sich bei den 14 Patienten eine signifikante Assoziation zwischen der peripheren Lipoatrophie und der Einnahme einer Therapie mit Stavudin (D4T) zum Zeitpunkt der Datenauswertung.

Auch in der **vorliegenden Untersuchung** zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Dauer einer Therapie mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und dem Auftreten verschiedener Komponenten des Lipodystrophiesyndroms. Im Durchschnitt wurden die 21 Patienten mit einer Fettverteilungsstörung alle länger mit einem Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (AZT, ddC, DDI, D4T, 3TC, ABC, EFV oder NEV) behandelt als die 70 Patienten ohne Fettverteilungsstörung, wenngleich der Unterschied nur für die Substanzen Stavudin (D4T) und Didanosin (DDI) signifikant war (s. Kapitel 5.5.4). Außerdem zeigte sich, dass 25 Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie über einen signifikant längeren Zeitraum eine antiretrovirale Medikation mit Stavudin einnahmen als 26 Patienten mit normalen Triglyzeriden (s. Kapitel 5.5.2).

Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die Dauer der Behandlung mit den einzelnen Medikamente eine Rolle bei der Entstehung des HIV-assoziierten Lipodystrophiesyndroms spielt.

Es gibt zahlreiche Hinweise für die pathogenetische Bedeutung der mitochondrialen Toxizität von NRTI's bei der Entstehung einer Fettverteilungsstörung, insbesondere der Fettatrophie. Die Einnahme von Stavudin scheint den stärksten Einfluss auf die periphere Lipoatrophie zu haben (69,96).

In einer Studie von Saint-Marc und Mitarbeitern (95) wurde bei 17 von 27 (63%) mit Stavudin (D4T) behandelten Patienten eine periphere Lipoatrophie diagnostiziert. Dagegen zeigte sie sich bei nur 3 von 16 (19%) Patienten unter Zidovudin (AZT) und bei keinem Patienten der Kontrollgruppe aus 15 therapienaiven HIV-Infizierten. Das Risiko, eine Fettatrophie zu entwickeln, war in der Stavudingruppe signifikant höher als in der Zidovudingruppe. 12 der 17 Patienten mit Fettverteilungsstörung brachen die Behandlung mit Stavudin ab. Daraufhin zeigte sich nach 2-4 Monaten eine Verbesserung der Fettverteilungsstörung bei insgesamt 5 der 12 Patienten.

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass der Effekt, den ein reines NRTI-Regime auf die Entstehung einer peripheren Lipoatrophie hat, sich schneller während einer Kombinationstherapie aus NRTI und Proteaseinhibitoren entwickelt. Mallal und

Mitarbeiter (69) konnten zeigen, dass die Dauer bis zum Auftreten einer Lipoatrophie unter PI-NRTI-Kombinationstherapie dramatisch kürzer war als unter NRTI alleine. Sie gingen davon aus, dass die Proteaseinhibitoren synergistisch mit den NRTI auf die Entstehung einer Fettverteilungsstörungen wirken.

6.3 Kardiovaskuläre Komplikationen

Die Folgen der Fettverteilungsstörungen zusammen mit den serologischen Veränderungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, die seit Einführung der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie vermehrt beobachtet werden, ähneln sehr der Konstellation des sogenannten „metabolischen Syndroms“. Zentrale Adipositas, Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie und Hyperlipidämie (hohes LDL und VLDL, niedriges HDL und Hypertriglyzeridämie) zählen zu den kardiovaskulären Risikofaktoren (94). Nicht zuletzt die HAART selbst erhöht einen weiteren wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor, nämlich das Alter der effektiv antiviral therapierten Patienten.

Auch wenn bislang keine endgültigen Untersuchungsergebnisse über den Einfluss der HAART auf die Entwicklung einer Arteriosklerose vorliegen, steigt die Anzahl von Fallberichten auf diesem Gebiet.

So berichteten Henry und Mitarbeiter (51) 1998 von zwei jungen HIV-Infizierten (26 und 37 Jahre alt) mit ausgeprägten arteriosklerotischen Gefäßveränderungen nach der Einnahme von Proteaseinhibitoren. Der eine Patient, 26 Jahre alt, war Raucher und nahm seit vier Wochen eine Kombinationstherapie aus RTV, SQV, Lamivudin und Stavudin ein. Der andere Patient, 37 Jahre alt und Nichtraucher, nahm seit 2 Jahren eine IDV-haltige ART ein. Bei ihm fand sich eine schwere arteriosklerotische Gefäßveränderung in der rechten Herzkranzarterie sowie eine akute thrombotische Läsion im Bereich des Ramus interventricularis anterior.

Es folgte eine Reihe weiterer Fallberichte von Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen unter HAART (9,107).

Größere, meist retrospektive Untersuchungen zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei HIV-Infizierten kamen bislang zu widersprüchlichen Aussagen, und die Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Studien zur kardiovaskulären Ereignisrate stehen noch aus.

So fanden Morgella und Mitarbeiter (76) in Autopsien von 394 HIV-Infizierten einen signifikanten Anstieg der Arterioskleroserate von 30% auf 54% nach Einführung der HAART. Auch in einer Untersuchung von Mary-Krause et al. (71) erhöhte sich das Risiko für einen Myokardinfarkt bei Patienten, die über mindestens 18 Monate eine PI-haltige antivirale Therapie einnahmen.

Von Klein und Mitarbeitern (59) konnte hingegen bei 4541 HIV-Positiven kein Einfluss einer PI-Therapie auf die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse gefunden werden. Bozzette (12) konnte ebenfalls keinen Anstieg der kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse seit Einführung der HAART nachweisen. In seiner Analyse von insgesamt 37.766 Patienten der Jahre 1/93-6/01 war bei 15074 Todesfällen keinerlei Steigerung der kardiovaskulären Morbidität zu erkennen.

In der **vorliegenden Arbeit** fanden sich im Beobachtungszeitraum bei 4 der 91 Patienten des Kollektivs (4%) kardiovaskuläre Komplikationen (s. Kapitel 5.4). 3 Patienten (Patient 1, 2 und 3) hatten im Alter von 50, 52 bzw. 39 Jahren einen Herzinfarkt und ein Patient (Patient 4) erlitt mit 58 Jahren einen apoplektischen Insult. Die Patienten 1 und 2 hatten sowohl erhöhte mittlere Cholesterin- als auch Triglyzeridwerte. Als weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren fand sich bei ihnen eine familiäre Disposition für kardiovaskuläre Ereignisse sowie ein Nikotinabusus. Der Patient mit dem apoplektischen Insult (Patient 4) hatte eine arterielle Hypertonie. Er war vor dem Ereignis zwar bereits HIV-infiziert, nahm jedoch zu diesem Zeitpunkt noch keine antiretrovirale Medikation ein.

Patient 1 hatte mit einer medianen Plasmakonzentration von 6965 ng/ml für RTV und 9302 ng/ml für SQV zwei- bzw. vierfach höhere Plasmakonzentrationen als die derzeit

empfohlene jeweilige „minimale Plasmakonzentration“ (3500 ng/ml für RTV und 500 ng/ml für SQV).

Die medianen RTV- und SQV-Plasmakonzentrationen von Patient 2 lagen mit 9302 ng/ml bzw. 2208 ng/ml etwa zweieinhalb- bzw. viereinhalbfach über den „minimalen Plasmakonzentrationen“.

Die medianen Plasmakonzentrationen von Patient 3 lagen mit 97 ng/ml für SQV und 935 ng/ml für NFV unterhalb der derzeit empfohlenen „minimalen Plasmakonzentrationen“ (500 ng/ml für SQV und 1000 ng/ml für NFV).

Aus diesen Ergebnissen kann ein Einfluss der PI-Plasmakonzentrationen auf die Entstehung eines Herzinfarktes nicht abgeleitet werden, wenngleich es interessant ist, dass die medianen Plasmakonzentrationen der beiden Patienten mit Herzinfarkt unter RTV- und SQV-Therapie weit oberhalb der Plasmakonzentrationen des gesamten Kollektivs und der derzeit empfohlenen „minimalen Plasmakonzentrationen“ lagen.

Die Ursache der Arteriosklerose bei HIV-Positiven ist weitgehend unklar. In einer Studie von Stein und Mitarbeitern (101) wurde bei HIV-Infizierten unter PI-Therapie neben einer Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie eine ausgeprägte endotheliale Dysfunktion beobachtet. Als Endotheldysfunktion wird eine verringerte oder fehlende dilatative Antwort des Endothels auf einen ischämischen oder mechanischen Reiz bezeichnet. Sie gilt als ein früher Indikator für Arteriosklerose und kann anhand einer Verschlechterung der endothelial-vermittelten Vasodilatation mittels Sonographie nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch in dieser Studie (101) keine signifikante Korrelation zwischen der verminderten Vasodilatation und den Lipidkonzentrationen.

Die Inzidenz von Herzinfarkten beträgt in der Bundesrepublik Deutschland derzeit etwa 0,3% pro Jahr (52). In der vorliegenden Untersuchung lag sie bei 0,8% pro Jahr (3,3% innerhalb von 4 Jahren) und war demnach ungefähr zweieinhalbfach höher.

Nach einer Studie von Depairon und Mitarbeitern (30) kann von einem erhöhten Nikotinabusus bei HIV-Infizierten ausgegangen werden. Solche zusätzlichen Risikofaktoren für das Entstehen einer koronaren Herzkrankheit sollte von Patienten, die mit einer HAART behandelt werden, ausgeschaltet werden. Von einer Kontraindikation für eine HIV-Therapie kann jedoch angesichts des hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos einer HIV-Infektion nicht die Rede sein.

7 Zusammenfassung

Durch die Entwicklung neuer antiretroviral wirksamer Therapieschemata konnte in den letzten Jahren die Letalität HIV-Positiver deutlich gesenkt werden. In einer Hochaktiven Antiretroviralen Therapie (HAART) werden verschiedene Proteaseinhibitoren (PI) (Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV), Indinavir (IDV) und Nelfinavir (NVF) sowie die neueren Substanzen Amprenavir und Lopinavir) in einer Kombination mit Substanzen der Nukleosidischen- (NRTI) und Nicht-Nukleosidalen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) eingenommen. Nach der Einführung einer solchen HAART trat ein bisher noch ätiologisch unbekannter Symptomenkomplex auf, den man vor allem mit den Proteaseinhibitoren in Verbindung brachte. Dazu gehört die Ausbildung einer Fettverteilungsstörung mit Fettatrophie im Gesicht, an den Extremitäten, am Gesäß und Fettakkumulation im Brust-, Bauch- und Nackenbereich. Diese äußerlichen Fettumverteilungen können mit metabolischen Veränderungen im Sinne einer Hypertriglyzeridämie oder Hypercholesterinämie, einer Insulinresistenz und seltener einer diabetische Stoffwechsellage einhergehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung einer HAART für die Entstehung des HIV-assoziierten Lipodystrophiesyndroms untersucht. Von besonderem Interesse waren dabei die Plasmakonzentrationen der verschiedenen Proteaseinhibitoren.

Die Triglyzerid-, Cholesterin- und Glukosewerte im Blut von 70 HIV-Infizierten, deren Laborparameter sowohl vor als auch nach PI-Therapiebeginn bekannt waren, erhöhten sich unter PI-Medikation signifikant. Ebenso fand sich ein signifikanter Anstieg der Anzahl von Personen mit Hypertriglyzeridämie und Hypercholesterinämie nach PI-Medikation. Eine Hyperglykämie wurde im gesamten Kollektiv von 91 Patienten bei nur einem diagnostiziert.

Die Plasmakonzentrationen der PI-Substanzen Ritonavir und Saquinavir korrelierten bei 91 Patienten positiv mit den Cholesterinwerten. Die Triglyzeride und Glukosewerte korrelierten nur positiv mit der Höhe der Plasmakonzentrationen von Saquinavir.

Darüber hinaus zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen der PI-Substanzen Ritonavir und Saquinavir und dem Auftreten von Hypertriglyzeridämien sowie Hypercholesterinämien. Patienten mit derartigen Fettstoffwechselstörungen hatten signifikant höhere RTV- und SQV-Plasmakonzentrationen als Patienten mit Lipidwerten im Normbereich.

Ritonavir und Saquinavir sind Proteaseinhibitoren, die bisher vornehmlich mit Veränderungen im Fettstoffwechsel in Verbindung gebracht wurden. Nach den vorliegenden Ergebnissen könnten deren Plasmakonzentrationen Einfluss auf die Entstehung von Hyperlipidämien haben. Da sowohl die RTV- als auch die SQV-Plasmaspiegel unterhalb bzw. nur unwesentlich oberhalb der gegenwärtig empfohlenen „minimalen Plasmakonzentrationen“ lagen, müsste nach den vorliegenden Ergebnissen bei ausreichend wirksamen Plasmakonzentrationen der Medikamente mit Fettstoffwechselstörungen als Nebenwirkung einer PI-haltigen Therapie gerechnet werden.

Bei 21 der 91 Patienten (23%) wurde eine Fettverteilungsstörung unterschiedlichen Ausmaßes diagnostiziert, davon bei 13 eine milde, bei 6 eine moderate und bei 2 Patienten eine schwere Form. Bei 3 der 21 Patienten trat eine isolierte Fettatrophie ohne Anzeichen einer Fettakkumulation auf, die restlichen 18 Patienten zeigten eine Kombination aus beiden Komponenten. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fettverteilungsstörungen und den einzelnen PI- Plasmakonzentrationen konnte in dieser Untersuchung nicht gefunden werden.

Es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen der Einnahme der NRTI-Substanzen Stavudin (D4T) und Didanosin (DDI) und den Fettverteilungsstörungen. Patienten mit einer solchen Körperfettumverteilung wurden signifikant länger mit diesen beiden Medikamenten behandelt als Patienten, bei denen keine Fettverteilungsstörung auftrat. Die NRTI sind Substanzen, die vermutlich aufgrund ihrer Mitochondrialen Toxizität für das Auftreten von Fettatrophien verantwortlich sind. Den stärksten Einfluss scheint dabei bisherigen Studien zufolge die Substanz Stavudin zu haben.

Die Dauer einer Therapie mit Stavudin korrelierte in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls signifikant mit dem Auftreten von Hypertriglyzeridämien.

Aufgrund der längeren Überlebenszeit und des ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofils wird der Arteriosklerose eine zunehmende Bedeutung bei der Behandlung HIV-Infizierter zugeschrieben. In der vorliegenden Arbeit hatten insgesamt 4 der 91 Patienten (4%) eine kardiovaskuläre Komplikation: Bei einem Patienten trat ein apoplektischer Insult auf und 3 Patienten erlitten einen Herzinfarkt. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren fanden sich bei 2 der Patienten mit Herzinfarkt erhöhte mittlere Cholesterin- und Triglyzeridwerte, ein Nikotinabusus sowie eine familiäre Disposition für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Inzidenz von Herzinfarkten lag in der vorliegenden Untersuchung mit 3,3% innerhalb von 4 Jahren bzw. 0,8% pro Jahr weit über der derzeitigen Inzidenz von Herzinfarkten in der Bundesrepublik Deutschland (0,3% pro Jahr).

8 Literaturverzeichnis

1. Aboulafia DM, Bundow D. **Images in clinical medicine. Buffalo hump in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome.** N Engl J Med 1998; 339:1297.
2. Aldeen T, Wells C, Hay P, Davidson F, Lau R. **Lipodystrophy associated with nevirapine-containing antiretroviral therapies.** AIDS 1999;13:865-867.
3. Alvarez C, Ramox A. **Lipids, Lipoproteins and apoproteins in serum during infection.** Clin Chem 1986 ; 32 :142-145.
4. Back DJ, Khoo SH, Gibbons SE, Merry C. **The role of therapeutic drug monitoring in treatment of HIV infection.** Br J Clin Pharmacol 2001; 51:301-308.
5. Baldini F, Di Giambenedetto S, Cingolani A., Murri R., Ammassari A., De Luca A. **Efficacy and tolerability of pravastatin for the treatment of HIV-1 protease inhibitors-associated hyperlipidemias: a pilot study.** XII Int AIDS Conf, Durban 2000 [abstract WePeB4277].
6. Barreiro P, SorianoV, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz JJ, Gonzalez-Lahos J. **Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy.** AIDS 2000; 14:807-8012.
7. Barry MG, Merry C, Lloyd J, Halifax K, Carey P, Mulcahy F, Back DJ. **Variability in trough plasma saquinavir concentrations in HIV patients- a case for therapeutic drug monitoring.** Br J Clin Pharmacol 1998; 45:501-502.
8. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks H-J, Brabant G, Körner T, Stoll M, Schmidt RE. **Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors.** AIDS 1999; 13:F63-F70.

9. Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. **Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors.** Lancet 1998; 351:1958.
10. Berger A. **Protease inhibitors may cause fat abnormalities and heart disease.** BMJ 1998; 317:100.
11. Blanco F, Carr A. **Lipodystrophy syndrome: diagnosis, clinic and therapeutic aspects.** AIDS Rev 2001; 3:98-105.
12. Bozzette SA, Ake C, Carpenter A, Bommakanty U, Leung V, Tam H, Smith R, Schepps A, Louis T. **Cardio- and cerebrovascular outcomes with changing process of anti- HIV therapy in 36 766 US Veterans.** CROI 2002 Abstract LB9.
13. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. **Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy.** Lancet 1999; 354:1112-1115.
14. Brinkman K, ter Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JAM, Koopmans PP. **Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway.** AIDS 1998; 12:1735-1744.
15. Brodt HR, Helm EB, Kamps BS. **AIDS 2000, Diagnostik und Therapie.** 10. Auflage, Steinhäuser- Verlag.
16. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. **Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy.** AIDS 1997; 11:1731-1738.
17. Buss N, Duff F. **Protease inhibitors in HIV infection.** BMJ 1999; 318:122.
18. Calista D, Boschini A. **Cutaneous side effects induced by indinavir.** Eur J Dermatol 2000; 10:292-296.

19. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. **Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease.** Lancet 1998; 351:543-549.
20. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JSG, Richmann DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA. **Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997.** JAMA 1997; 277:1962-1969.
21. Carr A, Cooper DA. **Images in clinical medicine. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor.** N Engl J Med 1998; 339:1296.
22. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. **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:F25-F32.
23. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. **A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors.** AIDS 1998; 12:F51-F58.
24. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. **Pathogenesis of HIV-1- protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance.** Lancet 1998 ; 351:1881-1883.
25. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et.al. **Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease- inhibitor- associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study.** Lancet 1999; 353:2093-2099.
26. Christeff N, Melchior JC, de Truchis P, Perronne C, Nunez EA, Gougeon ML. **Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations.** AIDS 1999; 13:2251-2260.

27. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehmann LM, Gudiol F, Gonzales J, Raventos A, Rubio R, Bouza E, Pintado V, Aguado AG, De Lomas JG, Delgado R, Borleffs JCC, Hsu MD, Valdes JM, Boucher CAB, Cooper DA. **A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of Ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease.** N Engl J Med 1995; 333:1528-1533.
28. Deeks SD, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. **HIV-1 protease inhibitors.** JAMA 1997; 277:145-153.
29. Delta Coordinating Committee. **Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals.** Lancet 1996; 348:283-291.
30. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chavre JP, Riesen W, Nicod P, Darioli R, Telenti A, Mooser V. **Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy.** AIDS 2001; 15: 329-334.
31. Detels R, Munoz A, McFarlane G, et al. **Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to Aids and death in men with known HIV infection duration. Multicenter Aids cohort study investigators.** JAMA 1998; 280:1497-1503.
32. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. **Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients.** AIDS 1999; 473-478.
33. Domingo P, Guiu XM, Pujol RM, Francia E, Lagarda E, Sambeat MA, Vazquez G. **Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy.** AIDS 1999; 13:2261-2267.
34. Dube MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. **Protease inhibitor-associated hyperglycaemia.** Lancet 1997; 350:713-714.

35. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.** Diabetes Care 1998; 21:S5-S19.
36. Fantoni M, Del Borgo C, Autore C, Barbaro G. **Metabolic disorders and cardiovascular risk in HIV-infected patients treated with antiretroviral agents.** Ital Heart J 2002; 3(5):294-299.
37. Ferrer E, Consiglio E, Podzamczar D, Grau I, Ramon JM, Perez JL, Gudiol F. **Analysis of the discontinuation of protease inhibitor therapy in routine clinical practice.** Scand J Infect Dis. 1999; 31:495-499.
38. Flexner CF. **HIV-protease inhibitors.** N Engl J Med 1998; 338:1281-1292.
39. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, De Pascalis C, Bassetti M, Cruciani M, Vella S, Bassetti D. **The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring.** AIDS 1999; 13:2083-2089.
40. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicoo M, Clerici M, Galli M, Moroni M. **Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy.** AIDS 1999; 13:465-471.
41. Grundy SM, Bilheimer D, Chait A, et al. **Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults.** JAMA 1993; 269:3015-3023.
42. Grunfeld C, Feingold K. **Tumor necrosis factor, cytokines, and the hyperlipidaemia of infection.** Trends in Endocrin Metab 1991; 2:213.
43. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. **Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome.** Am J Med 1989; 86:27-31.

44. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. **Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome.** J Clin Endocrinol Metab 1992; 74:1045-1052.
45. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. **Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy.** N Engl J Med 1997; 337:734-739.
46. Hammer SM, Katzenstein BA, Hughes MD, et al. **A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter.** N Engl J Med 1996; 335:1081-1090.
47. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. **A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less.** N Engl J Med 1997; 337:725-733.
48. Hellerstein MK, Grunfeld C, Kennedy WU, Christiansen M, Kaempfer S, Kletke C, Shackleton CH. **Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection.** J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:559-565.
49. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. **Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors.** Lancet 1997; 350:1596.
50. Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J, Simpson J. **Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities.** Lancet 1998; 352:1031-1032.
51. Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, Daley J. **Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors.** Lancet 1998; 351:1328.

52. Herold G und Mitarbeiter. **Innere Medizin 2003**. Gerd Herold 2003, Köln.
53. Hirsch MS, Klibanski A. **What price progress? Pseudo-cushing's syndrome associated with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus infection**. CID 1998; 27:73-75.
54. Hommes MJT, Romijn JA, Endert E, Schattenkerk JKME, Sauerwein HP. **Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus- infected men**. Metabolism 1991; 40:651-656.
55. Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. **Ritonavir clinical pharmacokinetics and interactions with other anti- HIV agents**. Clin Pharmacokin 1998; 35:275-291.
56. Huster KM, Goebel FD. **Metabolische Veränderungen unter einer Anti-HIV-Therapie**. Der Internist 2000; 41:1189-1194.
57. James JS. **Global Aids: back to the past?** AIDS Treat News, May 2001; issue 365.
58. John L, Marra F, Ensom MH. **Role of therapeutic drug monitoring for protease inhibitors**. Ann Pharmacother 2001; 35:745-754.
59. Klein D, Hurley L, Sorel M, Sidney S. **Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease among HIV-positive patients**. 8th CROI, Chicago 2001 [abstract 655].
60. Klinker H. **Therapeutisches Drug monitoring (TDM)**. <http://www.hivinfo.de/handbuch/inhalt.d.htm#WIRKKG>.
61. Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN. **Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects**. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1999 ; 20:228-237.

62. Langmann P, Klinker H, Schirmer D, Zilly M, Richter E. **High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of HIV-1 protease inhibitors indinavir, saquinavir and ritonavir in plasma of patients during highly active antiretroviral therapy.** J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1999; 735:41-50.
63. Langmann P, Zilly M, Weissbrich B, Schlor C, Vath T, Richter E, Klinker H. **Therapeutic drug monitoring of saquinavir in patients during protease inhibitor therapy with saquinavir alone or in combination with ritonavir or nelfinavir.** Eur J Med Res. 2000 Feb 28;5 (2):59-62.
64. Lauenroth-Mai E, Schlote F. **HIV-associated lipodystrophy syndrome: LioN-HAART cohort: (lipodystrophy in patients on nucleoside-based HAART).** J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31:253-255.
65. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. **„Buffalo hump“ in men with HIV-1 infection.** Lancet 1998; 351:867-870.
66. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. **Body shape changes in HIV-infected patients.** J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998; 19:307-308.
67. Lui A, Karter D, Turett G. **Another case of breast hypertrophy in a patient treated with Indinavir.** CID 1998; 26:1482.
68. Madge S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, Johnson MA, Weller IV. **Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors.** AIDS 1999; 13:735-737.
69. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. **Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection.** AIDS 2000; 14:1309-1316.
70. Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. **Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitor to nevirapine.** AIDS 1999; 13:805-810.

71. Mary-Krause M, Cotte L, Partisani M, Simon A, Costagliola D. **Impact of treatment with protease inhibitors on myocardial infarction occurrence in HIV-infected men.** 8th CROI, Chicago 2001 [abstract 657].
72. Mercie P, Tchamgoue S, Dabis F, Pellegrin JL. **Lipodystrophy in HIV-1-infected patients.** Lancet 1999; 354:867-868.
73. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. **Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir.** Lancet 1998; 351:871-875.
74. Miller KK, Daly PA, Sentochnik D, Doweiko J, Samore M, Basgoz NO, Grinspoon SK. **Pseudo-cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients.** CID 1998; 27:68-72.
75. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. **Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1.** Lancet 1998; 352:1725-1730.
76. Morgello S, Mahboob R, Yakoushina T, Khan S, Hague K. **Autopsie findings in human immunodeficiency virus- infected population over 2 decades.** Arch Pathol Lab med 2002; 126:182-190.
77. Moyle G, Lloyd M, Reynolds B, Baldwin C. **A randomised open label comparative trial of dietary advice with and without pravastatin for the management of protease inhibitor (PI)-associated hypercholesterolaemia.** XII Int AIDS Conf, Durban 2000 [abstract ThPpB1438].
78. Moyle G. **The etiology of metabolic and morphological changes during antiretroviral therapy: many small pieces in a large jigsaw.** AIDS Rev 2001; 3:75-81.
79. Moyle G. **Use of HIV protease inhibitors as pharmacoenhancers.** AIDS Read. 2001; 11:87-98.

80. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. **The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy.** J Biol Chem 2000; 275:20251-20254.
81. Noor MA, LO JC, Mulligan K, Schwarz J, Halvorsen RA, Schambelan M, Grunfeld C. **Metabolic effects of indinavir in healthy HIV- seronegative men.** AIDS 2001; 15:F11-F18.
82. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. **Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection.** N Engl J Med 1998; 338:853-860
83. Panse I, Vasseur E, Raffin-Sanson ML, Staroz F, Rouveix E, Saiag P. **Lipodystrophy associated with protease inhibitors.** Br J Dermatol 2000; 142:496-500.
84. Pappas VA, Kyriakis KP, Botsis C, Papastamopoulos V, Hadjivassiliou M, Stavrianeas NG. **Protease inhibitor therapy-associated lipodystrophy, hypertriglyceridaemia and diabetes mellitus.** AIDS 2000; 14:903-905.
85. Penzak SR, Chuck SK. **Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment.** Scand J Infect Dis 2000; 32 :111-123.
86. Périard D, Telenti A, Sudre P, et al. **Atherogenic dyslipidemia in HIV- infected individuals treated with protease inhibitors.** Circulation 1999; 100:700-705.
87. Perry RC. **Ritonavir, triglycerides, and pancreatitis.** CID 1999; 28:161-162.
88. Ponce-de-Leon S, Iglesias M, Ceballos J, Ostrosky-Zeichner L. **Liposuction for protease-inhibitor-associated lipodystrophy.** Lancet 1999 Apr 10;353(9160):1244.
89. Pujol RM, Domingo P, Guiu XM, Francia E, Sanbeat A, Alomar A, Vazquez G. **HIV-1 protease inhibitor-associated partial lipodystrophy: Clinicopathologic review of 14 cases.** J Am Acad Dermatol 2000; 42:193-198.

90. Reus S, Arroyo E, Boix V, Portilla J. **Lipodystrophy and hyperglycemia produced by protease inhibitors.** An Med Interna 2000; 17:123-126.
91. Robert Koch Institut, Berlin. **Berichte des AIDS- Zentrums im Robert Koch Institut über aktuelle epidemiologische Daten in Deutschland (Stand 28.12.2002).** Epidemiologisches Bulletin/ Nr.48, 2002.
92. Roth VR, Kravcik S, Angel JB. **Development of cervical fat pads following therapy with human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors.** CID 1998; 27:65-67.
93. Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, Heflin T, Cloutier GJ, Wood M, Gorbach S. **A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution.** AIDS 1999 Jul 30;13(11):1373-5.
94. Safrin S, Grunfeld C. **Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection.** AIDS 1999; 13:2493-2505.
95. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang JM, Gastaut JA, Touraine JL. **A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy.** AIDS 1999; 13:1659-1667.
96. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, Lang JM, Gastaut JA, Touraine JL. **Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study.** AIDS 2000; 14:37-49.
97. Saint-Marc T, Touraine J-L. **Buffalo hump in HIV-1 infection.** Lancet 1998; 352:319-321.
98. Salzberger B, Fätkenheuer G. **Aktuelle HIV- Therapie.** 1. Auflage, UNI- MED-Verlag Berlin 2001.

99. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS. **Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: ecommendations of an International AIDS Society-USA panel.** J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31:257-275.
100. Schapiro JM, Winters MA, Stewart F, Efron B, Norris J, Kozal MJ, Merigan TC. **The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected patients.** Ann Intern Med 1996; 124:1039-1050.
101. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, Sosman JM. **Use of human immunodeficiency virus- 1 protease inhibitors is associated with aterogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction.** Circulation 2001; 104:257-262.
102. Striker R, Conlin D, Marx M, Wiviott L. **Localized adipose tissue hypertrophy in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors.** CID 1998; 27:218-220.
103. Strobel M, Muller P, Claudel P. **Complete reversibility of severe nucleoside-induced lipodystrophy.** AIDS 1999; 13:2606-2607.
104. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. **Effects of Protease Inhibitors on Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Lipodystrophy.** Arch Intern Med 2000; 160:2050-2056.
105. UNAIDS. **AIDS Epidemic Update 2002.**
www.unaids.org/worldaidsday/2002/press/update/epiupdate2002_en.doc
106. Viraben R, Aquilina C. **Indinavir-associated lipodystrophy.** AIDS 1998; 12:F37-F39.
107. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez J. **Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors.** Lancet 1998; 351:1959.

108. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jäger H, Dieterle C, Bogner JR, Landgraf R, Goebel FD. **Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients.** AIDS 1998; 12:F167-F173.
109. Wanke CA, Gerrior J, Kantaros J, Coakley E, Albrecht M. **Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome (lipodystrophy) in patients with HIV.** AIDS 1999; 13:2099-2103.
110. Wanke CA. **Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV-infection: the fat redistribution syndrome.** AIDS 1999; 13:1287-1293.
111. Wierzbicki A, Reynolds T, Crook M, Tatler J, Peters B. **Lipid lowering therapy in patients with HIV infection.** Lancet 1998; 352:1782.
112. Wong-Beringer A, Beringer P, Lovett MA. **Hypertrophy of the breasts in a patient treated with indinavir.** CID 1997; 25:937-938.
113. Wurtz R. **Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors.** Lancet 1998; 351:1735-1736.
114. Yanovski JA, Miller KD, Kino T, Friedman TC, Chrousos GP, Tsigos C, Falloon J. **Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy.** J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:1925-1931.

9 Anlage

Tabelle 28: CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung

Laborkategorie (CD4-Zellen/ μ l)	Klinische Kategorie		
	A (asymptomatisch)	B (Symptome, kein AIDS)	C (Symptome, AIDS)
1: ≥ 500	A1	B1	C1
2: 200-499	A2	B2	C2
3: < 200	A3	B3	C3

Tabelle 29: Die klinischen Kategorien A-C der CDC-Klassifikation

Kategorie A	Kategorie C, AIDS-definierende Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS) • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese) <p style="text-align: center;">Kategorie B</p> <p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazilläre Angiomatose • Oropharyngeale Candida-Infektionen • Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als einen Monat) oder nur schlecht therapierbar sind • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 oder eine länger als 4 Wochen bestehende Diarrhoe • Orale Haarleukoplakie • Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom • Idiopathische thrombozytopenische Purpura • Listeriose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses. • Periphere Neuropathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumocystis carinii-Pneumonie • Toxoplasma-Enzephalitis • Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lungen • Chronische Herpes simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis • CMV-Retinitis • generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz) • Rezidivierende Salmonellen-Septikämien • Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres • Extrapulmonale Kryptokokkeninfektionen • Chronische intestinale Kryptosporidieninfektion • Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli • Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose • Tuberkulose • Infektionen mit Mykobakterium avium complex oder M.kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Kaposi-Sarkom • Maligne Lymphome (Burkitt's, immunoblastisches oder primäres zerebrales Lymphom) • Invasives Zervix-Karzinom • HIV-Enzephalopathie • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • Wasting Syndrom

Tabelle 30: Einteilung der Fettverteilungsstörungen bei 21 Patienten nach A.Carr (19)

Patient: 1				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß		x		
Gesicht			x	
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt:		6		
Fettverteilungsstörung:		mild		

Patient: 2				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß	x			
Gesicht			x	
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt:		5		
Fettverteilungsstörung:		mild		

Patient: 3				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß		x		
Gesicht	x			
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen			x	
Nacken		x		
Punkte insgesamt:		6		
Fettverteilungsstörung:		mild		

Patient: 4				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß			x	
Gesicht		x		
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt:		6		
Fettverteilungsstörung:		mild		

Patient: 5				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß	x			
Gesicht		x		
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt:		4		
Fettverteilungsstörung:		mild		

Patient: 6				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß	x			
Gesicht		x		
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen	x			
Nacken	x			
Punkte insgesamt:		3		
Fettverteilungsstörung:		mild		

Patient: 7				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme			x	
Beine			x	
Gesäß				x
Gesicht			x	
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen			x	
Nacken			x	
Punkte insgesamt:		13		
Fettverteilungsstörung:		schwer		

Patient: 8				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme			x	
Beine			x	
Gesäß			x	
Gesicht			x	
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt:		9		
Fettverteilungsstörung:		moderat		

Patient: 9				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß		x		
Gesicht			x	
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen	x			
Nacken	x			
Punkte insgesamt:		5		
Fettverteilungsstörung:		mild		

Patient: 10				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß			x	
Gesicht			x	
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt: 7				
Fettverteilungsstörung: moderat				

Patient: 11				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß			x	
Gesicht			x	
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen			x	
Nacken	x			
Punkte insgesamt: 8				
Fettverteilungsstörung: moderat				

Patient: 12				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß			x	
Gesicht			x	
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt: 7				
Fettverteilungsstörung: moderat				

Patient: 13				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß		x		
Gesicht	x			
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt: 4				
Fettverteilungsstörung: mild				

Patient: 14				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme			x	
Beine			x	
Gesäß				x
Gesicht				x
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt: 11				
Fettverteilungsstörung: moderat				

Patient: 15				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme				x
Beine				x
Gesäß				x
Gesicht				x
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen			x	
Nacken	x			
Punkte insgesamt: 14				
Fettverteilungsstörung: schwer				

Patient: 16				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß		x		
Gesicht		x		
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt:		5		
Fettverteilungsstörung:		mild		

Patient: 17				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß		x		
Gesicht		x		
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt:		5		
Fettverteilungsstörung:		mild		

Patient: 18				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß		x		
Gesicht			x	
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt:		6		
Fettverteilungsstörung:		mild		

Patient: 19				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme		x		
Beine		x		
Gesäß		x		
Gesicht		x		
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen	x			
Nacken	x			
Punkte insgesamt: 4				
Fettverteilungsstörung: mild				

Patient: 20				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme			x	
Beine			x	
Gesäß			x	
Gesicht				x
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen			x	
Nacken	x			
Punkte insgesamt: 11				
Fettverteilungsstörung: moderat				

Patient: 21				
Schweregrad:	nicht (0 Punkte)	mild (1 Punkt)	moderat (2 Punkte)	schwer (3 Punkte)
<u>Fettatrophie:</u>				
Arme			x	
Beine		x		
Gesäß	x			
Gesicht			x	
<u>Fettakkumulation:</u>				
Abdomen		x		
Nacken	x			
Punkte insgesamt: 6				
Fettverteilungsstörung: mild				