

Aus der Medizinischen Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität

München

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Infektionsabteilung der Medizinischen Poliklinik

Leiter: Prof. Dr. med. Johannes Bogner

**Vergleichende Untersuchung zu  
Stoffwechsellnebenwirkungen moderner geboosterter  
Proteaseinhibitor-haltiger Therapieregimes  
bei HIV-Infektion**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Miriam Gyalrong-Steur

aus Kempten im Allgäu

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Bogner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Ulrich Seybold

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser,  
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2010

## Danksagung

Mein herzlichster Dank an dieser Stelle gilt zuerst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Johannes Bogner für die Überlassung des spannenden und praxisbezogenen Themas und die Übernahme der Doktorvaterschaft. Die unter seiner Leitung geschaffene freundliche und angenehme Atmosphäre machten das Arbeiten in der Infektionsambulanz zu einer sehr guten und wertvollen Erfahrung.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch meinem Mitbetreuer Dr. med. Ulrich Seybold aussprechen, der inmitten des arbeitsreichen Ambulanz-Alltags immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte. Ohne seine konstruktive Kritik und die anregenden Diskussionen wäre die Arbeit in der vorliegenden Form nicht entstanden.

Danken möchte ich weiterhin allen Mitarbeitern der Infektionsambulanz, die das Projekt mit ihrer Arbeit erst möglich machten. Mein besonderer Dank gilt Barbara Sonntag, die jederzeit engagiert und selbstlos bereit war, mich bei der Datenerhebung zu unterstützen und Analysen in der Patienten-Datenbank zu konstruieren, ohne die es für mich unmöglich gewesen wäre, die Patienten für die Untersuchung zu finden. Außerdem danke ich ganz herzlich Hannelore Myska, der „guten Seele der Ambulanz“, ohne die viele Akten für mich unauffindbar gewesen wären.

Meine Freundin Reni und mein Cousin Peter haben mich mit Korrekturlesen unterstützt und mit ihren Verbesserungsvorschlägen der Arbeit den letzten Schliff gegeben. Auch ihnen möchte ich für ihr Engagement und ihre Zeit danken.

Ein besonderes Danke schließlich an letzter, exponierter Stelle gilt meiner Familie: Meinem Mann Pema, der mir gerade in den letzten Monaten der Arbeit die Motivation gegeben hat, durchzuhalten und mein Bestes zu geben. Und meinen Elternpaaren, ohne die ich heute nicht da wäre, wo ich stehe.

Meiner Familie möchte ich diese Arbeit widmen. Danke!



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>- 1 -</b>
1.1	Einführung in die Problemstellung.....	- 1 -
1.1.1	Epidemiologie und Situation der HIV-Patienten .....	- 1 -
1.1.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren in der Gesamtbevölkerung .....	- 2 -
1.1.3	Kardiovaskuläres Risiko bei HIV-Patienten.....	- 5 -
1.1.4	Metabolische Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie .....	- 6 -
1.1.5	Gegenüberstellung der verschiedenen Proteaseinhibitoren.....	- 9 -
1.2	Zielsetzung.....	- 14 -
1.2.1	Ziel der Untersuchung.....	- 14 -
1.2.2	Hypothesen.....	- 14 -
1.2.3	Spezifische Fragestellungen .....	- 15 -
<b>2</b>	<b>Patienten, Material und Methoden</b> .....	<b>- 17 -</b>
2.1	Design der Untersuchung .....	- 17 -
2.2	Untersuchte Proteaseinhibitoren.....	- 17 -
2.3	Patienten in der Infektionsambulanz .....	- 18 -
2.4	Auswahlkriterien für die Patientenpopulation .....	- 19 -
2.4.1	Einschlusskriterien .....	- 19 -
2.4.2	Ausschlusskriterien .....	- 20 -
2.5	Methodik der Datenabstraktion .....	- 21 -
2.5.1	Datenquellen und Erhebungsinstrumente .....	- 21 -
2.5.2	Auswahl der Patienten .....	- 22 -
2.5.3	Datenerhebung .....	- 22 -
2.5.4	Definitionen .....	- 25 -
2.5.5	Datenmanagement.....	- 29 -

## Inhaltsverzeichnis

---

2.6	Statistische Methoden.....	- 30 -
2.6.1	Eingesetzte Software .....	- 30 -
2.6.2	Fallzahlplanung .....	- 30 -
2.6.3	Prüfung auf Normalverteilung.....	- 30 -
2.6.4	Bivariate Auswertungen .....	- 31 -
2.6.4.1	Metrische Variablen .....	- 31 -
2.6.4.2	Kategoriale Variablen.....	- 31 -
2.6.5	Analyse der Determinanten des Serumcholesterins .....	- 32 -
2.6.5.1	Bivariate Korrelationen.....	- 33 -
2.6.5.2	Multivariate lineare Regressionsrechnung .....	- 34 -
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>- 36 -</b>
3.1	Die Patientenpopulation .....	- 36 -
3.2	Patientencharakteristika .....	- 39 -
3.2.1	Demographische Charakteristika .....	- 39 -
3.2.2	Charakteristika der HIV-Infektion .....	- 40 -
3.2.3	Antiretrovirale Therapie.....	- 41 -
3.2.3.1	Antiretrovirale Erfahrung der Patienten .....	- 41 -
3.2.3.2	Antiretrovirale Therapie unmittelbar vor Untersuchungsbeginn .....	- 42 -
3.2.3.3	Antiretrovirale Medikation während des Untersuchungszeitraums .....	- 43 -
3.2.4	Basiswerte der untersuchten Stoffwechselfparameter .....	- 44 -
3.2.5	Kardiovaskuläres Risikoprofil .....	- 45 -
3.2.5.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	- 45 -
3.2.5.2	Kardiovaskuläres Gesamtrisiko.....	- 46 -
3.2.6	Medikation mit Lipidsenkern und Antidiabetika .....	- 47 -
3.3	Serumcholesterin .....	- 48 -
3.3.1	Gesamtserumcholesterin .....	- 48 -
3.3.1.1	Zeitlicher Verlauf .....	- 48 -
3.3.1.2	Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen.....	- 51 -
3.3.2	Erreichen des angestrebten Gesamtserumcholesterinwerts .....	- 53 -

## Inhaltsverzeichnis

---

3.3.2.1	Zeitlicher Verlauf .....	- 53 -
3.3.2.2	Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen .....	- 55 -
3.3.3	LDL- und HDL-Serumcholesterinwerte .....	- 55 -
3.3.3.1	Zeitlicher Verlauf des LDL-Serumcholesterins .....	- 56 -
3.3.3.2	Zeitlicher Verlauf des HDL-Serumcholesterins .....	- 57 -
3.4	Serumtriglyceride .....	- 58 -
3.4.1	Zeitlicher Verlauf .....	- 58 -
3.4.2	Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen .....	- 60 -
3.5	Serumglucose .....	- 61 -
3.5.1	Zeitlicher Verlauf .....	- 61 -
3.5.2	Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen .....	- 63 -
3.6	Kardiovaskuläres Risiko .....	- 64 -
3.6.1	Zeitlicher Verlauf .....	- 64 -
3.6.2	Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen .....	- 65 -
3.7	Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie .....	- 66 -
3.7.1	Verlauf der HI-Viruslast .....	- 66 -
3.7.2	Verlauf des Immunstatus .....	- 68 -
3.8	Determinanten des Gesamtserumcholesterins zum Zeitpunkt t=6..	- 70 -
3.8.1	Bivariate Analysen verschiedener Einflussfaktoren.....	- 70 -
3.8.2	Multivariate lineare Regressionsrechnung .....	- 74 -
3.8.2.1	Erstellung des Regressionsmodells .....	- 74 -
3.8.2.2	Einbeziehung von Interaktionen in das Regressionsmodell.....	- 76 -
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>- 78 -</b>
4.1	Beeinflussung des Serumcholesterins durch die Proteaseinhibitoren .....	- 78 -
4.2	Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch die Proteaseinhibitoren.....	- 83 -
4.3	Weitere Ergebnisse .....	- 85 -

## Inhaltsverzeichnis

---

4.4	Limitationen und Stärken der Untersuchung .....	- 89 -
4.5	Ausblick.....	- 94 -
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>- 98 -</b>
<b>6</b>	<b>Verzeichnisse .....</b>	<b>- 100 -</b>
6.1	Abkürzungsverzeichnis .....	- 100 -
6.2	Abbildungsverzeichnis .....	- 101 -
6.3	Tabellenverzeichnis .....	- 102 -
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>- 106 -</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>- 120 -</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Problemstellung

### 1.1.1 Epidemiologie und Situation der HIV-Patienten

Aktuell leben in Deutschland ca. 63500 HIV-Patienten\* (Stand Ende 2008), ca. 27500 HIV-Infizierte sind seit Beginn der Epidemie Anfang der 80er Jahre an der Infektion verstorben. Im Jahr 2008 wurden ca. 3000 Neuinfektionen mit dem HI-Virus an das Robert-Koch-Institut gemeldet [1]. Die Situation der HIV-Infizierten hat sich im Lauf der letzten 20 Jahre grundlegend geändert. Von einer zunächst nicht therapierbaren Erkrankung ist die HIV-Infektion durch die Entwicklung verschiedener antiretroviraler Wirkstoffe zu einer heute bei der Mehrzahl der Patienten über längere Zeiträume kontrollierbaren Infektion geworden [2]. Der kombinierte Einsatz der in den letzten 10 bis 15 Jahren entwickelten Wirkstoffe im Rahmen der sogenannten HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie) hat die Zahl der HIV-Patienten, die an AIDS-definierenden Erkrankungen versterben, deutlich reduziert und die Lebenserwartung von HIV-Infizierten wesentlich erhöht [3, 4]. Bei den HIV-Patienten werden somit nicht unmittelbar auf die HIV-Infektion zurückzuführende Todesursachen, unter anderem kardiovaskuläre Erkrankungen, zunehmend relevant [4-7]. Stand vor ca. 15 Jahren bei der Betreuung HIV-infizierter Patienten noch praktisch ausschließlich die Sicherstellung der Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie im Vordergrund, kann und sollte heute bei Patienten mit guter Kontrolle der HIV-Infektion das Augenmerk auf den gesundheitlichen Gesamtzustand gerichtet werden. Dies beinhaltet auch die Kontrolle und gegebenenfalls Therapie metabolischer Entgleisungen, erhöhter Blutdruckwerte sowie weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren.

---

\* Aus Gründen der flüssigeren Lesbarkeit wird im Folgenden, wenn nicht zwischen weiblichen und männlichen Patienten unterschieden werden muss, die Formulierung auf die männliche Form beschränkt. Gemeint sind jeweils Patientinnen und Patienten.

### **1.1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren in der Gesamtbevölkerung**

In den westlichen Industrienationen gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen [8-10]. In Deutschland führten im Jahr 2007 die chronische ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz die Todesursachen-Statistik an. Zusammen machten sie über 22% aller Sterbefälle aus [11]. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind ein multifaktorielles Geschehen, verschiedene Parameter wirken bei ihrer Entstehung zusammen [12-14]. Das kardiovaskuläre Risiko nimmt mit dem Alter eines Patienten zu und ist bei Männern im Vergleich zu Frauen gleichen Alters erhöht. Auch eine Familienanamnese kardiovaskulärer Erkrankungen steigert das Risiko. In verschiedenen Studien wurde der negative Einfluss des Rauchens, eines erhöhten Körpergewichts und der arteriellen Hypertonie auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen nachgewiesen. Weiterhin führen erhöhte Serumcholesterinspiegel sowie eine gestörte Glucosetoleranz zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos [13-18]. Erhöhte Werte der Serumtriglyceride sind neben gestörter Glucosetoleranz, niedrigen HDL-Serumcholesterinwerten, arterieller Hypertonie und Übergewicht entscheidende Faktoren für das Vorliegen des metabolischen Syndroms, das als Komplex ebenfalls mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos assoziiert ist [13, 14, 19, 20].

Bei den metabolischen Parametern sind es vor allem erhöhte Serumcholesterinwerte, für die in zahlreichen Studien ein kausaler Zusammenhang mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen nachgewiesen wurde [13, 14, 21, 22], durch eine Reduktion der Serumcholesterinwerte kann das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden [13, 23, 24]. Es ist in erster Linie der Anteil des LDL-Serumcholesterins, der für atherosklerotische Gefäßveränderungen verantwortlich ist [14, 25]. Das LDL-Serumcholesterin macht einen Anteil von 60-70% des Gesamtserumcholesterins aus. Es besteht ein robuster Zusammenhang zwischen LDL- und Gesamtserumcholesterin, so dass letzteres als Surrogatparameter für das LDL-Serumcholesterin dienen kann [14].

Von verschiedenen internationalen Fachgesellschaften wurden Instrumente entwickelt, um unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Risikofaktoren eines Patienten die Wahrscheinlichkeit des Auftretens kardiovaskulärer Erkrankungen

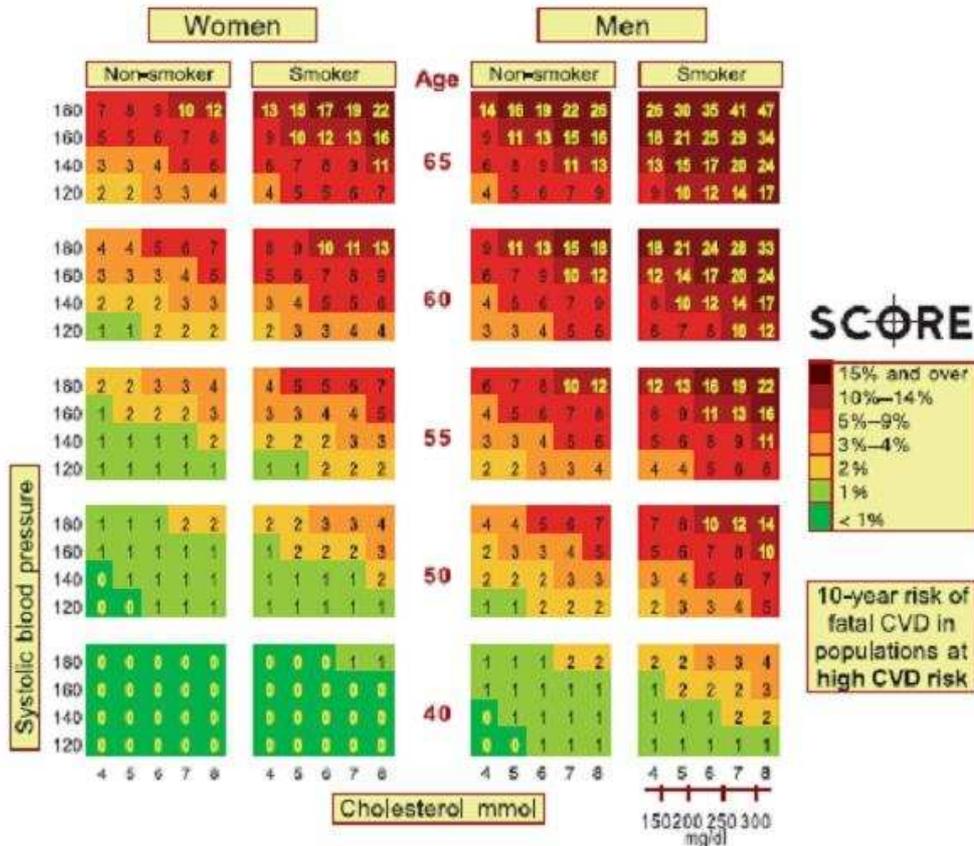
einschätzen und entsprechend therapeutisch eingreifen zu können. In den USA wurden im Rahmen der Framingham Heart Study unter der Leitung des National Heart, Lung and Blood Institutes Algorithmen etabliert, anhand derer unter Einbeziehung der verschiedenen Risikofaktoren unter anderem das 10-Jahres-Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung, das 10-Jahres-Risiko eines koronar bedingten Todes und das 10-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung abgeschätzt werden kann [15, 26]. Basierend auf den in der Prospective Cardiovascular Munster Study identifizierten kardiovaskulären Risikofaktoren wurde der PROCAM Risiko Score zur Beurteilung des Risikos, innerhalb von 10 Jahren einen plötzlichen Herztod oder einen Myokardinfarkt (fatal oder nicht-fatal) zu erleiden, erarbeitet [17, 27].

Auch das von der European Society of Cardiology initiierte SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) Projekt hat zur Etablierung eines Modells geführt, anhand dessen das 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse abgeschätzt werden kann [12, 13]. Das Score-Modell wurde im Gegensatz zu den Framingham und Procam Risikorechnern basierend auf Daten aus verschiedenen europäischen Populationen entwickelt. Es existieren unterschiedliche Score-Tabellen bzw. der online verfügbare HeartScore-Rechner zur Anwendung in europäischen Regionen mit bekanntermaßen hohem bzw. niedrigem kardiovaskulärem Basisrisiko [12, 28]. Für verschiedene Länder, zu denen unter anderem Deutschland gehört, stehen mittlerweile länderspezifische HeartScore-Versionen zur Verfügung. Mit Hilfe der Score-Instrumente ist eine Abschätzung des kardiovaskulären Risikos speziell in europäischen Populationen möglich [12]. In die Beurteilung des Risikos eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses mit Hilfe des HeartScore-Programms bzw. der Score-Tabellen gehen Geschlecht und Alter des Patienten, sein Rauchverhalten, der systolische Blutdruckwert sowie das Gesamtserumcholesterin oder alternativ der Quotient aus Gesamtserumcholesterin und HDL-Serumcholesterin ein. Diese Werte sind in der Praxis mit wenig diagnostischem Aufwand erhebbar. Mit Hilfe der Score-Instrumente kann das kardiovaskuläre Risiko im klinischen Alltag unkompliziert abgeschätzt werden.

Das im Score-Wert abgebildete Risiko bezieht sich auf tödliche kardiovaskuläre Ereignisse, die ein hartes, klar definiertes Kriterium darstellen, das in verschiedenen klinischen Studien als Endpunkt festgelegt ist. Die Erfassung der gesamten kardiovaskulären Mortalität ermöglicht eine umfassendere Beurteilung des

kardiovaskulären Risikos eines Patienten als die ausschließliche Betrachtung der koronar bedingten Mortalität.

Abbildung 1: Score-Tabelle zur Bestimmung des 10-Jahres-Risikos eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses (in einer Population mit hohem kardiovaskulärem Basisrisiko)<sup>†</sup>



Die European Society of Cardiology empfiehlt im Rahmen ihrer Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, für die generelle Bevölkerung einen Gesamtserumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl anzustreben. Bei Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko bei bereits aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen oder bei Vorliegen eines Diabetes mellitus wird ein Gesamtserumcholesterinwert unterhalb von 175 mg/dl, falls möglich unterhalb von 155 mg/dl empfohlen [13].

<sup>†</sup> entnommen aus: Graham, I., et al., European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J, 2007. 28(19): p. 2375-414; mit freundlicher Genehmigung der European Society of Cardiology (Prof. Dr. G. De Backer)

### **1.1.3 Kardiovaskuläres Risiko bei HIV-Patienten**

Prinzipiell sind im Kollektiv der HIV-Patienten die gleichen kardiovaskulären Risikofaktoren relevant wie in der Normalbevölkerung [29]. Bei HIV-infizierten Patienten wurde allerdings ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beobachtet [30-34]. Dies ist einerseits auf die HIV-Infektion selbst zurückzuführen, andererseits auf die antiretrovirale Medikation. In der SMART-Studie zeigte sich im Kollektiv der Patienten, deren HAART bei gutem Immunstatus unterbrochen wurde, im Vergleich zur kontinuierlich antiretroviral therapierten Patientengruppe eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos [35, 36]. Die Ursachen für diese Risikoerhöhung sind bislang unklar. Diskutiert werden durch das HI-Virus hervorgerufene entzündliche Prozesse der Arterien sowie infektionsbedingte ungünstige Veränderungen des Lipidmetabolismus [29, 36]. In verschiedenen Untersuchungen wurden bei nicht-therapierten HIV-Patienten im Vergleich zu HIV-negativen Kontrollen sowohl erniedrigte Gesamtserumcholesterinwerte als auch erniedrigte LDL- und HDL-Serumcholesterinwerte und erhöhte Serumtriglyceridwerte gefunden [37-40]. Das HDL-Serumcholesterin wirkt antiatherogen [14]. Ein Absinken der HDL-Serumcholesterinwerte bei HIV-Patienten bedingt auch bei gleichzeitiger Reduktion der LDL-Serumcholesterinwerte häufig ein insgesamt ungünstigeres Lipidprofil [36].

Durch die Einnahme einer HAART verschlechtert sich bei vielen Patienten das Lipidprofil zusätzlich. Unter der antiretroviralen Medikation ist häufig ein Anstieg des Gesamt- und LDL-Serumcholesterins zu beobachten, nicht jedoch des HDL-Serumcholesterins [39, 41]. Auch weitere metabolische Nebenwirkungen verschiedener antiretroviraler Wirkstoffe, wie eine Verschlechterung der Glucose-toleranz oder eine Hypertriglyceridämie tragen zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei [42-44]. Zusätzlich scheint es neben den metabolischen Auswirkungen weitere Effekte antiretroviraler Wirkstoffe zu geben, die eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bedingen. In der DAD-Studie (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs [45]), der bisher größten Untersuchung zu kardiovaskulären Risikofaktoren bei HIV-Patienten, blieb die Assoziation des erhöhten Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen mit der Einnahme von Proteaseinhibitoren nach Kontrolle für die durch die Medikation induzierten Lipidveränderungen bestehen [29, 46]. Zumindest teilweise aber ist die Erhöhung

des kardiovaskulären Risikos durch antiretrovirale Wirkstoffe auf deren metabolische Nebenwirkungen zurückzuführen [29, 42, 46-48]. Daher ist es angesichts der gestiegenen Lebenserwartung und der damit verbundenen Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen bei HIV-Patienten unerlässlich, die metabolische Situation der Patienten zu optimieren.

Verschiedene Fachgesellschaften empfehlen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei HIV-Patienten, eine Senkung der Serumcholesterinspiegel anzustreben. Dies kann durch eine Änderung der Lebensgewohnheiten, durch eine Optimierung der HAART hinsichtlich der metabolischen Nebenwirkungen oder durch eine lipidsenkende Therapie erreicht werden [40, 49, 50]. Bei der Mehrzahl der Patienten kann im Verlauf der HIV-Infektion nicht auf eine antiretrovirale Therapie als lebenslange Dauertherapie verzichtet werden. Dies bedingt die hohe Relevanz der Frage, welche HAART bei gleichzeitig hoher antiretroviraler Potenz ein günstiges Risikoprofil hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen aufweist.

### **1.1.4 Metabolische Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie**

Die moderne HIV-Therapie ist eine Kombinationstherapie. Im Rahmen der sogenannten HAART, die seit Mitte der 90er Jahre verfügbar ist, werden in der Regel drei oder mehr verschiedene Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen miteinander kombiniert [2]. Verschiedene Fachgesellschaften empfehlen als initiale Standardregimes die Kombination aus einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem Proteaseinhibitor (PI) mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) [51-55]. Substanzen verschiedener anderer Wirkstoffklassen wie Fusionshemmer oder Integraseinhibitoren werden derzeit noch hauptsächlich im Rahmen sogenannter Salvage-Regimes zur Behandlung therapierefraktärer Patienten eingesetzt, sie gehörten während des Untersuchungszeitraums nicht zur initialen Standardtherapie.

Die Proteaseinhibitoren sind als hochpotente Wirkstoffe ein unverzichtbarer Bestandteil der modernen HIV-Therapie [2, 51-53, 55, 56]. Sie werden aktuell entsprechend der Empfehlungen der Fachgesellschaften vor allem im Rahmen sogenannter geboosterter Therapieregimes eingesetzt. Durch die gleichzeitige Einnahme von subtherapeutischem, niedrig dosiertem Ritonavir lassen sich die Plasmaspiegel anderer Proteaseinhibitoren (mit Ausnahme von Nelfinavir) anheben. Dieser Effekt beruht auf einer Hemmung der Metabolisierung der Proteaseinhibitoren

über den Subtyp 3A4 des Cytochrom P-450-Enzymsystems durch Ritonavir und ermöglicht eine Dosisreduktion bzw. eine Verlängerung des Dosierungsintervalls des geboosterten Proteaseinhibitors [2, 57, 58].

Bei Vertretern aller aktuell in der Erstlinientherapie eingesetzten antiretroviralen Wirkstoffgruppen wurden in unterschiedlichem Ausmaß metabolische Nebenwirkungen beobachtet, die das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten negativ beeinflussen [49]. Im Patientenkollektiv der DAD-Studie war die Einnahme von nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und/oder Proteaseinhibitoren mit erhöhten Serumcholesterin- und Serumtriglyceridwerten und die Einnahme von nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren mit dem Auftreten eines Diabetes mellitus assoziiert [42]. Unter der Therapie mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren traten Erhöhungen der Serumtriglyceride sowie erniedrigte HDL-Serumcholesterinwerte auf. Ähnliche metabolische Nebenwirkungen der HAART wurden in verschiedenen weiteren Studien beobachtet.

In der Gruppe der nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren ist vor allem Stavudin und in geringerem Ausmaß Didanosin mit Dyslipidämien assoziiert [49]. Unter Stavudin-haltigen Therapieregimes wurde in verschiedenen Studien eine signifikante Erhöhung von Serumcholesterin- und Serumtriglyceridwerten beobachtet [59, 60]. Für die Einnahme von Didanosin wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten des metabolischen Syndroms nachgewiesen [61]. Bei den Nukleosidanaloga Zidovudin, Tenofovir, Lamivudin und Abacavir wurde bislang keine relevante Beeinflussung der verschiedenen Lipidparameter beobachtet [59, 61]. Ein besonders günstiges Lipidprofil zeigte sich bei Tenofovir. Durch eine Umstellung von Stavudin auf Tenofovir konnte eine Senkung erhöhter Serumcholesterin- und Serumtriglyceridwerte erreicht werden [62, 63].

Ausgeprägtere Dyslipidämien als bei den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren traten im Kollektiv der DAD-Studie unter der Therapie mit nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren auf. Beobachtet wurden im Vergleich zu therapienaiven Patienten erhöhte Werte für Serumcholesterin und Serumtriglyceride [42, 64]. Beim Vergleich der beiden nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Efavirenz und Nevirapin zeigte sich für Nevirapin ein günstigeres Lipidprofil. Unter der Therapie mit Nevirapin wurden in verschiedenen Studien niedrigere Serumcholesterin- und Serumtriglyceridwerte sowie höhere HDL-Serumcholesterinwerte beobachtet als unter Efavirenz [64-67].

Am ausgeprägtesten waren die Hyperlipidämien im DAD-Kollektiv unter der Therapie mit Proteaseinhibitoren [42, 64]. In einer Vielzahl weiterer Studien wurden seit Einführung der Proteaseinhibitoren in die HIV-Therapie unter dieser Wirkstoffgruppe im Vergleich zu therapienaiven oder mit Proteaseinhibitor-freien Regimes therapierten Patienten Dyslipidämien und Störungen des Glucosemetabolismus beschrieben [41, 43, 68-71].

In der DAD-Studie wurde neben den metabolischen Auswirkungen der verschiedenen antiretroviralen Wirkstoffe als Surrogatparameter des kardiovaskulären Risikos auch der direkte Einfluss der HAART auf das Herzinfarkt-Risiko als harter klinischer Endpunkt untersucht [46]. Bereits zuvor hatten sich verschiedene Studien mit den Auswirkungen der antiretroviralen Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko und das Risiko eines Myokardinfarkts beschäftigt. In manchen Untersuchungen war ein Zusammenhang der Einnahme einer HAART bzw. von Proteaseinhibitoren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beobachtet worden, in anderen nicht [30, 72-74]. Im Kollektiv der DAD-Studie stieg das Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts mit der Dauer der Einnahme einer HAART [46].

Die verschiedenen antiretroviralen Wirkstoffgruppen wirken sich in unterschiedlichem Ausmaß auf das kardiovaskuläre Risiko aus. In bisherigen Untersuchungen wurde vor allem unter der Therapie mit Proteaseinhibitoren eine signifikante Erhöhung des Risikos für Myokardinfarkte beobachtet, wobei das Risiko mit der Dauer der Einnahme des Proteaseinhibitors anstieg [29, 72, 74, 75].

Ein signifikanter Einfluss von nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren auf das kardiovaskuläre Risiko wurde bislang nicht beschrieben [29, 72]. Für die nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren ist die Datenlage widersprüchlich. Während bis vor kurzem keine negative Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos beobachtet wurde [72], zeigte sich bei einer aktuellen Auswertung von Daten aus der DAD-Kohorte ein Anstieg des Myokardinfarkt-Risikos durch die Therapie mit Abacavir oder Didanosin [76].

Zusammenfassend ergibt die aktuelle Datenlage, dass vor allem die Wirkstoffgruppe der Proteaseinhibitoren den Lipid- und Glucosemetabolismus ungünstig beeinflusst und dadurch zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei HIV-Patienten beiträgt. Lipidveränderungen unter der Therapie mit Proteaseinhibitoren werden schnell manifest. In Kurzzeitstudien waren metabolische Auswirkungen bereits nach 2- bzw. 4-wöchiger Einnahme des Proteaseinhibitors nachweisbar [44, 77, 78].

Verschiedene weitere Studien wiesen nach, dass Veränderungen der Serumlipide im Lauf der ersten 3 Monate nach Beginn der Therapie mit einem Proteaseinhibitor auftreten. Im nachfolgenden Verlauf der Therapie über 12, 24 bzw. 30 Monate wurden nur geringe weitere Veränderungen der Gesamtserumcholesterinwerte beobachtet [42, 79-84].

Die metabolischen Wirkungen, insbesondere die Beeinflussung der Serumlipidwerte, scheinen zwar ein Klasseneffekt der Proteaseinhibitoren zu sein, es gibt jedoch Substanz-spezifische Unterschiede [49, 59, 64, 71, 79, 85]. Es ist daher essentiell, die verschiedenen Proteaseinhibitoren bezüglich ihrer metabolischen Profile einander vergleichend gegenüberzustellen. Mit dem Wissen um Wirkstoff-spezifische Unterschiede kann dann, insbesondere bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, eine Optimierung der Therapie hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren erreicht werden, ohne auf die Therapie mit einem Proteaseinhibitor verzichten zu müssen.

### **1.1.5 Gegenüberstellung der verschiedenen Proteaseinhibitoren**

Aktuell sind in Deutschland neun verschiedene Proteaseinhibitoren für den Einsatz im Rahmen einer Kombinationstherapie der HIV-1-Infektion zugelassen [2, 86, 87].

Von diesen wird **Ritonavir** (Norvir<sup>®</sup>) aktuell ausschließlich in niedriger Dosierung zum Boostern anderer Proteaseinhibitoren eingesetzt. Ritonavir verursacht sehr häufig gastrointestinale Probleme und kann zu starken Erhöhungen der Serumlipidwerte führen [44, 86, 88]. Eine Therapie mit Ritonavir in der vollen Dosis ist aufgrund der Verfügbarkeit verträglicherer Alternativen nicht mehr zeitgemäß.

**Indinavir** (Crixivan<sup>®</sup>) stellte als einer der ersten zugelassenen Proteaseinhibitoren Mitte der 90er Jahre einen großen Fortschritt in der HIV-Therapie dar. Der Wirkstoff gehört aber aufgrund seines Nebenwirkungsprofils, das Nephrolithiasis sowie ausgeprägte gastrointestinale Nebenwirkungen umfasst, nicht mehr zu den bevorzugten Proteaseinhibitoren in der modernen HIV-Therapie. Indinavir wird meist ungeboostert eingenommen.

## Einleitung

Tabelle 1: Zur Therapie der HIV-1-Infektion zugelassene Proteaseinhibitoren (Stand 10/2009)

Handelsname	Wirkstoff	Zulassungsdatum	Zulassungsinhaber
<b>Norvir<sup>®</sup> Weichkapseln / Lösung</b>	Ritonavir	26.08.1996	Abbott
<b>Crixivan<sup>®</sup> Hartkapseln</b>	Indinavir	04.10.1996	MSD Sharp & Dohme
<b>Invirase<sup>®</sup> Filmtabletten</b>	Saquinavir	04.10.1996	Roche
<b>Viracept<sup>®</sup> Filmtabletten / Pulver zum Einnehmen</b>	Nelfinavir	22.01.1998	Roche
<b>Agenerase<sup>®</sup> Weichkapseln</b>	Amprenavir	20.10.2000, a. H. seit 11/2008	GlaxoSmithKline
<b>Kaletra<sup>®</sup> Filmtabletten / Lösung</b>	Lopinavir / Ritonavir	20.03.2001, bis 2006 als Weichkapseln	Abbott
<b>Reyataz<sup>®</sup> Hartkapseln</b>	Atazanavir	02.03.2004	Bristol-Myers Squibb
<b>Telzir<sup>®</sup> Filmtabletten / Suspension</b>	Fosamprenavir	12.07.2004	GlaxoSmithKline
<b>Aptivus<sup>®</sup> Weichkapseln</b>	Tipranavir	25.10.2005	Boehringer Ingelheim
<b>Prezista<sup>®</sup> Filmtabletten</b>	Darunavir	12.02.2007	Janssen-Cilag

Auch **Saquinavir** (Invirase<sup>®</sup>) gehört zu den ältesten in die HIV-Therapie eingeführten Proteaseinhibitoren. Aufgrund der insgesamt guten Verträglichkeit und der guten Wirksamkeit ist Saquinavir ein in der modernen HIV-Therapie nach wie vor wichtiger Wirkstoff.

Als einziger der aktuell eingesetzten Proteaseinhibitoren lässt sich **Nelfinavir** (Viracept<sup>®</sup>) nicht durch die gleichzeitige Gabe von niedrig dosiertem Ritonavir boostern. Es müssen 10 Tabletten pro Tag eingenommen werden. Im Juni 2007 wurde Viracept<sup>®</sup> vorübergehend vom Markt genommen, da in verschiedenen Chargen der Tabletten eine Verunreinigung mit einem genotoxischen Rückstand aus dem Herstellungsprozess nachgewiesen worden war [89]. Seitdem hat sich der Marktanteil von Nelfinavir nochmals reduziert.

**Amprenavir** (Agenerase<sup>®</sup>) hat seit Einführung des Amprenavir-Prodrugs Fosamprenavir in die HIV-Therapie fast vollständig an Bedeutung verloren. Durch die Einnahme von Telzir<sup>®</sup> konnte im Vergleich zu Agenerase<sup>®</sup> die Anzahl der täglich einzunehmenden Kapseln bzw. Tabletten deutlich reduziert werden. Seit November 2008 ist Agenerase<sup>®</sup> in Deutschland nicht mehr im Handel.

**Lopinavir** (in Kaletra<sup>®</sup>) ist derzeit der einzige Proteaseinhibitor, der als Kombinationspräparat im Handel ist, das die zum pharmakokinetischen Boostern

eingesetzte Ritonavirdosis in derselben Tablette enthält. Lopinavir ist eine hochpotente antiretrovirale Substanz, deren Wirksamkeit durch umfangreiche klinische Studien gut belegt ist. Vor dem Jahr 2006 war Lopinavir in Form von Kaletra<sup>®</sup> Weichkapseln im Handel, die kühl gelagert werden mussten und eine geringere Wirkstoffmenge enthielten, so dass pro Tag 6 Kapseln anstelle von derzeit 4 Tabletten einzunehmen waren. Seit Oktober 2009 ist Kaletra<sup>®</sup> zugelassen zur einmal täglichen Einnahme bei therapienaiven Patienten [90].

**Atazanavir** (Reyataz<sup>®</sup>) ist einer der jüngeren Proteaseinhibitoren und war bis zur Zulassung von Prezista<sup>®</sup> der einzige Vertreter dieser Wirkstoffgruppe, der in Deutschland zur einmal täglichen Gabe zugelassen war. Die Verträglichkeit von Atazanavir ist insgesamt gut. Als charakteristische Nebenwirkung wird sehr häufig eine Erhöhung des Gesamtbilirubins beobachtet.

Durch Phosphatierung zum Prodrug **Fosamprenavir** (Telzir<sup>®</sup>) konnte im Vergleich zu Amprenavir eine Verbesserung der Löslichkeit erreicht und die einzunehmende Tablettenzahl reduziert werden. Fosamprenavir ist ein gut verträglicher Proteaseinhibitor.

**Tipranavir** (Aptivus<sup>®</sup>) ist der erste zugelassene Proteaseinhibitor mit nicht-peptidischer Struktur. Er ist wirksam gegen die meisten Virusstämme, bei denen Resistenzen gegenüber anderen Proteaseinhibitoren vorliegen. Tipranavir ist zugelassen zur Therapie bereits mehrfach vorbehandelter Patienten mit Viren, die multiple Proteaseinhibitor-Resistenzen aufweisen. Die zum Boostern von Tipranavir notwendige Dosis von zweimal 200 mg Ritonavir pro Tag ist höher als bei den anderen Proteaseinhibitoren. Bei den Nebenwirkungen sind vor allem die hepatische Toxizität sowie Dyslipidämien relevant.

**Darunavir** (Prezista<sup>®</sup>) ist in zwei verschiedenen Dosierungen zugelassen für die Therapie von antiretroviral vorbehandelten und bisher therapienaiven Patienten. Bei zuvor therapienaiven Patienten wird Darunavir einmal täglich zusammen mit 100mg Ritonavir eingenommen. Darunavir hat wie Tipranavir eine nicht-peptidische Struktur und wirkt gegen die meisten Viren mit Proteaseinhibitor-Resistenzen. Der Wirkstoff wird erst seit kurzer Zeit außerhalb der Salvage-Situation eingesetzt.

In den aktuellen Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften werden als Proteaseinhibitoren der ersten Wahl zur Initialtherapie der HIV-Infektion Atazanavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Saquinavir und Darunavir, in der Regel im Rahmen eines geboosterten Therapieregimes empfohlen [51-55]. Die Stoffwechselprofile gerade

dieser standardmäßig eingesetzten Proteaseinhibitoren sind somit von besonderer Relevanz.

Bereits früh nach der Einführung der Proteaseinhibitoren wurden vor allem unter Ritonavir, das aktuell als Booster-Substanz eingesetzt wird, Hyperlipidämien beobachtet [44, 59, 64, 71, 88]. Auch bei der Einnahme von Lopinavir wurde in verschiedenen Studien sowohl bei HIV-Patienten als auch bei gesunden Probanden eine Erhöhung von Serumcholesterin und Serumtriglyceriden beobachtet [78, 91-93]. Unter einmal täglich eingenommenem Darunavir waren in einer der Zulassungsstudien Lipiderhöhungen etwas weniger ausgeprägt als unter Lopinavir, insgesamt scheint das Lipidprofil aber nicht besonders günstig zu sein [94, 95].

Ein positives Lipidprofil wurde bislang insbesondere bei Atazanavir beobachtet. In Studien von Johnson et al., Molina et al., Cahn et al. und Cohen et al. waren unter geboostertem oder ungeboostertem Atazanavir die Serumcholesterin- und Serumtriglyceridwerte signifikant niedriger als unter der Einnahme von geboostertem Lopinavir oder Nelfinavir [96-99]. Durch Umstellung einer bestehenden HAART, unter anderem mit geboostertem Lopinavir oder Nelfinavir, auf geboostertes oder ungeboostertes Atazanavir konnte in Studien von Wood et al., Mobius et al., Gatell et al. und Soriano et al. eine Senkung erhöhter Serumcholesterin- und Serumtriglyceridwerte erreicht werden [84, 100-102]. Bei längerer Therapiedauer mit Atazanavir blieb das günstige Lipidprofil bestehen [80, 84].

Saquinavir zeigte in verschiedenen Studien ebenfalls wenig negative Auswirkungen auf die Serumlipide. Unter anderem wurden im Patientenkollektiv der DAD-Studie unter der Einnahme von Saquinavir im Vergleich mit Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir und Ritonavir die niedrigsten Serumcholesterin- und Serumtriglyceridwerte beobachtet [59, 64, 71, 79, 103]. Im direkten Vergleich mit Indinavir wurden von Dragstedt et al. unter Saquinavir, jeweils eingenommen im Rahmen eines geboosterten Therapieregimes, niedrigere Serumcholesterin- und Serumtriglyceridwerte beobachtet [104]. In zwei weiteren Studien von Dragstedt et al. und Walmsley et al. lagen die Serumtriglyceride unter geboostertem Saquinavir signifikant unter denen der mit geboostertem Lopinavir therapierten Patienten [105, 106].

Für Fosamprenavir sind die Daten bezüglich seiner Auswirkungen auf den Lipidmetabolismus widersprüchlich. In einer Studie von Eron et al. wies geboostertes Fosamprenavir ein ähnliches Lipidprofil auf wie geboostertes Lopinavir, unter beiden Regimes wurden im Verlauf der Therapie vergleichbare Anstiege des

Serumcholesterins und der Serumtriglyceride beobachtet [107]. Eine kleinere Studie von Calza et al. ergab ein günstigeres Lipidprofil für Fosamprenavir, unter einem geboosterten Therapieregime mit Fosamprenavir waren dort die Triglyceridwerte signifikant niedriger als unter geboostertem Lopinavir [108]. In zwei weiteren Studien von Gathe et al. und Rodriguez-French et al. blieben im Verlauf der Einnahme sowohl eines geboosterten als auch eines ungeboosterten Regimes mit Fosamprenavir die Serumcholesterinwerte aller Patienten unterhalb des vom NCEP (National Cholesterol Education Program) empfohlenen Grenzwerts [14, 83, 109]. In der ALERT-Studie wurde die einmal tägliche, mit 100 mg Ritonavir geboosterte Gabe von Fosamprenavir mit geboostertem Atazanavir verglichen. In dieser in Deutschland aktuell nicht zugelassenen Dosierung war das Lipidprofil von Fosamprenavir ähnlich positiv wie unter Atazanavir [110].

Insgesamt lässt die aktuelle Studienlage insbesondere einen Vergleich der drei in der Erstlinientherapie empfohlenen Proteaseinhibitoren Atazanavir, Fosamprenavir und Saquinavir interessant erscheinen. Die existierenden Literaturdaten lassen keine abschließende Beurteilung der Unterschiede dieser Proteaseinhibitoren hinsichtlich ihrer metabolischen Wirkungen zu. Es wurden verschiedene Studien publiziert, die sich mit dem Auftreten von Dyslipidämien und Störungen des Glucosemetabolismus unter der Therapie mit den einzelnen Proteaseinhibitoren unter anderem im Vergleich zu Nelfinavir oder geboostertem Lopinavir beschäftigen. Studien, die die verschiedenen Proteaseinhibitoren, für die ein günstiges metabolisches Profil diskutiert wird, hinsichtlich ihrer Stoffwechselwirkungen direkt gegenüberstellen, fehlen jedoch weitestgehend. Einzige Ausnahme ist die genannte ALERT-Studie [110]. Für den Vergleich von Atazanavir und Saquinavir bzw. von Fosamprenavir und Saquinavir existieren aktuell keine publizierten Daten.

## **1.2 Zielsetzung**

### **1.2.1 Ziel der Untersuchung**

Es sollten im Rahmen der Untersuchung in der modernen HIV-Therapie eingesetzte Proteaseinhibitoren, für die ein positives Stoffwechselprofil diskutiert wird, hinsichtlich ihrer metabolischen Nebenwirkungen, insbesondere ihrer Auswirkungen auf das Serumcholesterin, in einem „realen“ Patientenkollektiv außerhalb von Studien direkt miteinander verglichen werden. Weiterhin wurden Auswirkungen der Einnahme der Proteaseinhibitoren auf das kardiovaskuläre Risiko der Patienten gegenübergestellt. In die Untersuchung einbezogen wurden die drei Proteaseinhibitoren Atazanavir, Fosamprenavir und Saquinavir, jeweils eingesetzt im Rahmen eines geboosterten Therapieregimes.

### **1.2.2 Hypothesen**

Die Ergebnisse bisher durchgeführter Studien ergaben folgende Hypothesen für die Auswirkungen der Therapie mit einem der drei untersuchten Proteaseinhibitoren auf das Serumcholesterin bzw. das kardiovaskuläre Risiko der Patienten.

- Sechs Monate nach Beginn der Therapie mit einem der untersuchten Proteaseinhibitoren sind die Werte des Gesamtserumcholesterins insgesamt nur wenig gestiegen. Bei den Patienten unter geboostertem Atazanavir liegen sie unterhalb der Werte der Patienten, die mit Fosamprenavir oder Saquinavir im Rahmen eines geboosterten Regimes therapiert werden.

- In allen Therapiegruppen nimmt nach Therapiebeginn der Anteil der Patienten, die Serumcholesterinwerte unterhalb des angestrebten Grenzwerts von 190 mg/dl erreichen, zu.

Sechs Monate nach Beginn der Therapie mit einem der drei untersuchten Proteaseinhibitoren erreichen mehr Patienten unter der Therapie mit geboostertem Atazanavir den angestrebten Serumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl als unter der Therapie mit Fosamprenavir oder Saquinavir.

- Sechs Monate nach Therapiebeginn ist der Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (entsprechend der Definition der European Society of Cardiology [12]) unter geboostertem Atazanavir niedriger als in den Kollektiven, die mit geboostertem Fosamprenavir oder Saquinavir therapiert werden.

### **1.2.3 Spezifische Fragestellungen**

Aus den genannten Hypothesen ergaben sich folgende konkrete Fragestellungen, deren Untersuchung das Ziel der vorliegenden Arbeit war.

- Zur Charakterisierung des metabolischen Profils der drei Proteaseinhibitoren sollte der zeitliche Verlauf von Serumcholesterin (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin) sowie Serumtriglyceriden und Serumglucose im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung einer Kohorte von Patienten, die mit Atazanavir, Fosamprenavir oder Saquinavir im Rahmen eines geboosterten Therapieregimes behandelt wurden, über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten nach Ansetzen des jeweiligen Proteaseinhibitors deskriptiv dargestellt werden.
- Zur Definition der Unterschiede in der relativen Änderung des Serumcholesterins sollten die drei Gruppen von Patienten, die mit den unterschiedlichen Proteaseinhibitoren behandelt wurden, bei Untersuchungsbeginn und 6 Monate nach Therapiebeginn verglichen werden.
- Zur Identifikation von Unterschieden in den drei Gruppen bezüglich des Erreichens eines in offiziellen Therapierichtlinien definierten Zielwerts des Serumcholesterins sollte der jeweilige Anteil an Patienten, die zum Zeitpunkt des Ansetzens des Proteaseinhibitors bzw. 6 Monate nach Therapiebeginn Serumcholesterinwerte unter 190 mg/dl erreichten, verglichen werden [13].

- Zur Beurteilung von Unterschieden im Einfluss der verschiedenen Proteaseinhibitoren auf das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten sollte für jeden Patienten das 10-Jahres-Risiko für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis mittels HeartScore-Rechner abgeschätzt und der Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko vor und nach sechsmonatiger Einnahme eines der drei Proteaseinhibitoren zwischen den Therapiegruppen verglichen werden [12, 28].
- Um den Einfluss verschiedener Störgrößen beurteilen und kontrollieren zu können, sollte eine multivariate lineare Regressionsanalyse zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für eine Erhöhung des Serumcholesterinspiegels durchgeführt werden.

## **2 Patienten, Material und Methoden**

### ***2.1 Design der Untersuchung***

Es wurde im Verlauf eines Beobachtungszeitraums von bis zu 24 Monaten die Entwicklung von Stoffwechselfparametern bei HIV-infizierten Patienten unter antiretroviraler Therapie untersucht. Die miteinander verglichenen Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich der Einnahme eines bestimmten Proteaseinhibitors, das heißt hinsichtlich ihrer Exposition gegenüber einem Faktor, für den ein Einfluss auf die untersuchten Stoffwechselfparameter angenommen wird, wie dies für eine Kohortenuntersuchung typisch ist. Die Untersuchung wurde monozentrisch durchgeführt, es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die in der Infektionsambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik – Campus Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München aufgrund ihrer HIV-Infektion betreut wurden. In Bezug auf die Auswertung hatte das Design prospektiven Charakter. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Die im Rahmen der ambulanten Versorgung der Patienten dokumentierten Daten wurden aus Patientenakten, dem klinikinternen elektronischen Befundsystem sowie einer Ambulanz-eigenen Patienten-Datenbank extrahiert.

Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität hat für das Projekt am 31.07.2009 ein positives Votum ausgesprochen.

### ***2.2 Untersuchte Proteaseinhibitoren***

**Atazanavir (Reyataz<sup>®</sup>)** ist in Deutschland als Hartkapsel in den Stärken 150 mg, 200 mg und 300 mg zugelassen zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln [111]. Die initiale Zulassung bezog sich nur auf antiretroviral vorbehandelte Patienten [112], seit Juni 2008 ist Atazanavir auch für die Initialtherapie zugelassen. Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 300 mg Atazanavir, geboostert mit 100 mg Ritonavir. In verschiedenen Studien war die einmal tägliche Gabe von 400 mg ungeboostertem Atazanavir wirksam [84, 101]. Diese Dosierung ist unter anderem in den USA, derzeit aber nicht in Deutschland zugelassen [111, 113].

**Fosamprenavir (Telzir®)** ist in Deutschland in Form von 700 mg Filmtabletten und als Suspension zum Einnehmen im Handel und zugelassen zur Therapie der HIV-1-Infektion ab einem Alter von 6 Jahren [114, 115]. Die im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie laut Fachinformation einzige zugelassene Dosierung beträgt für Erwachsene und Kinder ab einem Gewicht von 39 kg 700 mg Fosamprenavir plus 100 mg Ritonavir zweimal täglich. Die einmal tägliche sowie die ungeboosterte Einnahme von Fosamprenavir ist prinzipiell möglich und unter anderem in den USA zugelassen [116].

**Saquinavir (Invirase®)** 500 mg Filmtabletten sind aktuell in Deutschland zugelassen zur Therapie der HIV-1-Infektion bei erwachsenen Patienten im Rahmen einer Kombinationstherapie in einer Dosierung von zweimal täglich 1000 mg, geboostert mit 100 mg Ritonavir [117]. Saquinavir war im Laufe der Zeit in verschiedenen Darreichungsformen verfügbar. Initial wurden Invirase® 200 mg Hartkapseln in den Handel gebracht, ab 1998 wurden diese durch Fortovase® 200 mg Softgelkapseln ersetzt, seit 2005 sind Invirase® 500 mg Filmtabletten im Handel [87]. Invirase® Hartkapseln und Filmtabletten und Fortovase® Softgelkapseln sind bioäquivalent [117, 118]. Daher wurde in der vorliegenden Untersuchung, wie in verschiedenen publizierten Studien, nicht zwischen der Einnahme der verschiedenen Präparate unterschieden [104, 105].

### ***2.3 Patienten in der Infektionsambulanz***

In der Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik werden Patienten mit verschiedenen Infektionserkrankungen behandelt. Der Schwerpunkt liegt auf der ambulanten Versorgung von HIV-infizierten Patienten. Die HIV-Patienten werden standardmäßig alle 3 Monate zu einer Routinekontrolle einbestellt. Falls akute gesundheitliche Probleme auftreten, können sie sich zusätzlich jederzeit innerhalb dieser Intervalle vorstellen. Bei den Untersuchungsterminen werden der aktuelle Gesundheitszustand sowie die derzeitige Medikation abgefragt. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung werden unter anderem, entsprechend der Notwendigkeit beim jeweiligen Patienten, in regelmäßigen Abständen Blutdruck und Körpergewicht erfasst. Zur Verlaufskontrolle der HIV-Infektion bzw. -Therapie werden bei den dreimonatlichen Routinekontrollen, bei individuell bestehendem Bedarf öfter, die HI-Viruslast und die CD4-Zellzahl bestimmt. Im Rahmen der Blutuntersuchung werden

im Kliniklabor standardmäßig unter anderem das Differentialblutbild sowie die Serumwerte für Cholesterin, Triglyceride, Glucose und Leberenzyme bestimmt. Falls dies aufgrund von Begleiterkrankungen, akuten Beschwerden oder Nebenwirkungen von Medikamenten indiziert ist, werden zusätzliche Werte aus Serum oder Urin bestimmt, unter anderem HDL- und LDL-Cholesterin, TSH oder Bilirubin.

## **2.4 Auswahlkriterien für die Patientenpopulation**

### **2.4.1 Einschlusskriterien**

Voraussetzung für den Einschluss eines Patienten in die Untersuchung war das Vorliegen einer nachgewiesenen HIV-1-Infektion. Außerdem musste der Patient zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns das 18. Lebensjahr vollendet haben. Bezüglich der antiretroviralen Therapie wurde der Beginn der HAART mit oder die Umstellung einer bestehenden HIV-Therapie auf ein geboostertes Therapieregime mit einem der drei untersuchten Proteaseinhibitoren in der Infektionsambulanz gefordert. Der Proteaseinhibitor musste in der aktuell in Deutschland zugelassenen Dosierung verabreicht werden [111, 114, 117]. Die mit dem jeweiligen Proteaseinhibitor begonnene HAART musste mindestens 6 Monate lang unverändert eingenommen werden. Nach diesem Zeitraum waren Umstellungen der antiretroviralen Therapie erlaubt, außer es handelte sich um eine Änderung der Einnahme eines Proteaseinhibitors.

Patienten, welche die bisher genannten Kriterien erfüllten, kamen für einen Einschluss in die Untersuchung in Frage, wenn ausreichende Daten zum Verlauf der Stoffwechselfparameter nach Beginn der Therapie mit dem jeweiligen Proteaseinhibitor dokumentiert waren. Als weiteres Einschlusskriterium wurde daher die Vorstellung des Patienten zu mindestens drei Untersuchungsterminen festgelegt. Der Patient musste sich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit dem Proteaseinhibitor ( $t=0$ ) sowie 3 Monate und 6 Monate nach dem Therapiebeginn ( $t=3$  bzw.  $t=6$ ) in der Infektionsambulanz vorgestellt haben, um den zeitlichen Verlauf der Stoffwechselfparameter verfolgen zu können. Weiterhin wurde gefordert, dass für diese drei Untersuchungstermine jeweils die Laborwerte für Serumcholesterin, Serumtriglyceride und Serumglucose vorliegen mussten. Als Beobachtungszeitraum, nach dem die grundlegenden statistischen Auswertungen durchgeführt wurden,

wurden 6 Monate festgelegt. Es konnte damit gerechnet werden, dass einerseits innerhalb dieses Zeitraums durch die Therapie bedingte metabolische Veränderungen manifest würden [42, 79-84] und andererseits bis zu diesem Zeitpunkt eine ausreichend große Anzahl an Patienten das begonnene Proteaseinhibitor-haltige Therapieregime weiterhin einnahm.

Tabelle 2: Einschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>
nachgewiesene Infektion mit HIV-1
vollendetes 18. Lebensjahr zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit dem PI
Umstellung der HAART auf bzw. Beginn der HAART mit Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich (ATV/r), Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich (FPV/r) oder Saquinavir 1000 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich (SQV/r)
Nach Beginn der Therapie mit dem untersuchten PI unveränderte HAART-Kombination für mindestens 6 Monate
Vorstellung in der Infektionsambulanz mindestens zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit dem untersuchten PI (t=0), 3 Monate nach Therapiebeginn (t=3) und 6 Monate nach Therapiebeginn (t=6)
Vorhandensein mindestens der Laborwerte für Serumcholesterin, -triglyceride und -glucose für die Zeitpunkte t=0, t=3 und t=6

### **2.4.2 Ausschlusskriterien**

Von einer Aufnahme in die Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten, die den jeweiligen Proteaseinhibitor in Kombination mit einem weiteren Proteaseinhibitor einnahmen, da es im Falle der kombinierten Therapie nicht möglich ist, den Effekt des einzelnen Proteaseinhibitors auf den Stoffwechsel zu beurteilen. Weitere Anforderungen an die zusätzlich zum Proteaseinhibitor verabreichten antiretroviralen Wirkstoffe wurden nicht gestellt. Es waren alle denkbaren Kombinationen des untersuchten Proteaseinhibitors mit nukleosidischen und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Fusionsinhibitoren sowie Integraseinhibitoren erlaubt. Als weiteres Ausschlusskriterium wurde die Einnahme des untersuchten Proteaseinhibitors in den 6 Monaten vor Beginn des ausgewerteten Therapiezeitraums definiert. Bei den Patienten der Fosamprenavir-Gruppe war außerdem die Einnahme des Proteaseinhibitors Amprenavir innerhalb von 6 Monaten vor dem

Zeitpunkt t=0 nicht erlaubt. Die Einnahme des untersuchten Proteaseinhibitors zu einem früheren Zeitpunkt führte nicht zu einem Ausschluss des Patienten.

Nicht für die Aufnahme in die Auswertung zugelassen wurden Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Lipidsenker (das heißt einem Statin, Ezetimib, einem Fibrat, Nicotinsäure, einem Anionenaustauscherharz und/oder einem Fischölpräparat) innerhalb des Zeitraums 3 Monate vor Ansetzen des untersuchten Proteaseinhibitors bis 6 Monate danach begonnen wurde oder wenn bei einer bestehenden lipidsenkenden Therapie in diesem Zeitraum eine Änderung der Dosierung erfolgte. Eine stabile lipidsenkende Therapie führte nicht zum Ausschluss, da in diesen Fällen im Untersuchungszeitraum keine Änderung der Beeinflussung der Stoffwechselparameter durch den Lipidsenker zu erwarten war.

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
Einnahme des untersuchten PI in Kombination mit einem weiteren PI
Einnahme des jeweiligen PI, im Fall von Fosamprenavir außerdem Einnahme von Amprenavir in den 6 Monaten vor Therapiebeginn mit dem PI
Beginn einer lipidsenkenden Therapie bzw. bei bestehender lipidsenkender Therapie Dosisänderung im Zeitraum 3 Monate vor bis 6 Monate nach Therapiebeginn mit dem PI

## **2.5 Methodik der Datenabstraktion**

### **2.5.1 Datenquellen und Erhebungsinstrumente**

Alle in der Infektionsambulanz behandelten HIV-infizierten Patienten werden bei ihrer Erstvorstellung in einer Ambulanz-internen Datenbank registriert. In der Datenbank werden neben dem Datum der Erstvorstellung in der Infektionsambulanz Geburtsdatum, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit des Patienten erfasst. Weiterhin werden der vermutete HIV-Ansteckungsweg sowie der vermutete Ansteckungszeitpunkt dokumentiert. Nach der Ersterfassung des Patienten werden der Verlauf von HI-Viruslast und CD4-Zellzahl, neu gestellte Diagnosen und die jeweils aktuelle antiretrovirale und sonstige Medikation anhand der Einträge der Patientenakten kontinuierlich in die Datenbank übertragen.

Als weiteres Datenerhebungsinstrument für die Untersuchung dienten die Patientenakten, in denen die Anamnese des Patienten, seine Medikation sowie aktuelle Diagnosen und Befunde körperlicher, apparativer und laborchemischer

Untersuchungen dokumentiert sind. Die Bestimmung der Serumwerte der verschiedenen Stoffwechsel- und Organfunktionsparameter und des Blutbildes erfolgt im Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik. Die Ergebnisse können patientenbezogen über das klinikinterne, elektronische Befundabfragesystem abgerufen werden. HI-Viruslast und CD4-Zellzahl werden im Labor der Infektionsambulanz analysiert und die Ergebnisse in den Patientenakten dokumentiert.

### **2.5.2 Auswahl der Patienten**

Alle Patienten, die nach dem 1. Januar 2000 wegen einer HIV-Infektion in der Infektionsambulanz behandelt worden waren, wurden hinsichtlich der Erfüllung der Einschlusskriterien geprüft. Vor dem Jahr 2000 wurden die hier untersuchten geboosterten Proteaseinhibitor-haltigen Regimes nicht standardmäßig in der HIV-Therapie eingesetzt [119]. Am 31. März 2008 wurde die Aufnahme weiterer Patienten in die Untersuchung beendet.

Die Gesamtheit HIV-infizierter Patienten, die sich in diesem Zeitraum mindestens einmal in der Infektionsambulanz vorgestellt hatten, wurde aus der Ambulanz-internen Datenbank extrahiert. Ebenfalls mittels der Datenbank wurden aus diesem Kollektiv anschließend diejenigen Patienten ausgewählt, die im betreffenden Zeitraum Atazanavir, Fosamprenavir oder Saquinavir eingenommen hatten. Bei jedem dieser Patienten wurde im Folgenden geprüft, ob er die weiteren Einschlusskriterien erfüllte und in die Untersuchung eingeschlossen werden konnte. Nach Erfassung des Zeitpunktes des Therapiebeginns mit dem untersuchten Proteaseinhibitor aus der Patientenakte wurde anhand der Akteneinträge überprüft, ob im Zeitraum 6 Monate vor Therapiebeginn bis 6 Monate danach eine ausgeschlossene Medikation eingenommen wurde, eine unerlaubte Medikationsänderung erfolgt war oder die zur Aufnahme in die Untersuchung erforderlichen Stoffwechsellparameter nicht eruiert werden konnten.

### **2.5.3 Datenerhebung**

Von den in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden die relevanten demographischen Angaben, HIV-Infektions- und HAART-bezogenen sowie die sonstigen Anamnesedaten aus der Datenbank und den Patientenakten extrahiert. Insbesondere wurden zur Auswertung diejenigen Parameter aus der Anamnese

erfasst, die Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellen. Neben Alter, Geschlecht, Lipid- und Glucosstoffwechsel sind für das kardiovaskuläre Gesamtrisiko eines Patienten Faktoren wie Rauchverhalten, Körpergewicht und Blutdruck bedeutsam.

Tabelle 4: Daten mit einmaliger Erhebung

Daten, die einmalig erhoben wurden	Datenquelle
<b>Demographische Daten</b>	
Geburtsdatum	
Geschlecht	Datenbank,
Ethnische Zugehörigkeit	Patientenakte
Risikogruppe / Ansteckungsweg	
<b>HIV-Infektions- und HAART-bezogene Daten</b>	
Vermutetes Ansteckungsdatum	
Beginn der antiretroviralen Therapie	Datenbank,
Bisherige HAART	Patientenakte
CDC-Stadium	
<b>Sonstige Anamnesedaten</b>	
Körpergröße	
Kardiovaskuläre Diagnosen	Patientenakte
Rauchverhalten	

Um den zeitlichen Verlauf der in die Untersuchung einbezogenen Stoffwechsel- und Organfunktionsparameter nach Therapiebeginn mit dem Proteaseinhibitor zu verfolgen, wurden die Ergebnisse der bei den regelmäßigen Kontrollterminen durchgeführten Serumuntersuchungen aus dem elektronischen Befundabfragesystem extrahiert.

Anhand der Einträge in den Patientenakten wurde in gleicher Weise die Entwicklung von HI-Viruslast und CD4-Zellzahl über die Zeit hinweg verfolgt. Ebenso wurden die HAART, Körpergewicht und Blutdruck der Patienten sowie lipidsenkende, antidiabetische oder antihypertensive Medikationen anhand der vorhandenen Akteneinträge über den Untersuchungszeitraum hinweg dokumentiert.

Tabelle 5: Daten, deren zeitlicher Verlauf erfasst wurde

Daten, deren Verlauf während des Untersuchungszeitraums erfasst wurde	Datenquelle
<b>Stoffwechselfparameter (aus dem Serum bestimmt)</b>	
Cholesterin	
LDL-Cholesterin	
HDL-Cholesterin	Klinikinternes
Triglyceride	Befundsystem
Glucose	
<b>HIV-Infektions- und HAART-bezogene Daten</b>	
HI-Viruslast	
CD4-Zellzahl	Patientenakte
antiretrovirale Medikation	
<b>Sonstige Anamnesedaten</b>	
Körpergewicht	
Blutdruck	
Antihypertensive Medikation	Patientenakte
Lipidsenkende Medikation	
Antidiabetische Medikation	

Jeder Patient wurde für mindestens 6 Monate nach dem Beginn der Therapie mit dem untersuchten Proteaseinhibitor beobachtet. Es wurden dabei die Werte für die Zeitpunkte Therapiestart mit dem Proteaseinhibitor ( $t=0$ ) sowie 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn ( $t=3$  und  $t=6$ ) erfasst. Nahm der Patient den Proteaseinhibitor über die minimal geforderte Therapiedauer von 6 Monaten hinaus ein, wurde die Beobachtung bis maximal 24 Monate nach dem Therapiestart weitergeführt. Bei Vorhandensein wurden die Werte für die Zeitpunkte 12 und 24 Monate nach Therapiebeginn ( $t=12$  und  $t=24$ ) für die Auswertung dokumentiert.

Die Weiterverfolgung der Patienten, die bis zum 31. März 2008 in die Untersuchung aufgenommen wurden, wurde am 30. Dezember 2008 beendet, um mit der Auswertung der Daten beginnen zu können. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patienten, bei denen die Datenerhebung noch nicht abgeschlossen war, für mindestens 12 Monate mit dem untersuchten Proteaseinhibitor therapiert worden.

## 2.5.4 Definitionen

Um die in den Datenquellen vorliegenden Informationen standardisiert und in einer auswertbaren Form erfassen zu können, wurden der Datenerhebung verschiedene Definitionen bzw. Konventionen zu Grunde gelegt.

### **Zeitliche Definitionen**

#### ***t=0 – Basisdatum***

Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einem der drei untersuchten Proteaseinhibitoren. Falls die Stoffwechsel- und sonstigen für die Untersuchung relevanten Parameter nicht am Tag der Therapieumstellung erhoben worden waren, waren die innerhalb eines Monats vor der Ersteinnahme des Proteaseinhibitors generierten Daten zur Erfassung als Basiswerte zugelassen. Für die in unregelmäßigen Abständen bestimmten Parameter Blutdruck und Körpergewicht wurde der mögliche Erfassungszeitraum bis auf 6 Monate vor Therapiebeginn erweitert. Als Basiswert für das Körpergewicht wurde der dem Zeitpunkt des Therapiebeginns am nächsten liegende Wert erfasst. Das Vorgehen zur Erfassung bzw. Beurteilung des Blutdrucks ist unter dem Stichpunkt „Arterielle Hypertonie“ beschrieben (siehe Seite 28).

#### ***t=3, t=6, t=12 und t=24***

Zeitpunkt 3, 6, 12 und 24 Monate nach Therapiebeginn mit dem untersuchten Proteaseinhibitor (t=0).

Da sich die Patienten nicht tagesgenau alle 3 Monate für die Routineuntersuchungen in der Infektionsambulanz vorstellen, wurden den Stichtagen jeweils Zeitintervalle zugeordnet, während derer eine Erfassung der für die Untersuchung relevanten Parameter stattgefunden haben musste. Für den Zeitpunkt 3 Monate wurde das Intervall von 2 bis 4 Monaten nach Therapiebeginn zur Datenerhebung zugelassen, für den Zeitpunkt 6 Monate der Zeitraum von 5 bis 8 Monaten. Daten zur Erfassung für den Stichtag 12 Monate nach Therapiebeginn mussten im Zeitraum von 10 bis 15 Monaten erhoben worden sein, Daten für den 24-Monats-Wert im Zeitraum von 21 bis 27 Monaten. Waren die Untersuchungsparameter in einem Zeitraum mehrmals bestimmt worden, wurde das dem Stichtag zeitlich am nächsten liegende Datenset für die Untersuchung erfasst.

### ***Dauer der HIV-Infektion, Dauer seit Beginn der HAART***

Diese Angaben waren nicht bei allen Patienten mit gleicher Genauigkeit zu eruieren. Soweit die Daten vorhanden waren, wurden der Monat und das Jahr der vermuteten Ansteckung mit dem HI-Virus bzw. des Beginns einer antiretroviralen Therapie erfasst. War lediglich das Jahr der vermuteten Ansteckung bzw. des Therapiebeginns bekannt, wurde per Definition der Juni als Jahresmitte zur Erfassung der Zeitangabe festgelegt.

### **Sonstige Definitionen**

#### ***Patient***

Ein Patient konnte bis zu dreimal in die Untersuchung eingeschlossen werden, wenn er mehr als einen der drei untersuchten Proteaseinhibitoren eingenommen hatte und die Einnahme der verschiedenen Proteaseinhibitoren in unterschiedlichen Zeitintervallen erfolgt war. Es wurde kein zeitlicher Mindestabstand zwischen zwei erfassten Therapieintervallen gefordert. Der Mehrfacheinschluss wurde zugelassen, da bei der Einnahme verschiedener Proteaseinhibitoren durch denselben Patienten eine unterschiedliche Beeinflussung des Metabolismus durch patientenindividuelle Variablen in den beiden Therapieintervallen nicht stattfindet und somit der metabolische Effekt der Proteaseinhibitoren deutlicher nachweisbar ist.

#### ***Fall***

Als ein Fall wurde der Zeitraum definiert, innerhalb dessen ein Patient mit einem der drei untersuchten Proteaseinhibitoren therapiert wurde. Von einem Patienten konnten bis zu drei Fälle mit verschiedenen der Proteaseinhibitoren erfasst werden. Bei mehrmaliger, zeitlich unterbrochener Einnahme desselben Proteaseinhibitors wurde die erste Therapieperiode, für die die Einschlusskriterien erfüllt waren, zur Auswertung erfasst.

### ***CDC-Klassifikation***

Das von den US-amerikanischen Centres for Disease Control and Prevention entwickelte Klassifikationssystem zur Unterscheidung verschiedener Stadien der HIV-Infektion beinhaltet drei klinische Kategorien A bis C und drei CD4-Zellzahl-Bereiche 1 bis 3. Der klinischen Kategorie A werden Patienten zugeordnet, die außer der akuten HIV-Infektion und einer generalisierten Lymphadenopathie keine HIV-Infektionsbezogenen Symptome aufweisen. Die Kategorie C umfasst die Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen, alle anderen Patienten mit HIV-bedingten Symptomen werden der Kategorie B zugeordnet. Zur Charakterisierung des Immunstatus werden die CD4-Zellzahl-Bereiche CD4-Zellzahl oberhalb von oder gleich 500 Zellen/ $\mu$ l Vollblut (Kategorie 1), CD4-Zellzahl unterhalb von 500 Zellen/ $\mu$ l Vollblut, aber oberhalb von oder gleich 200 Zellen/ $\mu$ l Vollblut (Kategorie 2) und CD4-Zellzahl unterhalb von 200 Zellen/ $\mu$ l Vollblut (Kategorie 3) unterschieden [2, 120].

### ***Raucher***

Ein Patient wurde als Raucher klassifiziert, wenn er im Rahmen der ausführlichen Anamnese bei der Erstvorstellung oder im Laufe seiner Behandlung in der Infektionsambulanz angegeben hatte, zu rauchen, und bis 6 Monate vor Therapiebeginn mit dem untersuchten Proteaseinhibitor das Rauchen nicht eingestellt hatte, sofern diese Angaben in der Patientenakte dokumentiert waren. Eine Aufteilung in starke und leichte Raucher mittels der Packungsjahre konnte anhand der vorliegenden, bezüglich dieser Fragestellung nicht systematisch dokumentierten Daten nicht erfolgen.

### ***BMI - Body-Mass-Index***

Der Body-Mass-Index ist ein Instrument zur Beurteilung des Körpergewichts einer Person. Er errechnet sich aus der Körpermasse des Menschen (in kg) geteilt durch das Quadrat der Körpergröße (in m). Eine Person mit einem BMI zwischen 18,5 kg/m<sup>2</sup> und 24,9 kg/m<sup>2</sup> gilt als normalgewichtig. Bei einem BMI unterhalb von 18,5 kg/m<sup>2</sup> wird von Untergewicht, bei einem BMI ab 25 kg/m<sup>2</sup> wird von Übergewicht gesprochen [121].

### ***Arterielle Hypertonie***

Von arterieller Hypertonie wurde gemäß der Definition verschiedener Fachgesellschaften gesprochen, wenn der mittlere systolische Blutdruckwert eines Patienten, der entsprechend untenstehend beschriebener Methodik ermittelt wurde, oberhalb von 140 mmHg oder der mittlere diastolische Wert oberhalb von 90 mmHg lag [122, 123]. Auch bei Einnahme antihypertensiver Medikation wurde ein Patient als Hypertoniker klassifiziert.

Zur Beurteilung des Vorliegens einer arteriellen Hypertonie zum Zeitpunkt des Basisdatums wurden alle in der Patientenakte innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten vor Therapiebeginn mit dem Proteaseinhibitor dokumentierten Blutdruckmessungen erfasst. Lag eine 24-Stunden-Blutdruck-Messung vor, wurde diese zur Errechnung des Mittelwerts für den Blutdruck herangezogen. Bei Fehlen einer solchen Messung wurde der Mittelwert aller Eigen-Messungen des Patienten gebildet. Wurden weder eine 24-Stunden-Messung noch Eigen-Messungen durchgeführt, wurde der Mittelwert aller Blutdruck-Messungen, die im entsprechenden Zeitraum in der Infektionsambulanz erfolgt waren, errechnet. Um Änderungen des Blutdrucks nach Therapiebeginn mit dem Proteaseinhibitor erfassen und in die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos einbeziehen zu können, wurde in analoger Weise der Blutdruckwert für den Zeitraum von 5 bis 8 Monaten (definiert als Zeitpunkt t=6, siehe Definition Seite 25) nach Therapiebeginn ermittelt.

### ***Diabetes mellitus***

Verschiedene internationale Fachgesellschaften definieren als Diagnosekriterien eines Diabetes mellitus einen Gelegenheits-Blutglucosewert oberhalb von 200 mg/dl (verbunden mit klassischen Symptomen), einen Nüchtern-Plasmaglucosewert oberhalb von 126 mg/dl oder einen 2-Stunden-Wert beim oralen Glucosetoleranz-Test oberhalb von 200 mg/dl [124-126]. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Patient als Diabetiker klassifiziert, wenn irgendeiner der vorliegenden Serumglucosewerte oder der 2-Stunden-Wert eines oralen Glucosetoleranz-Tests oberhalb von 200 mg/dl lag, wenn ein dokumentiert nüchtern abgenommener Serumglucosewert oberhalb von 126 mg/dl lag oder wenn der Patient Antidiabetika einnahm bzw. Insulin spritzte.

### **Kardiovaskuläres Risiko**

Für die Berechnung des individuellen kardiovaskulären Risikos im untersuchten Kollektiv wurde das auf den Seiten der European Society of Cardiology online verfügbare HeartScore-Programm in der für Deutschland spezifischen Version eingesetzt [28]. Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder einem Diabetes mellitus wurden a priori der Hochrisikogruppe zugeordnet [12, 13], für alle anderen Patienten wurde unter Einbeziehung von Geschlecht, Alter, Rauchverhalten und den Werten für Serumcholesterin und systolischen Blutdruck das prozentuale Risiko für das Auftreten eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses innerhalb von 10 Jahren errechnet. Ab einer Wahrscheinlichkeit von 5% werden in den europäischen Leitlinien therapeutische Interventionen zur Senkung des ab diesem Grenzwert als hoch bzw. erhöht definierten Risikos empfohlen [13, 127].

Der HeartScore-Algorithmus ist ausgelegt zur Ermittlung des kardiovaskulären Risikos für Patienten in der Altersgruppe von 40 bis 65 Jahren. Für jüngere bzw. ältere Patienten wurde das Alter zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos auf 40 bzw. 65 Jahre extrapoliert. Für jeden Patienten wurde der Score-Wert für die Zeitpunkte  $t=0$  und  $t=6$  bestimmt. Um den Einfluss der Einnahme der Proteaseinhibitoren auf die Entwicklung des kardiovaskulären Risikos besser beurteilen zu können, wurden Alter, Geschlecht und Rauchverhalten als Konstanten behandelt und in beide Berechnungen ging der Wert des Basisdatums ein. Für Serumcholesterin und systolischen Blutdruck wurde jeweils der für den entsprechenden Zeitpunkt ermittelte Wert eingesetzt.

### **2.5.5 Datenmanagement**

Alle aus den verschiedenen Informationsquellen extrahierten patientenbezogenen Daten wurden unter Beachtung von § 40 des Bundesdatenschutzgesetzes pseudonymisiert erfasst und ausgewertet. Zur Erfassung der Patientendaten wurden Identifikationsnummern verwendet, es erfolgte zu keinem Zeitpunkt eine namentliche Zuordnung. Die Decodierung der Identifikationsnummern war nur mit Hilfe der Passwort-geschützten Ambulanz-internen Datenbank möglich. Alle im Rahmen der Untersuchung generierten Daten wurden in den Räumen der Infektionsambulanz auf einem Passwort-geschützten Rechner gespeichert. Sobald nach Abschluss der Datenerhebung auf einen Personenbezug verzichtet werden konnte, wurden alle

Angaben, mittels derer eine Identifikation der Fälle erfolgen konnte, irreversibel gelöscht. Zur statistischen Analyse lagen die Daten in anonymisierter Form vor.

## **2.6 Statistische Methoden**

### **2.6.1 Eingesetzte Software**

Die verschiedenen statistischen Auswertungen, die Berechnung der multivariaten linearen Regression sowie die Erstellung von Grafiken wurden mit dem Statistik-Programm SPSS<sup>®</sup> (SPSS Inc., Chicago, USA), Version 15.0 durchgeführt.

Die primäre Erfassung der für die Untersuchung relevanten Daten erfolgte mit dem Programm Office Excel<sup>®</sup> in der Version 2003 (Microsoft Corp., Redmond, USA). Dabei wurden alle nicht-numerischen Daten und Nicht-Datumsangaben, beispielsweise die Zugehörigkeit zu einer bestimmten demographischen Gruppe, die eingenommene Medikation und klinische Diagnosen mittels verschiedener Zahlenschlüssel codiert, um sie in eine auswertbare Form zu überführen. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden alle für die statistische Auswertung notwendigen Informationen in das Programm SPSS exportiert.

### **2.6.2 Fallzahlplanung**

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine retrospektive Auswertung vorhandener Daten. Alle Patienten, die sich in dem relevanten Zeitraum wegen einer HIV-Infektion in der Infektionsambulanz vorgestellt hatten, wurden bezüglich der Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft und alle geeigneten Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen. Daher wurden keine Fallzahlplanung und keine Power-Analyse durchgeführt.

### **2.6.3 Prüfung auf Normalverteilung**

Zur Prüfung der untersuchten Messwerte auf Normalverteilung wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test sowie die visuelle Beurteilung der aus den Daten erstellten Histogramme mit den Normalverteilungskurven herangezogen. Wenn eine Normalverteilung angenommen werden konnte, wurden parametrische, andernfalls nicht-parametrische Testverfahren zur Datenanalyse eingesetzt.

Bei kleinen Fallzahlen in Gruppen mit weniger als 20 Patienten ist die Beurteilung, ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt und somit parametrisch getestet werden kann, nicht abschließend möglich. Auch bei stark differierenden Fallzahlen in den Vergleichsgruppen liefern nicht-parametrische Verfahren robustere Testergebnisse als parametrische. In diesen beiden Fällen wurden daher a priori nicht-parametrische Tests angewendet.

## **2.6.4 Bivariate Auswertungen**

Falls nicht anders angegeben, wurde zweiseitig getestet und als Grenzwert für ein signifikantes Ergebnis ein p-Wert von 0,05 festgelegt. Beim Einzelvergleich mehrerer Subgruppen gegeneinander wurde das Signifikanzniveau an die multiple Testung angepasst. Ein signifikanter Unterschied zwischen zwei der Subgruppen wurde bei einem p-Wert kleiner als 0,05 geteilt durch die Anzahl der durchgeführten Tests angenommen.

### **2.6.4.1 Metrische Variablen**

Um auf signifikante Unterschiede einer unabhängigen metrischen Variablen, beispielsweise der Serumcholesterinwerte oder der Serumtriglyceridwerte, zwischen den drei verschiedenen Vergleichsgruppen zu testen, wurde der Kruskal-Wallis-H-Test eingesetzt. Bei signifikantem Ergebnis dieses Tests konnte anschließend mittels Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede zwischen jeweils zwei der Vergleichsgruppen getestet werden.

Bei der Beobachtung einer metrischen Variablen im zeitlichen Verlauf, beispielsweise einem Vergleich der Serumcholesterinwerte innerhalb einer Therapiegruppe zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und nach 6 Monaten, stammen die Stichproben, die verglichen werden, aus demselben Patientenkollektiv. Signifikante Unterschiede zwischen abhängigen metrischen Variablen wurden durch den Wilcoxon-Test nachgewiesen.

### **2.6.4.2 Kategoriale Variablen**

Beim statistischen Vergleich von Unterschieden einer ordinalen oder nominalen Variablen zwischen den drei Therapiegruppen wurde der Chi<sup>2</sup>-Test angewandt. Dieser Test kam beispielsweise zum Einsatz bei der Prüfung, ob sich die drei

Therapiegruppen zu einem bestimmten Zeitpunkt hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem Serumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl unterschieden. Zur Testung abhängiger kategorialer Variablen, wie beim Vergleich des Anteils an Patienten mit einem Serumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl innerhalb einer Therapiegruppe zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und 6 Monate später, wurde der McNemar-Test eingesetzt.

### **2.6.5 Analyse der Determinanten des Serumcholesterins**

Die kardiovaskulär-metabolische Situation eines Patienten ist ein multifaktorielles Geschehen. Es besteht zwischen den verschiedenen demographischen, metabolischen, HIV-Infektions- und HAART-bezogenen Variablen eine Vielzahl komplexer Zusammenhänge mit multiplen wechselseitigen Interaktionen. Die verschiedenen Faktoren wie Alter, BMI oder Immunstatus wirken nicht nur jeweils auf die Serumcholesterinwerte, sondern beeinflussen sich auch gegenseitig. Durch die fehlende Randomisierung kann generell in beobachtenden Untersuchungen ein Einfluss von Störvariablen auf den jeweils interessierenden Zusammenhang nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Dies gilt auch, wenn sich die Vergleichsgruppen hinsichtlich der für das untersuchte Ergebnis relevanten Patientencharakteristika nicht signifikant unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit war die Hauptfragestellung der Einfluss, den die sechsmonatige Einnahme eines bestimmten Proteaseinhibitors auf das Serumcholesterin ausübt. Um für die Wirkung von Faktoren, die diesen Zusammenhang stören, kontrollieren zu können, müssen diejenigen Variablen identifiziert werden, die gleichzeitig den Wert des Serumcholesterins und die Auswahl des jeweils eingenommenen Proteaseinhibitors beeinflussen. Zu diesem Zweck wurde eine multivariate, lineare Regressionsanalyse für den Serumcholesterinwert 6 Monate nach Untersuchungsbeginn als abhängige Variable durchgeführt. Bei der Berechnung der Regression stand als Ziel weniger die Konstruktion des am besten auf die Daten passenden Modells im Vordergrund als vielmehr, durch die Modellierung diejenigen Parameter zu identifizieren, die als Störfaktoren (Konfounder) gleichzeitig einen Einfluss auf das Serumcholesterin und den eingenommenen Proteaseinhibitor ausübten. Durch die Kontrolle der Störfaktoren im multivariaten Modell wird die Darstellung des individuellen Einflusses der Proteaseinhibitortherapie auf den Serumcholesterinwert möglich.

### 2.6.5.1 Bivariate Korrelationen

Aus der Literatur ist bekannt, dass demographische Parameter wie Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit die Höhe der Serumcholesterinwerte beeinflussen können [14, 128, 129]. Weitere Einflussfaktoren sind der BMI, das Rauchverhalten, frühere kardiovaskuläre Ereignisse, erhöhte Werte der Serumtriglyceride sowie ein bestehender Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus [42, 64, 130]. Naturgemäß wird die Höhe des Serumcholesterinwerts auch durch die Einnahme von Lipidsenkern mitbestimmt. Bei HIV-Patienten können sich außerdem Infektionsbezogene Faktoren und die antiretrovirale Therapie auf das Serumcholesterin auswirken. In verschiedenen Studien wurde ein Einfluss des Immunstatus, der HI-Viruslast, des CDC-Stadiums und der Risikogruppe der Ansteckung beobachtet. Hinsichtlich der antiretroviralen Therapie können die aktuelle Medikation, früher eingenommene Wirkstoffe sowie die kumulative Dauer der HAART Bedeutung für die Serumcholesterinwerte haben [42, 60, 64]. Zur Identifikation der für das Serumcholesterin relevanten Parameter wurden neben dem primär interessierenden Merkmal „eingenommener Proteaseinhibitor“ alle diese Variablen, für die aufgrund von Literaturdaten bzw. theoretischer Überlegungen ein Einfluss erwartet werden konnte, bivariat hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem Serumcholesterinwert 6 Monate nach Therapiebeginn überprüft.

Die metrischen Variablen (z.B. Alter, Serumcholesterinwert zum Zeitpunkt  $t=0$ ) wurden dem Serumcholesterinwert (zum Zeitpunkt  $t=6$ ) in Streudiagrammen gegenübergestellt und es wurden der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho sowie die zweiseitige Signifikanz der Korrelation berechnet. Anhand der Streudiagramme wurde beurteilt, ob ein linearer Zusammenhang der jeweiligen Variablen mit dem Serumcholesterinwert bestand oder der Zusammenhang besser durch eine andere Funktion beschreibbar war. Für die kategorialen Variablen wurde mit den jeweiligen Merkmalsausprägungen als Gruppenvariablen nicht-parametrisch auf signifikante Unterschiede des Serumcholesterins (zum Zeitpunkt  $t=6$ ) zwischen den verschiedenen Gruppen getestet. Bei Variablen mit 2 Merkmalsausprägungen (z.B. Geschlecht) kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz, bei Variablen mit mehr als 2 Merkmalsausprägungen (z.B. eingenommener Proteaseinhibitor, ethnische Zugehörigkeit) wurde der Kruskal-Wallis-H-Test angewendet.

### **2.6.5.2 Multivariate lineare Regressionsrechnung**

Um die Varianz des Regressionsmodells klein und das Modell somit effizient zu halten, wurden nicht mehr Variablen in die Berechnung einbezogen als die Wurzel aus der Zahl der Probanden. Mit dem Ziel der Reduktion der Anzahl der in das Regressionsmodell einzurechnenden Parameter wurden mit Ausnahme der Variablen „eingenommener Proteaseinhibitor“ alle kategorialen Variablen mit zweifacher Merkmalsausprägung dargestellt. Dabei wurden jeweils die Merkmalsgruppen zusammengefasst, die sich beim bivariaten Vergleich aller Subgruppen in Bezug auf den Serumcholesterinwert nicht signifikant unterschieden. Zur Einbeziehung der Proteaseinhibitoren in das Modell wurden zwei Ersatzvariablen PI-1 und PI-2, jeweils mit den Merkmalsausprägungen 0 und 1, definiert. Die Einnahme von Atazanavir im Untersuchungszeitraum entsprach dem Wert 0 sowohl für PI-1 als auch für PI-2 und diente als Referenz. Die Einnahme von Fosamprenavir wurde durch das Wertepaar 1 und 0 (für PI-1 und PI-2) ausgedrückt, die Einnahme von Saquinavir entsprach dem Wertepaar 0 und 1 (für PI-1 und PI-2).

Initial wurde ein Basismodell erstellt mit den Variablen, die definitiv in die Regressionsrechnung eingeschlossen werden sollten. Dies war einerseits in Form der zwei Ersatzvariablen die Art des eingenommenen Proteaseinhibitors als der in der vorliegenden Untersuchung interessierende Hauptprädiktor für den Serumcholesterinwert zum Zeitpunkt  $t=6$ . Zusätzlich wurde der Serumcholesterinwert zum Zeitpunkt  $t=0$  einberechnet, da von seinem direkten Einfluss auf den Wert des Serumcholesterins 6 Monate später ausgegangen werden kann. Der Wert des Serumcholesterins bei Untersuchungsbeginn wird beeinflusst durch verschiedene Faktoren wie beispielsweise Alter, Geschlecht oder BMI, die sich auf den Serumcholesterinwert 6 Monate später weiterhin auswirken. Durch die Berücksichtigung des Ausgangswerts des Serumcholesterins im Regressionsmodell wurden diese Einflussfaktoren somit indirekt miterfasst.

Ausgehend vom Basismodell wurden weitere Variablen in das Regressionsmodell eingerechnet, für die bei den bivariaten Auswertungen ein Zusammenhang mit dem Serumcholesterin gefunden wurde bzw. für die in der Literatur eine mögliche Korrelation mit dem Serumcholesterin beschrieben ist. Es wurden auch diejenigen Variablen in das Modell einbezogen, für die in den bivariaten Analysen kein signifikanter Zusammenhang mit dem Serumcholesterinwert zum Zeitpunkt  $t=6$

nachgewiesen werden konnte, da nicht auszuschließen ist, dass im Rahmen einer multiplen Regression andere Einflüsse wirksam werden bei den bivariaten Analysen. In das endgültige Modell aufgenommen wurden diejenigen Variablen, die einerseits das Modell signifikant beeinflussten (wichtige unabhängige Prädiktoren) und durch die andererseits die Wirkung des eingenommenen Proteaseinhibitors auf den Serumcholesterinwert relevant beeinflusst wurde (wichtige Konfounder). Von einer solchen relevanten Beeinflussung wurde ausgegangen, wenn sich bei Einbeziehung des Parameters in die Regressionsgleichung die Koeffizienten der Proteaseinhibitor-Variablen im Modell um mehr als 10% oder in ihrer Größenordnung zueinander änderten.

Um Störungen des Regressionsmodells durch wechselseitige Beeinflussung der relevanten Variablen zu verhindern, wurden die Variablen, die in das Modell eingehen sollten, auf Kollinearität geprüft. Es wurde davon ausgegangen, dass keine kollineare Beziehung zwischen zwei Variablen bestand, wenn der Variance-Inflation-Faktor (VIF) kleiner oder gleich 1,5 war. Beim Nachweis der Kollinearität zweier Variablen bei der Regressionsrechnung wurde zur Modellberechnung diejenige Variable gewählt, die biologisch plausibler ist oder sich in der bivariaten Analyse als stärkerer Prädiktor erwies.

Um auf Interaktionen zwischen den Variablen zu prüfen, wurde der Produktterm aus jeweils zwei Variablen für alle möglichen Kombinationen der in die endgültige Regressionsrechnung eingeschlossenen Parameter in das Modell eingerechnet. Falls der Produktterm das Modell in relevantem Ausmaß beeinflusste (in diesem Fall wurde ein p-Wert von 0,1 als signifikant festgelegt), wurde der Term zur Kontrolle der Interaktion im Modell belassen, andernfalls nicht.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Die Patientenpopulation

Im Zeitraum zwischen dem 01. Januar 2000 und dem 31. März 2008 stellten sich in der Infektionsambulanz insgesamt 848 HIV-Patienten zum Teil konsiliarisch vor. 815 Patienten waren in regelmäßiger Behandlung in der Infektionsambulanz. Aus diesem Kollektiv erhielten 466 Patienten innerhalb des angegebenen Zeitraums ein Proteaseinhibitor-haltiges Therapieregime, wobei 199 dieser Patienten im fraglichen Zeitraum einen anderen als die drei untersuchten Proteaseinhibitoren einnahmen. Die 267 Patienten, die mit einem der untersuchten Proteaseinhibitoren therapiert wurden, entsprachen 289 Fällen (Definitionen siehe Seite 26). Davon kamen 112 Fälle für einen Einschluss in die Untersuchung nicht in Frage, weil die Therapie mit dem Proteaseinhibitor nicht in der Infektionsambulanz begonnen worden war und die Basisdaten somit nicht erhebbar waren (22 Fälle), weil der interessierende Proteaseinhibitor in Kombination mit einem weiteren Proteaseinhibitor (sogenanntes Doppel-PI-Regime) eingenommen wurde (73 Patienten), weil der Proteaseinhibitor ungeboostert oder in einer anderen als der üblichen Dosierung eingenommen wurde (14 Fälle) oder weil eine für die Auswertung unerlaubte Umstellung von Amprenavir auf Fosamprenavir erfolgt war (3 Fälle).

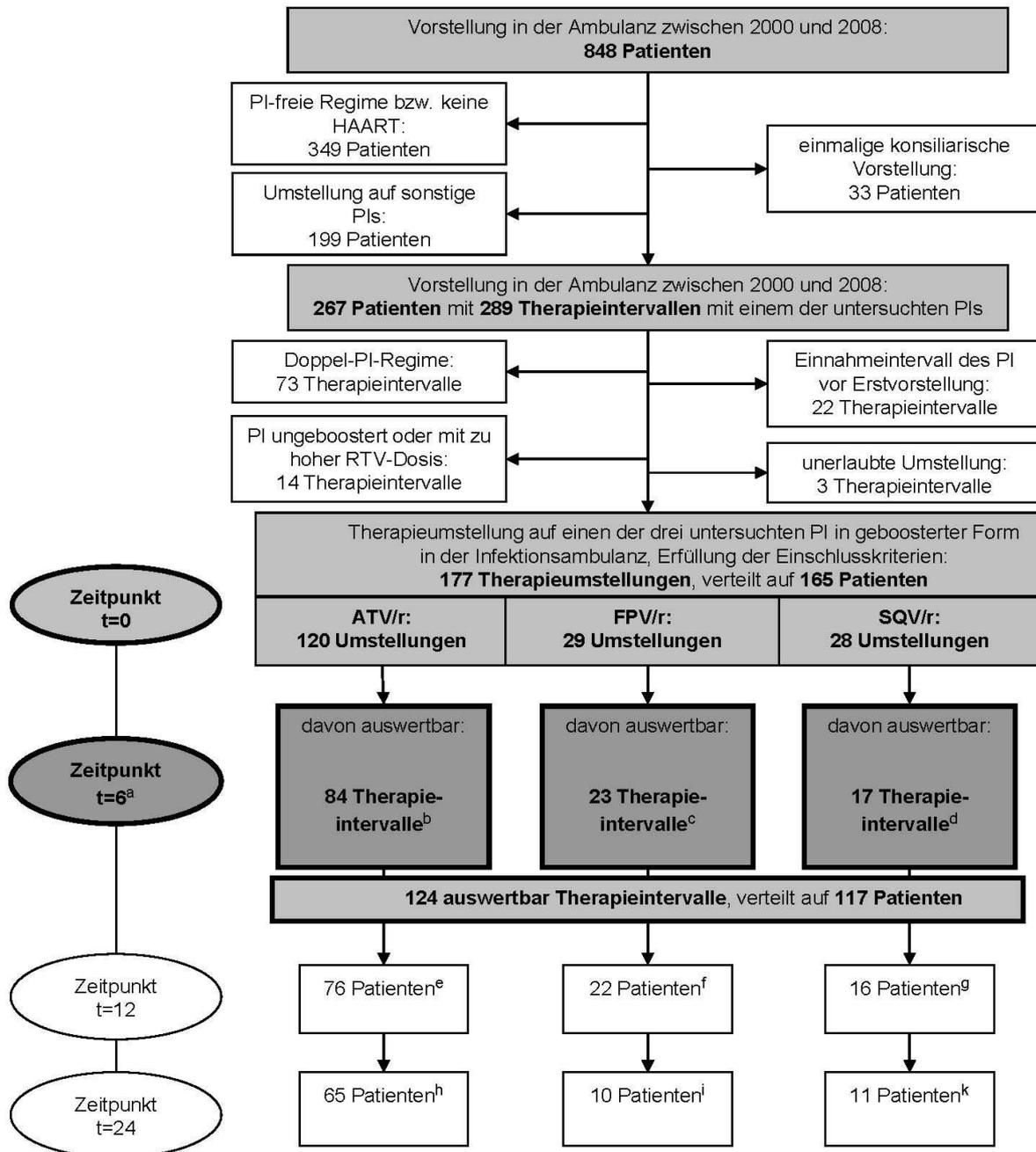
Die verbleibenden 177 Fälle von Therapieeinstellungen auf einen der drei untersuchten Proteaseinhibitoren, verteilt auf 165 Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ( $t=0$ ) die Einschlusskriterien erfüllten, wurden weiterverfolgt. Bei 124 Fällen konnten die für die Auswertung relevanten Stoffwechsel- und sonstigen Daten für den Zeitraum bis 6 Monate nach Therapiebeginn erhoben werden. Es waren 84 Fälle von Patienten, die Atazanavir einnahmen, auswertbar, 23 Fosamprenavir-Fälle und 17 Saquinavir-Fälle. Die restlichen Fälle von Einstellungen auf einen der drei untersuchten Proteaseinhibitoren konnten nicht in die Auswertung aufgenommen werden, weil sich die Patienten nach dem Therapiebeginn nicht wieder in der Infektionsambulanz vorgestellt hatten (28 Fälle), die Laboruntersuchungen nicht durchgeführt worden waren (4 Fälle) oder eine zum Ausschluss führende Änderung der antiretroviralen Therapie im Zeitraum bis 6 Monate nach Therapiebeginn stattgefunden hatte (21 Fälle). Die 124 auswertbaren

Fälle waren auf 117 Patienten verteilt, sieben der in der Untersuchung erfassten Patienten wurden zweifach eingeschlossen, weil sie zwei der untersuchten Proteaseinhibitoren in unterschiedlichen Zeiträumen eingenommen hatten. Jeweils drei Patienten hatten nacheinander Atazanavir und Fosamprenavir bzw. Atazanavir und Saquinavir eingenommen, ein Patient wurde in unterschiedlichen Zeiträumen mit Fosamprenavir und Saquinavir therapiert.

In 114 Fällen wurden die Patienten über den für einen Einschluss in die Untersuchung geforderten Zeitraum von mindestens 6 Monaten hinaus weiterhin in der Infektionsambulanz mit dem jeweils untersuchten Proteaseinhibitor therapiert. Diese 114 Fälle waren bis 12 Monate nach Therapiebeginn auswertbar, 86 Fälle konnten bis 24 Monate nach Therapiebeginn weiterverfolgt und ausgewertet werden. Während des gesamten Beobachtungszeitraums traten im untersuchten Patientenkollektiv keine bekannten Todesfälle auf.

## Ergebnisse

Abbildung 2: Einschluss der Patienten und zeitlicher Verlauf der Patientenzahlen im Untersuchungszeitraum (t=0 bis t=24)



<sup>a</sup>: mindestens sechsmontatige Weiterverfolgbarkeit nach Therapiebeginn mit dem Proteaseinhibitor als Einschlusskriterium  
<sup>b</sup>: Ausschluss von 36 Fällen wegen Nicht-Wiedervorstellung des Patienten nach Therapiebeginn (22), fehlenden Labordaten (4), Therapieänderung innerhalb des Zeitraums 6 Monate nach Therapiebeginn (10)  
<sup>c</sup>: Ausschluss von 6 Fällen wegen Nicht-Wiedervorstellung des Patienten nach Therapiebeginn (1), Therapieänderung innerhalb des Zeitraums 6 Monate nach Therapiebeginn (5)  
<sup>d</sup>: Ausschluss von 11 Fällen wegen Nicht-Wiedervorstellung des Patienten nach Therapiebeginn (5), Therapieänderung innerhalb des Zeitraums 6 Monate nach Therapiebeginn (6)  
<sup>e</sup>: Verlust von 8 Fällen wegen Nicht-Wiedervorstellung (4), Absetzen des Proteaseinhibitors (4)  
<sup>f</sup>: Verlust von einem Fall wegen Absetzen des PI (1)  
<sup>g</sup>: Verlust von einem Fall wegen Nicht-Wiedervorstellung (1)  
<sup>h</sup>: Verlust von 11 Fällen wegen Nicht-Wiedervorstellung (2), Absetzen des Proteaseinhibitors (6), Abbruch der Beobachtung (3)  
<sup>i</sup>: Verlust von 12 Fällen wegen Nicht-Wiedervorstellung (1), Absetzen des Proteaseinhibitors (2), Ansetzen eines weiteren Proteaseinhibitors (3), Abbruch der Beobachtung (6)  
<sup>k</sup>: Verlust von 5 Fällen wegen Nicht-Wiedervorstellung (1), Absetzen des Proteaseinhibitors (3), Abbruch der Beobachtung (1)

### 3.2 Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einem der drei untersuchten Proteaseinhibitoren und im zeitlichen Verlauf der Beobachtung die im Folgenden dargestellten, im Rahmen der Fragestellung relevanten Daten erhoben.

#### 3.2.1 Demographische Charakteristika

Männliche Patienten stellten mit einem Anteil von 74% bis 82% in allen drei Proteaseinhibitorgruppen die Mehrheit des untersuchten Kollektivs dar. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit dem untersuchten Proteaseinhibitor im Median bei 41 Jahren bis 44 Jahren. In der Fosamprenavir-Gruppe betrug der Anteil an weißen Patienten 91%, im Atazanavir- bzw. Saquinavir-Kollektiv 79% bzw. 82%. Die zweithäufigste Ethnie stellten in den mit Atazanavir und Fosamprenavir therapierten Gruppen mit 14% bzw. 9% schwarze Patienten dar, im mit Saquinavir behandelten Kollektiv mit 12% asiatische Patienten.

Tabelle 6: Demographische Charakteristika der Patientenpopulation zum Zeitpunkt t=0

Bei Therapiebeginn mit Proteaseinhibitor			ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
Patientenzahl N			84	23	17	
<b>Geschlecht</b>	<b>männliche Patienten</b>	n (%)	62 (74)	18 (78)	14 (82)	0,72
<b>Alter (Jahre)</b>		Median (IQR <sup>b</sup> )	43 (37; 54)	44 (38; 50)	41 (35; 50)	0,69
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>	<b>weiße Patienten</b>	n (%)	66 (79)	21 (91)	14 (82)	
	<b>schwarze Patienten</b>	n (%)	12 (14)	2 (9)	1 (6)	0,71
	<b>asiatische Patienten</b>	n (%)	6 (7)	0 (0)	2 (12)	
<b>Risikogruppe</b>	<b>MSM</b>	n (%)	41 (49)	14 (61)	12 (70)	
	<b>heterosexuelle Kontakte</b>	n (%)	17 (20)	4 (17)	2 (12)	
	<b>Herkunft aus Endemiegebiet</b>	n (%)	16 (19)	2 (9)	1 (6)	0,76
	<b>i.v.-Drogenkonsum</b>	n (%)	6 (7)	2 (9)	2 (12)	
	<b>Sonstige / unbekannt</b>	n (%)	4 (5)	1 (4)	0 (0)	

<sup>a</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test bei metrischen Variablen; Chi<sup>2</sup>-Test bei kategorialen Variablen

<sup>b</sup>: IQR – Interquartilsabstand (inter quartile range)

Die Hauptrisikogruppe für den Erwerb der HIV-Infektion war mit einem Anteil zwischen 49% und 70% in allen Gruppen das Kollektiv von Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). Weitere häufige Risikogruppen, die in den verschiedenen Therapiekollektiven eine Häufigkeit zwischen 6% und 20% ausmachten, waren

Patienten mit heterosexuellen Kontakten, mit Herkunft aus einem Endemiegebiet und mit intravenösem Drogenkonsum.

Bezüglich aller demographischen Parameter bestanden zwischen den drei Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede.

### 3.2.2 Charakteristika der HIV-Infektion

Die Patienten der Vergleichsgruppen waren bei Therapiebeginn mit dem untersuchten Proteaseinhibitor im Median zwischen 8,8 und 10,5 Jahre mit dem HI-Virus infiziert.

Tabelle 7: Charakteristika der HIV-Infektion in der Patientenpopulation zum Zeitpunkt t=0

Bei Therapiebeginn mit Proteaseinhibitor		ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
Patientenzahl N		84	23	17	
<b>Dauer der HIV-Infektion<sup>b</sup> (Jahre)</b>	Median	8,8	10,5	8,8	0,41
	(IQR)	(5,4; 12,8)	(6,3; 15,3)	(4,7; 10,5)	
<b>CDC-Klassifikation</b>	<b>A</b>	13 (15)	7 (30)	1 (6)	0,53
	<b>B</b>	n (%)	37 (44)	8 (35)	
	<b>C</b>		34 (40)	8 (35)	
<b>Nadir der CD4-Zellzahl/<math>\mu</math>l Vollblut</b>	<b>&gt; 500</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,31
	<b>200-500</b>	n (%)	25 (30)	6 (26)	
	<b>&lt; 200</b>		59 (70)	17 (74)	
<b>CD4-Zellzahl/<math>\mu</math>l Vollblut</b>	Median	343	320	262	0,59
	(IQR)	(221; 496)	(138; 595)	(81; 551)	
<b>Patienten mit CD4-Zellzahl &gt; 200 Zellen/<math>\mu</math>l Vollblut</b>	n (%)	64 (80 <sup>c</sup> )	15 (71 <sup>c</sup> )	10 (59 <sup>c</sup> )	0,26
<b>Viruslast Kopien/ml Plasma<sup>d</sup></b>	Median	76 (<50; 12604)	9550 (<50; 64583)	898 (<50; 44015)	0,32
	(IQR)				
<b>Patienten mit nicht-nachweisbarer Viruslast</b>	n (%)	37 (47 <sup>e</sup> )	8 (38 <sup>e</sup> )	6 (38 <sup>e</sup> )	0,73

<sup>a</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test bei metrischen Variablen; Chi<sup>2</sup>-Test bei kategorialen Variablen

<sup>b</sup>: der Berechnung zugrunde gelegt ist der vom Patienten vermutete Ansteckungszeitpunkt

<sup>c</sup>: prozentualer Anteil bezogen auf die jeweils vorhandene Anzahl an Messwerten (Atazanavir: 80, Fosamprenavir: 21, Saquinavir: 17)

<sup>d</sup>: Nachweisgrenze der Viruslast im Plasma: 50 Kopien/ml

<sup>e</sup>: prozentualer Anteil bezogen auf die jeweils vorhandene Anzahl an Messwerten (Atazanavir: 79, Fosamprenavir: 21, Saquinavir: 16)

Der Anteil an Patienten mit bis zum Untersuchungsbeginn asymptomatischer HIV-Infektion (CDC-Klassifikation Gruppe A, Definition siehe Seite 27) lag im Saquinavir-Kollektiv mit 6% am niedrigsten, im Fosamprenavir-Kollektiv mit 30% am höchsten. AIDS-Symptomatik (CDC-Klassifikation Gruppe C) hatten bis zum Zeitpunkt des

Untersuchungsbeginns zwischen 35% der Patienten im Saquinavir-Kollektiv und 53% im Fosamprenavir-Kollektiv entwickelt. Der Nadir der CD4-Zellzahl lag in allen Vergleichsgruppen bei der Mehrzahl der Patienten unterhalb von 200 Zellen/ $\mu$ l Vollblut.

Die Viruslast lag zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit dem untersuchten Proteaseinhibitor bei 38% bis 47% der Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. Die Mehrzahl der Patienten in allen Therapiegruppen wies bei Untersuchungsbeginn eine CD4-Zellzahl oberhalb von 200 Zellen/ $\mu$ l Vollblut auf.

Es bestanden zum Zeitpunkt des Basisdatums t=0 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen in Hinblick auf die Progression der HIV-Infektion, die aktuelle Viruslast und den Immunstatus.

### 3.2.3 Antiretrovirale Therapie

#### 3.2.3.1 Antiretrovirale Erfahrung der Patienten

Die überwiegende Mehrheit der Patienten war vor Beginn der Untersuchung bereits antiretroviral therapiert worden. Der Anteil HAART-erfahrener Patienten lag in den verschiedenen Therapiegruppen zwischen 87% und 94%. Ein Proteaseinhibitorhaltiges Therapieregime hatten vor Beginn der Untersuchung zwischen 65% im Fosamprenavir-Kollektiv und 82% der Patienten im Saquinavir-Kollektiv erhalten. Die Dauer seit Beginn der antiretroviralen Therapie betrug im Median zwischen 5,2 und 7,3 Jahre.

Tabelle 8: Antiretrovirale Therapieerfahrung in der Patientenpopulation zum Zeitpunkt t=0

Bei Therapiebeginn mit Proteaseinhibitor		ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
Patientenzahl N		84	23	17	
<b>HAART-erfahrene Patienten</b>	n (%)	79 (94)	20 (87)	16 (94)	0,50
<b>PI-erfahrene Patienten</b>	n (%)	55 (66)	15 (65)	14 (82)	0,40
<b>Dauer seit Beginn der HAART (Jahre)</b>	Median (IQR)	6,9 (3,2; 8,7)	7,3 (3,8; 9,6)	5,2 (3,5; 8,7)	0,30

<sup>a</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test bei metrischen Variablen; Chi<sup>2</sup>-Test bei kategorialen Variablen

Signifikante Unterschiede in der antiretroviralen Therapieerfahrung bestanden zwischen den mit den verschiedenen untersuchten Proteaseinhibitoren therapierten Patientengruppen nicht.

### 3.2.3.2 Antiretrovirale Therapie unmittelbar vor Untersuchungsbeginn

Den größten Anteil stellten in allen drei Therapiegruppen diejenigen Patienten dar, die von einem anderen Proteaseinhibitor-haltigen Therapieregime auf den untersuchten Proteaseinhibitor umgestellt wurden. Dies waren zwischen 48% im Atazanavir- bzw. Fosamprenavir-Kollektiv und 59% der Patienten im Saquinavir-Kollektiv. Patienten, die von einem Regime, das nur aus nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren bestand, auf den untersuchten Proteaseinhibitor umgestellt wurden, bildeten in allen drei Vergleichsgruppen mit einem Anteil von maximal 7% die Minderheit.

Tabelle 9: Antiretrovirale Therapie unmittelbar vor dem Zeitpunkt t=0

Bei Therapiebeginn mit Proteaseinhibitor		ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
Patientenzahl N		84	23	17	
<b>Keine HAART</b>	n (%)	15 (18)	8 (35)	1 (6)	
<b>Ausschließlich NRTI-haltiges Regime</b>	n (%)	6 (7)	1 (4)	0 (0)	0,35
<b>NNRTI-haltiges Regime</b>	n (%)	24 (29)	3 (13)	6 (35)	
<b>PI-haltiges Regime</b>	n (%)	40 (48)	11 (48)	10 (59)	0,69

<sup>a</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test bei metrischen Variablen; Chi<sup>2</sup>-Test bei kategorialen Variablen

Die Anteile der Patienten, die von unterschiedlichen Proteaseinhibitoren auf den jeweils untersuchten Proteaseinhibitor umgestellt wurden, waren in den verschiedenen Therapiegruppen heterogen verteilt. Bei der Analyse der einzelnen Wirkstoffe bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen aber nur bei den Umstellungen von Atazanavir. Die drei Proteaseinhibitoren, von denen insgesamt am häufigsten umgestellt wurde, waren Lopinavir, Nelfinavir und Saquinavir.

In der Wirkstoffgruppe der Proteaseinhibitoren werden vor allem Ritonavir, Tipranavir und Indinavir von der European Aids Clinical Society als metabolisch ungünstig bewertet [49]. Bezüglich der Häufigkeit der Umstellungen von diesen

## Ergebnisse

Proteaseinhibitoren bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

Tabelle 10: Einnahme von Proteaseinhibitoren unmittelbar vor dem Zeitpunkt t=0

Bei Therapiebeginn mit Proteaseinhibitor		ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
Patientenzahl N		84	23	17	
<b>Atazanavir</b>	n (%)	0 (0)	4 (17)	1 (6)	
<b>(Fos-)amprenavir</b>	n (%)	2 (2)	0 (0)	1 (6)	
<b>Saquinavir</b>	n (%)	11 (13)	1 (4)	0 (0)	
<b>Indinavir</b>	n (%)	4 (5)	1 (4)	2 (12)	0,013
<b>Lopinavir</b>	n (%)	13 (15)	5 (22)	2 (12)	
<b>Nelfinavir</b>	n (%)	13 (15)	0 (0)	4 (24)	
<b>Tipranavir</b>	n (%)	1 (1)	1 (4)	1 (6)	
<b>PI mit metabolisch ungünstigem Profil<sup>b</sup></b>	n (%)	18 (21)	7 (30)	5 (29)	0,66

<sup>a</sup>: Chi<sup>2</sup>-Test bei kategorialen Variablen

<sup>b</sup>: Ritonavir, Tipranavir, Indinavir [49]

### 3.2.3.3 Antiretrovirale Medikation während des Untersuchungszeitraums

Während des Untersuchungszeitraums nahmen die Patienten entsprechend einer Leitlinien-gerechten HIV-Therapie zusätzlich zu dem untersuchten Proteaseinhibitor weitere antiretrovirale Wirkstoffe ein [51-56]. Die Mehrheit der Patienten erhielt neben dem Proteaseinhibitor eine Hintergrundtherapie aus nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, der Anteil lag in allen drei Gruppen bei über 70%. Die Nukleoside Stavudin und Didanosin, die in Studien mit einem negativen Lipidprofil assoziiert waren, wurden von weniger als 30% der Patienten in allen Therapiegruppen eingenommen [49, 59-61]. Mit einem Regime, das mindestens einen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor enthielt, wurden zwischen 10% im Atazanavir-Kollektiv und 30% der Patienten im Saquinavir-Kollektiv therapiert. Der Anteil an Patienten, die den metabolisch ungünstigeren nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor Efavirenz einnahmen, lag zwischen 7% bei Therapie mit Atazanavir und 24% bei den mit Saquinavir therapierten Patienten [64, 65, 67].

## Ergebnisse

Signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der zusätzlich zum Proteaseinhibitor eingenommenen antiretroviralen Medikation bestanden nicht.

Tabelle 11: Zusammen mit dem untersuchten Proteaseinhibitor eingenommene antiretrovirale Medikation im Zeitraum t=0 bis t=6

Therapie mit Proteaseinhibitor		ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
Patientenzahl N		84	23	17	
<b>NRTI</b>					
Einnahme nur von NRTIs	n (%)	76 (90)	20 (87)	12 (71)	0,12
Einnahme von Stavudin oder Didanosin	n (%)	21 (25)	6 (26)	5 (29)	0,93
<b>NNRTI</b>					
Einnahme von mindestens einem NNRTI	n (%)	8 (10)	3 (13)	5 (30)	0,12
Einnahme von Efavirenz	n (%)	6 (7)	2 (9)	4 (24)	0,11
<b>Sonstige Wirkstoffe</b>					
Therapie mit Enfuvirtid	n (%)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0,79

<sup>a</sup>: Chi<sup>2</sup>-Test bei kategorialen Variablen

Nach den ersten 6 Monaten der Therapie mit dem untersuchten Proteaseinhibitor waren Umstellungen der antiretroviralen Medikation mit Ausnahme von Änderungen, die einen Proteaseinhibitor betrafen, erlaubt, ohne zum Abbruch der Beobachtung zu führen. Bei insgesamt 16 Patienten erfolgte in diesem Zeitraum eine Umstellung des eingenommenen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitors.

### 3.2.4 Basiswerte der untersuchten Stoffwechselfparameter

Der zweifelsfreie Nachweis einer Normalverteilung ist bei Datensätzen mit wenigen Messwerten (23 bzw. 17 Patienten im mit Fosamprenavir bzw. Saquinavir therapierten Kollektiv) schwierig. Anhand des visuellen Vergleichs der Histogramme der verschiedenen Stoffwechselfparameter mit den jeweiligen Normalverteilungskurven sowie mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte eine Normalverteilung der Messwerte nicht nachgewiesen werden. Daher wurden hier sowie bei der Darstellung des zeitlichen Verlaufs der verschiedenen Stoffwechselgrößen die Mediane angegeben. Bei den statistischen Auswertungen wurde nicht-parametrisch getestet. Die Basiswerte der untersuchten Parameter zum Zeitpunkt t=0 sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

## Ergebnisse

Tabelle 12: Basiswerte der untersuchten Stoffwechselfparameter (mg/dl), bestimmt im Serum zum Zeitpunkt t=0

Bei Therapiebeginn mit Proteaseinhibitor		ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
Patientenzahl N		84	23	17	
<b>Cholesterin (mg/dl)</b>	Messwerte n	84	23	17	
	Median	204	179	173	0,19
	(IQR)	(159; 251)	(148; 217)	(143; 221)	
<b>LDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	Messwerte n	48	13	6	
	Median	109	137	105	_b
	(IQR)	(84; 133)	(80; 152)	(83; 156)	
<b>HDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	Messwerte n	54	14	6	
	Median	42	32	48	_b
	(IQR)	(32; 56)	(22; 44)	(35; 59)	
<b>Triglyceride (mg/dl)</b>	Messwerte n	84	23	17	
	Median	187	136	205	0,20
	(IQR)	(113; 334)	(87; 289)	(143; 366)	
<b>Glucose (mg/dl)</b>	Messwerte n	84	23	17	
	Median	90	87	89	0,70
	(IQR)	(82; 101)	(83; 97)	(78; 99)	

<sup>a</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test bei metrischen Variablen

<sup>b</sup>: aufgrund der geringen Zahl vorliegender Messwerte ist die Durchführung eines statistischen Tests mit Angabe eines p-Werts nicht aussagekräftig

Signifikante Unterschiede der in der Untersuchung erfassten Stoffwechselfparameter zwischen den drei Vergleichsgruppen bestanden zum Zeitpunkt des Basisdatums nicht.

### 3.2.5 Kardiovaskuläres Risikoprofil

#### 3.2.5.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Der Anteil an Rauchern lag in den verschiedenen Proteaseinhibitorgruppen bei 35% im Saquinavir-Kollektiv bis 46% in der mit Atazanavir therapierten Gruppe. Der mediane BMI betrug zwischen 21,5 kg/m<sup>2</sup> bei den mit Saquinavir therapierten Patienten und 23,7 kg/m<sup>2</sup> im Atazanavir-Kollektiv. Die Mehrheit der Patienten in allen drei Therapiegruppen wies einen BMI im Normalbereich zwischen 18,5 kg/m<sup>2</sup> und 24,9 kg/m<sup>2</sup> auf. Eine arterielle Hypertonie war bei Untersuchungsbeginn mit dem untersuchten Proteaseinhibitor bei mehr als einem Drittel der Patienten in allen

Therapiegruppen diagnostiziert worden. Der Anteil an diagnostizierten Diabetikern lag zu diesem Zeitpunkt bei weniger als 8% der Patienten.

Bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen waren insgesamt selten. Drei der insgesamt eingeschlossenen 124 Patienten hatten vor Beginn der Untersuchung einen Myokardinfarkt (MI) erlitten, bei einem weiteren Patienten war eine koronare Herzkrankheit (KHK) bekannt. Ein ischämischer Insult bzw. eine transitorische ischämische Attacke (TIA) war vor Untersuchungsbeginn bei insgesamt vier der 124 Patienten aufgetreten.

Tabelle 13: Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Patientenpopulation zum Zeitpunkt t=0

Bei Therapiebeginn mit Proteaseinhibitor		ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
Patientenzahl N		84	23	17	
<b>Raucher</b>	n (%)	39 (46)	9 (39)	6 (35)	0,23
<b>BMI</b>	Median	23,7	23,6	21,5	0,50
	(IQR)	(21,3; 25,4)	(20,5; 25,1)	(19,3; 23,2)	
<b>Art. Hypertonie</b>	n (%)	35 (42)	11 (48)	6 (35)	0,73
<b>Diabetes mellitus</b>	n (%)	7 (8)	1 (4)	0 (0)	0,40
<b>kardiovaskuläre Vorerkrankungen</b>	<b>KHK</b> n (%)	1 (1)	2 (9)	1 (6)	0,056
	<b>MI<sup>b</sup></b> n (%)	0 (0)	2 (9)	1 (6)	
	<b>Insult / TIA<sup>c</sup></b> n (%)	2 (2)	1 (4)	1 (6)	

<sup>a</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test bei metrischen Variablen; Chi<sup>2</sup>-Test bei kategorialen Variablen

<sup>b</sup>: klinische Diagnose, gemäß anerkannter Definition [131]

<sup>c</sup>: klinische Diagnose, gemäß anerkannter Definition [132]

Neu aufgetretene Myokardinfarkte, Schlaganfälle oder Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen wurden im Patientenkollektiv während der Dauer der Untersuchung nicht beobachtet.

Es bestanden bei den kardiovaskulären Risikofaktoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Vergleichsgruppen.

### 3.2.5.2 Kardiovaskuläres Gesamtrisiko

Anhand der Anamnesedaten und der zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns gemessenen Werte für Blutdruck und Gesamtserumcholesterin wurde für jeden Patienten mit Hilfe des HeartScore-Rechners der European Society of Cardiology das individuelle 10-Jahres-Risiko für das Auftreten eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses bestimmt (Definition siehe Seite 29) [12, 28]. Der Anteil an Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko oberhalb von oder gleich 5% lag im mit Atazanavir therapierten Kollektiv bei 27% [13, 127]. In der Fosamprenavir- bzw.

## Ergebnisse

Saquinavir-Gruppe wiesen 9% bzw. 12% der Patienten ein gemäß der Definition hohes kardiovaskuläres Risiko auf.

Tabelle 14: Kardiovaskuläres Risiko, ermittelt nach HeartScore-Algorithmus zum Zeitpunkt t=0

Bei Therapiebeginn mit Proteaseinhibitor		ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
Patientenzahl N		84	23	17	
<b>Niedriges Risiko &lt; 5%</b>	n (%)	61 (73)	21 (91)	15 (88)	0,088
<b>Hohes Risiko ≥ 5%</b>	n (%)	23 (27)	2 (9)	2 (12)	

<sup>a</sup>: Chi<sup>2</sup>-Test bei kategorialen Variablen

Die Unterschiede zwischen den Vergleichskollektiven waren nicht signifikant.

### 3.2.6 Medikation mit Lipidsenkern und Antidiabetika

Insgesamt nahmen nur wenige Patienten zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns Lipidsenker oder Antidiabetika ein. Alle Patienten waren auf eine stabile Therapie eingestellt. Änderungen der lipidsenkenden Medikation im Zeitraum 3 Monate vor bis 6 Monate nach Therapiebeginn mit dem untersuchten Proteaseinhibitor waren als Ausschlusskriterium definiert, auch Änderungen der antidiabetischen Medikation während dieses Zeitraums kamen nicht vor.

Tabelle 15: Einnahme von Lipidsenkern und Antidiabetika zum Zeitpunkt t=0

Bei Therapiebeginn mit Proteaseinhibitor		ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
Patientenzahl N		84	23	17	
<b>Lipidsenker</b>					
Statine (mit oder ohne Ezetimib)	n (%)	3 (4)	2 (9)	1 (6)	0,67
Fibrate	n (%)	2 (2)	0 (0)	1 (6)	
<b>Antidiabetika</b>					
Orale Antidiabetika	n (%)	2 (2)	1 (4)	0 (0)	0,68
Insulin	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

<sup>a</sup>: Chi<sup>2</sup>-Test bei kategorialen Variablen

Im Gesamtkollektiv wurden neun Patienten zum Zeitpunkt t=0 mit Lipidsenkern therapiert, sechs der Patienten nahmen ein Statin ein. Es gab bei den untersuchten Patienten keinen Fall einer gemeinsamen Einnahme eines Statins und eines Fibrats. Orale Antidiabetika wurden in der untersuchten Population von drei Patienten eingenommen. Zwei dieser Patienten wurden zusätzlich mit einem Statin therapiert. Es bestanden in der lipidsenkenden und antidiabetischen Therapie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

Nach Ablauf der ersten 6 Monate wurde innerhalb der Beobachtungszeit von bis zu 24 Monaten bei weiteren fünf Patienten ein Statin angesetzt, bei drei Patienten im mit Atazanavir therapierten Kollektiv sowie bei zwei Patienten in der Fosamprenavir-Gruppe. Eine antidiabetische Therapie wurde bei zwei Patienten des Atazanavir-Kollektivs initiiert.

### **3.3 Serumcholesterin**

#### **3.3.1 Gesamtserumcholesterin**

##### **3.3.1.1 Zeitlicher Verlauf**

Zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns war der Median des Gesamtserumcholesterins in der mit Atazanavir therapierten Patientengruppe mit 204 mg/dl am höchsten. Im Fosamprenavir- und Saquinavir-Kollektiv lagen die medianen Ausgangswerte des Serumcholesterins bei 179 mg/dl bzw. 173 mg/dl.

Im Verlauf der ersten 6 Monate nach Therapiebeginn mit dem untersuchten Proteaseinhibitor sank der Median des Serumcholesterins im Atazanavir-Kollektiv um 18 mg/dl auf 186 mg/dl, dies entsprach einer relativen Abnahme um 9%. In den beiden anderen Gruppen stieg er um 25 mg/dl auf 204 mg/dl unter der Therapie mit Fosamprenavir bzw. um 36 mg/dl auf 209 mg/dl unter der Therapie mit Saquinavir. Dies entsprach einer relativen Zunahme um 14% im Fosamprenavir-Kollektiv bzw. um 21% im Saquinavir-Kollektiv.

## Ergebnisse

Tabelle 16: Zeitlicher Verlauf des Gesamtserumcholesterins (mg/dl) und seiner relativen Änderung (%) bei allen Patienten

Zeitpunkt (Monate) nach Therapiebeginn mit	0	3	6	12	24
<b>ATV/r</b>					
Patientenzahl N	84	84	84	76	65
Minimum	69	88	84	93	102
25%-Quartil	159	152	157	163	167
<b>Median</b>	<b>204 (+/-0%)</b>	<b>192 (-6%)</b>	<b>186 (-9%)</b>	<b>192 (-6%)</b>	<b>198 (-3%)</b>
75%-Quartil	251	236	228	224	226
Maximum	464	424	338	351	435
<b>FPV/r</b>					
Patientenzahl N	23	23	23	22	10
Minimum	87	121	124	110	131
25%-Quartil	148	182	177	179	147
<b>Median</b>	<b>179 (+/-0%)</b>	<b>220 (+23%)</b>	<b>204 (+14%)</b>	<b>223 (+25%)</b>	<b>228 (+27%)</b>
75%-Quartil	217	257	284	261	271
Maximum	540	345	428	350	317
<b>SQV/r</b>					
Patientenzahl N	17	17	17	16	11
Minimum	134	129	124	158	128
25%-Quartil	143	157	164	148	158
<b>Median</b>	<b>173 (+/-0%)</b>	<b>203 (+17%)</b>	<b>209 (+21%)</b>	<b>199 (+15%)</b>	<b>214 (+24%)</b>
75%-Quartil	221	250	278	268	258
Maximum	330	309	288	362	319

Bei den Patienten, die länger als 6 Monate beobachtet werden konnten, war in der Atazanavir-Gruppe im weiteren Verlauf bis 24 Monate nach Therapiebeginn ein Anstieg des medianen Serumcholesterins um 12 mg/dl auf 198 mg/dl zu beobachten. In Bezug zum Ausgangswert entsprach dies insgesamt einer relativen Abnahme um 3%. Im Fosamprenavir-Kollektiv stieg der Median des Serumcholesterins im Zeitraum zwischen 6 und 24 Monaten nach Therapiebeginn um weitere 24 mg/dl auf 228 mg/dl, in der mit Saquinavir therapierten Gruppe um weitere 5 mg/dl auf 214 mg/dl. Nach 24 Monaten Therapie entsprach dies in Bezug zum Ausgangswert einer relativen Zunahme des medianen Serumcholesterins um 27% im Fosamprenavir-Kollektiv und um 24% im Saquinavir-Kollektiv.

## Ergebnisse

Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Mediane des Gesamtserumcholesterins (mg/dl) bei allen Patienten (t=0 bis t=24)

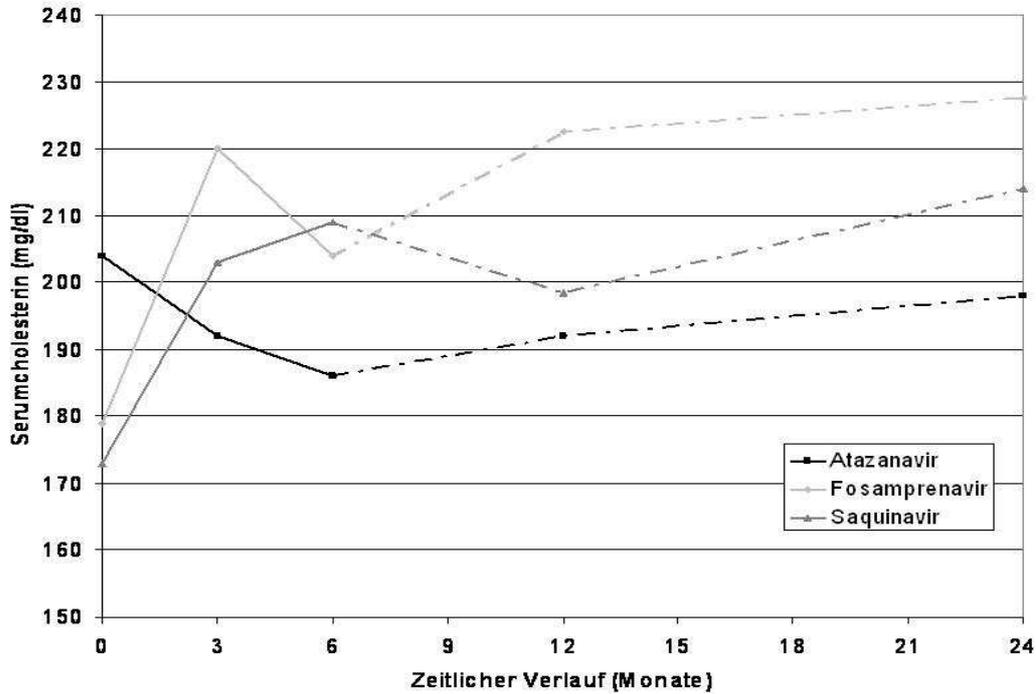
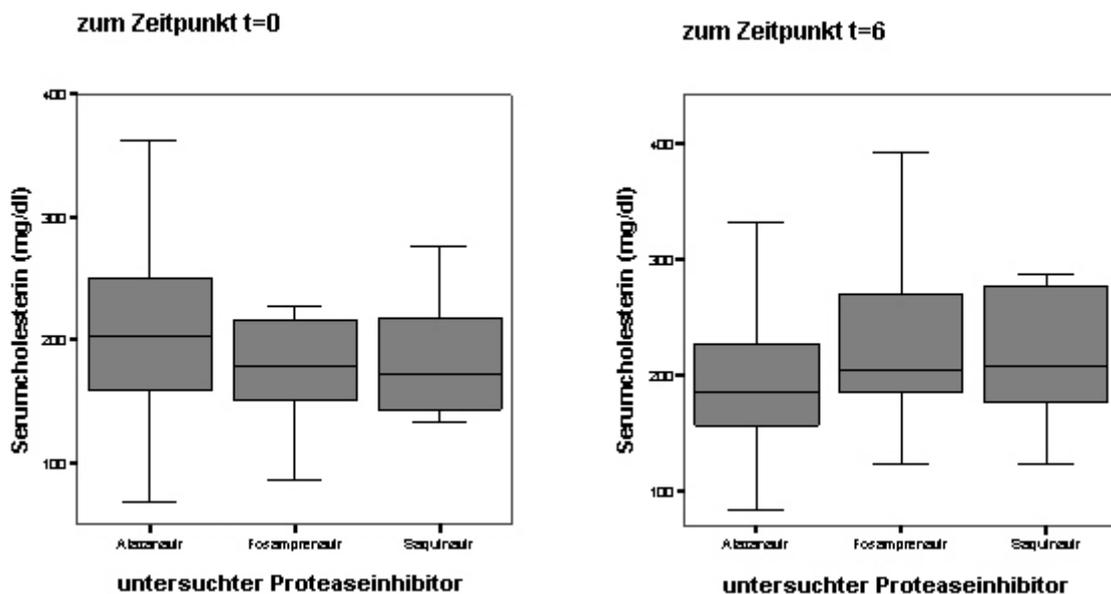


Abbildung 4: Gesamtserumcholesterin (mg/dl) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6<sup>‡</sup>



<sup>‡</sup> Erläuterungen zu den Boxplot-Grafiken:

Der zentrale Querbalken entspricht dem Median. Die Box beinhaltet den Interquartilsabstand (IQR). Die Whisker umfassen den jeweils letzten Wert, der innerhalb des 1,5fachen des Interquartilsabstands liegt. Ausreißer werden nicht angezeigt.

## Ergebnisse

Über den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 Monaten konnten 65 Patienten in der mit Atazanavir therapierten Gruppe beobachtet werden, 10 Patienten im Fosamprenavir-Kollektiv und 11 Patienten im Saquinavir-Kollektiv. Das mediane Serumcholesterin lag zu den verschiedenen Erfassungszeitpunkten in der Gruppe dieser Patienten in einer vergleichbaren Größenordnung wie beim gesamten Untersuchungskollektiv.

Tabelle 17: Zeitlicher Verlauf des Gesamtserumcholesterins (mg/dl) und seiner relativen Änderung (%) bei den Patienten, die bis zum Zeitpunkt t=24 weiterverfolgbar waren

Zeitpunkt (Monate) nach Therapiebeginn mit	0	3	6	12	24
<b>ATV/r</b>					
Messwerte n	65	65	65	65	65
<b>Median</b>	<b>208 (+/-0)</b>	<b>197 (-5%)</b>	<b>197 (-5%)</b>	<b>193 (-7%)</b>	<b>198 (-5%)</b>
(IQR)	(170; 251)	(155; 236)	(162; 225)	(165; 264)	(167; 226)
<b>FPV/r</b>					
Messwerte n	10	10	10	10	10
<b>Median</b>	<b>171 (+/-0)</b>	<b>217 (+27%)</b>	<b>215 (+26%)</b>	<b>233 (+36%)</b>	<b>228 (+33%)</b>
(IQR)	(112; 221)	(149; 265)	(162; 265)	(171; 270)	(147; 271)
<b>SQV/r</b>					
Messwerte n	11	11	11	11	11
<b>Median</b>	<b>177 (+/-0)</b>	<b>214 (+21%)</b>	<b>209 (+18%)</b>	<b>208 (+18%)</b>	<b>214 (+21%)</b>
(IQR)	(144; 218)	(148; 250)	(177; 284)	(176; 279)	(158; 258)

### 3.3.1.2 Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Die Unterschiede der Mediane des Serumcholesterins zwischen den verschiedenen Proteaseinhibitorgruppen waren sowohl zum Zeitpunkt t=0 als auch t=6 nicht signifikant. Der Unterschied des absoluten Serumcholesterins zwischen den Therapiegruppen 6 Monate nach Untersuchungsbeginn verfehlte mit einem p-Wert von 0,055 knapp die Signifikanzgrenze von 0,05. Innerhalb der drei Vergleichsgruppen wurde im mit Atazanavir therapierten Kollektiv eine signifikante Abnahme des medianen Serumcholesterins im Lauf der ersten 6 Monate der Einnahme beobachtet. In der Fosamprenavir-Gruppe zeigte sich während dieses Zeitraums eine signifikante Zunahme des Serumcholesterins, im Saquinavir-Kollektiv konnte keine signifikante Änderung nachgewiesen werden.

## Ergebnisse

Tabelle 18: Gesamtserumcholesterin (mg/dl) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Vergleichsgruppen	Mediane	p-Wert
<b>Kruskal-Wallis-H-Test</b>		
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=0	204 mg/dl vs. 179 mg/dl vs. 173 mg/dl	0,19
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=6	186 mg/dl vs. 204 mg/dl vs. 209 mg/dl	0,055
<b>Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben</b>		
ATV/r bei t=0 vs. t=6	204 mg/dl vs. 186 mg/dl	0,009
FPV/r bei t=0 vs. t=6	179 mg/dl vs. 204 mg/dl	0,03
SQV/r bei t=0 vs. t=6	173 mg/dl vs. 209 mg/dl	0,15

Als einer der primären Endpunkte der Untersuchung war die Frage definiert, ob zwischen den verschiedenen Therapiegruppen signifikante Unterschiede in der relativen Änderung der Serumcholesterinwerte 6 Monate nach Therapiebeginn mit einem der Proteaseinhibitoren bestehen. Zur Beantwortung der Frage wurden die Mediane der relativen Änderung des Serumcholesterins innerhalb dieses Zeitraums verglichen. Diese unterscheiden sich in ihrem Wert von der relativen Änderung der Mediane des Serumcholesterins zwischen den Zeitpunkten t=0 und t=6. Der Kruskal-Wallis-H-Test ergab für den Vergleich der Mediane der relativen Serumcholesterinänderung in den drei Therapiegruppen einen p-Wert von 0,0002 und damit einen hochsignifikanten Unterschied.

Tabelle 19: Relative Änderung des Gesamtserumcholesterins (%) zum Zeitpunkt t=6 im Vergleich zum Zeitpunkt t=0, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Vergleichsgruppen	Mediane	p-Wert
<b>Kruskal-Wallis-H-Test</b>		
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r	-6% vs. +21% vs. +8%	0,0002
<b>Mann-Whitney-U-Test</b>		
ATV/r vs. FPV/r	-6% vs. +21%	0,0002
ATV/r vs. SQV/r	-6% vs. +8%	0,016
FPV/r vs. SQV/r	+21% vs. +8%	0,28

Der anschließend durchgeführte paarweise Vergleich der Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test ergab einen signifikanten Unterschied der relativen Änderung des Serumcholesterins nach sechsmonatiger Therapie mit Atazanavir sowohl im Vergleich zu Fosamprenavir als auch zu Saquinavir. Unter der Therapie mit Atazanavir wurde also im Zeitraum zwischen t=0 und t=6 eine signifikant geringere Zunahme des Serumcholesterins beobachtet als bei Einnahme von Fosamprenavir

oder Saquinavir bzw. sogar eine Abnahme. Die Patientengruppen, die Fosamprenavir oder Saquinavir einnahmen, unterschieden sich hinsichtlich der relativen Änderung des Serumcholesterins nach sechsmonatiger Therapie nicht signifikant voneinander.

### 3.3.2 Erreichen des angestrebten Gesamtserumcholesterinwerts

#### 3.3.2.1 Zeitlicher Verlauf

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit dem jeweiligen Proteaseinhibitor lag der Anteil an Patienten, die den von der European Society of Cardiology empfohlenen Zielwert des Serumcholesterins unterhalb von 190 mg/dl erreichten [13, 127], in der mit Atazanavir therapierten Patientengruppe bei 43%. Im Fosamprenavir- und Saquinavir-Kollektiv erreichten bei Beginn des Untersuchungszeitraums 61% bzw. 59% der Patienten den angestrebten Serumcholesterinwert.

Tabelle 20: Zeitlicher Verlauf des Anteils an Patienten mit Gesamtserumcholesterin unterhalb von 190 mg/dl (%)

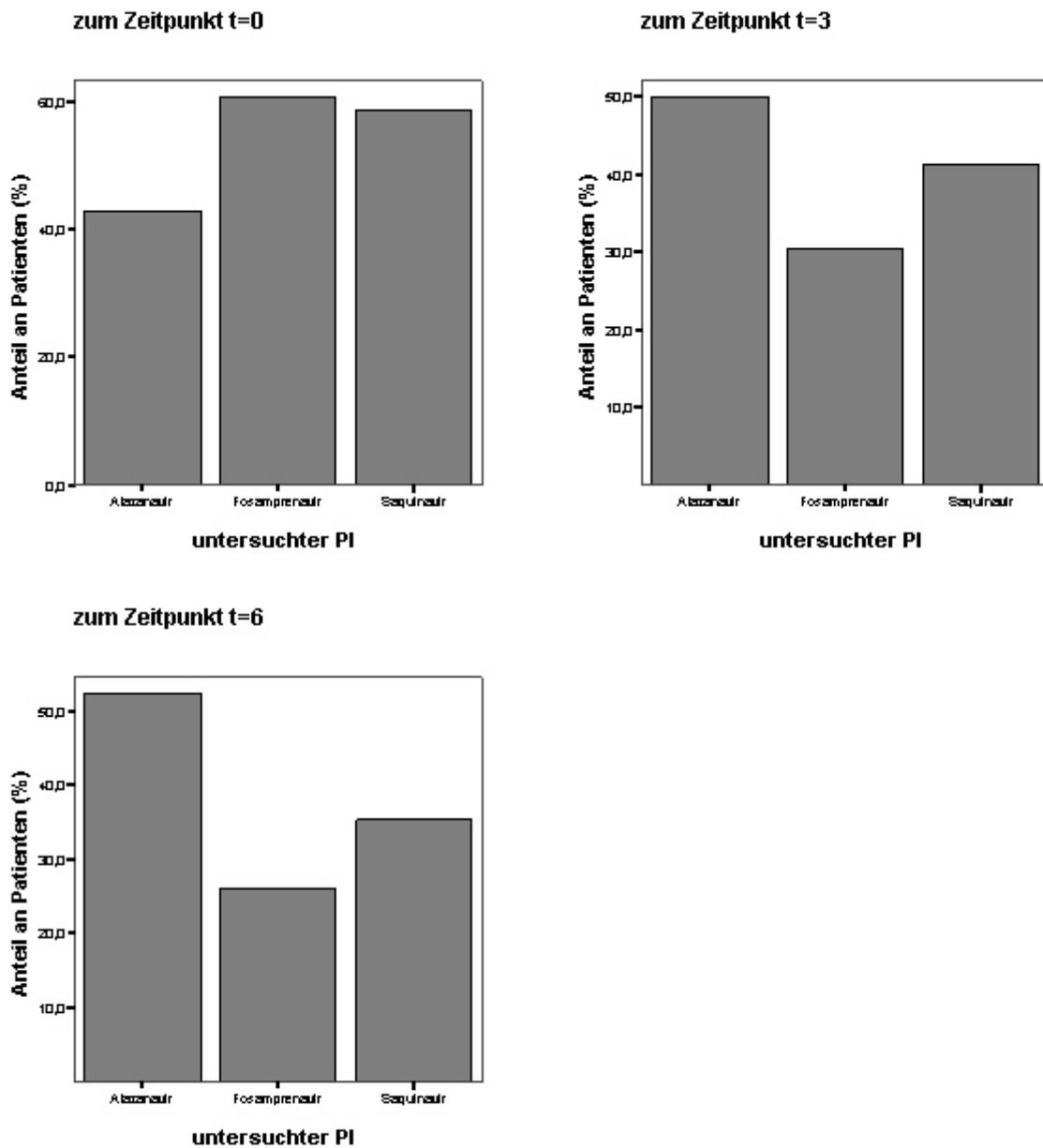
Zeitpunkt (Monate) nach Therapiebeginn mit		0	3	6	12	24
<b>ATV/r</b>						
Patientenzahl	N	84	84	84	76	65
<b>Serumcholesterin unterhalb von 190 mg/dl</b>	<b>n (%)</b>	<b>36 (43)</b>	<b>42 (50)</b>	<b>44 (52)</b>	<b>36 (47)</b>	<b>29 (45)</b>
<b>FPV/r</b>						
Patientenzahl	N	23	23	23	22	10
<b>Serumcholesterin unterhalb von 190 mg/dl</b>	<b>n (%)</b>	<b>14 (61)</b>	<b>7 (30)</b>	<b>6 (26)</b>	<b>8 (36)</b>	<b>3 (30)</b>
<b>SQV/r</b>						
Patientenzahl	N	17	17	17	16	11
<b>Serumcholesterin unterhalb von 190 mg/dl</b>	<b>n (%)</b>	<b>10 (59)</b>	<b>7 (41)</b>	<b>6 (35)</b>	<b>6 (38)</b>	<b>3 (27)</b>

Im Verlauf der ersten 6 Monate nach Beginn der Therapie mit dem jeweiligen Proteaseinhibitor stieg der Anteil an Patienten, die den Zielwert des Serumcholesterins erreichten, im Atazanavir-Kollektiv auf 52%. Zu diesem Zeitpunkt erreichten 26% bzw. 35% der Patienten, die mit Fosamprenavir bzw. Saquinavir therapiert wurden, einen Serumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl.

## Ergebnisse

Am Ende des Beobachtungszeitraums nach 24 Monaten erreichten 45% der mit Atazanavir therapierten Patienten den angestrebten Serumcholesterinwert, 30% der mit Fosamprenavir therapierten Patienten und 27% im Saquinavir-Kollektiv.

Abbildung 5: Anteil an Patienten mit Gesamtserumcholesterin unterhalb von 190 mg/dl (%) zu den Zeitpunkten t=0, t=3 und t=6



### 3.3.2.2 Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Die Identifikation von Unterschieden zwischen den Therapiegruppen bezüglich des Anteils an Patienten, die den angestrebten Serumcholesterinwert von 190 mg/dl nach sechsmonatiger Therapie mit einem der Proteaseinhibitoren erreichten, war einer der primären Endpunkte der Untersuchung. Der statistische Test ergab für den Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen mit einem p-Wert von 0,055 ein knapp nicht signifikantes Ergebnis.

Tabelle 21: Anteil an Patienten mit Gesamtserumcholesterin unterhalb von 190 mg/dl (%) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Vergleichsgruppen	Anteile	p-Wert
<b>Chi<sup>2</sup>-Test</b>		
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=0	43% vs. 61% vs. 59%	0,20
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=6	52% vs. 26% vs. 35%	0,055
<b>McNemar-Test</b>		
ATV/r bei t=6 vs. t=0	43% vs. 52%	0,039
FPV/r bei t=6 vs. t=0	61% vs. 26%	0,021
SQV/r bei t=6 vs. t=0	59% vs. 35%	0,13

Innerhalb der jeweiligen Therapiegruppen war nach sechsmonatiger Therapie mit Atazanavir der Anteil an Patienten, die einen Serumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl erreichten, signifikant höher als zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. Bei den mit Fosamprenavir behandelten Patienten nahm dieser Anteil im Lauf von 6 Monaten signifikant ab. Für das mit Saquinavir therapierte Kollektiv konnte in diesem Zeitraum keine signifikante Änderung im Anteil der Patienten, die den Zielwert erreichten, nachgewiesen werden.

### 3.3.3 LDL- und HDL-Serumcholesterinwerte

Sowohl die LDL- als auch die HDL-Serumcholesterinwerte wurden bei den Patienten des untersuchten Kollektivs nicht standardmäßig bestimmt, nur bei Patienten mit erhöhten Gesamtserumcholesterinwerten wurden sie mehr oder weniger regelmäßig in den Laboruntersuchungen miterfasst. Weiterhin wird die Bestimmung der LDL-Serumcholesterinwerte durch hohe Triglyceridwerte (ab ca. 400 mg/dl) gestört [105]. Auswertbare LDL- und HDL-Serumcholesterinwerte lagen daher zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten nur für jeweils ungefähr die Hälfte der

Patienten vor. Um wenigstens einen Hinweis auf ihren zeitlichen Verlauf zu erhalten, wurden LDL- und HDL-Serumcholesterin für die Zeitpunkte t=0 und t=6 für diejenigen Patienten gegenübergestellt, von denen Messwerte für beide Zeitpunkte vorlagen.

### 3.3.3.1 Zeitlicher Verlauf des LDL-Serumcholesterins

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lagen die LDL-Serumcholesterinwerte bei den Patienten in der mit Fosamprenavir therapierten Gruppe im Median am höchsten bei 141 mg/dl. Im Atazanavir-Kollektiv lag der Median bei 119 mg/dl und im Saquinavir-Kollektiv bei 105 mg/dl.

Tabelle 22: LDL-Serumcholesterin (mg/dl) bei Patienten mit vorhandenen Messwerten zu den Zeitpunkten t=0 und t=6

Umstellung auf den Proteaseinhibitor	ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Patientenzahl N</b>	<b>84</b>	<b>23</b>	<b>17</b>	
Messwerte n	36	7	4	
<b>Zeitpunkt t=0, Therapiebeginn</b>				
Median	119	141	105	-- <sup>b</sup>
(IQR)	(86; 134)	(106; 154)	(92; 210)	
<b>Zeitpunkt t=6 Monate nach Therapiebeginn</b>				
Median	107	172	116	-- <sup>b</sup>
(IQR)	(82; 130)	(114; 211)	(87; 195)	

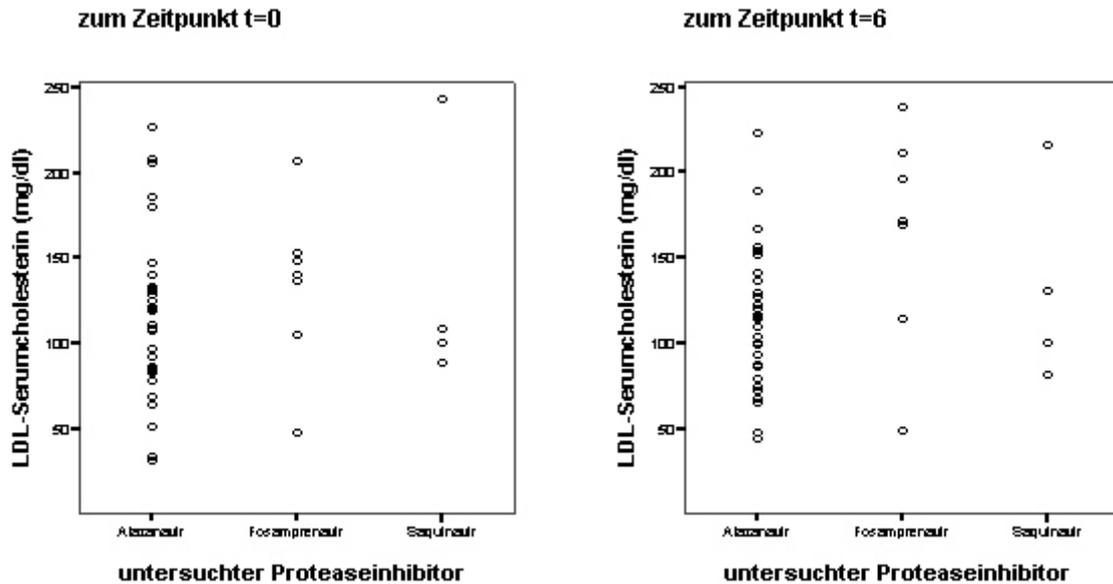
<sup>a</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test bei metrischen Variablen

<sup>b</sup>: aufgrund der geringen Zahl vorliegender Messwerte ist die Durchführung eines statistischen Tests mit Angabe eines p-Werts nicht aussagekräftig

Nach sechsmonatiger Therapie mit einem der Proteaseinhibitoren nahm das LDL-Serumcholesterin im mit Atazanavir therapierten Kollektiv um 12 mg/dl auf 107 mg/dl ab. Der Wert war in der Fosamprenavir-Gruppe in diesem Zeitraum im Median um 31 mg/dl auf 172 mg/dl, in der Saquinavir-Gruppe um 9 mg/dl auf 116 mg/dl angestiegen.

Statistische Tests wurden wegen der nur wenigen vorliegenden auswertbaren Messungen nicht durchgeführt.

Abbildung 6: LDL-Serumcholesterin (mg/dl) bei Patienten mit vorhandenen Messwerten zu den Zeitpunkten t=0 und t=6



### 3.3.3.2 Zeitlicher Verlauf des HDL-Serumcholesterins

Die Serumwerte des HDL-Cholesterins lagen bei Untersuchungsbeginn in den mit Atazanavir und Saquinavir therapierten Kollektiven im Median oberhalb von 40 mg/dl und somit in einem kardiovaskulär günstigen Bereich [13, 14]. In der Fosamprenavir-Gruppe betrug der Median des HDL-Serumcholesterins 33 mg/dl.

Tabelle 23: HDL-Serumcholesterin (mg/dl) bei Patienten mit vorhandenen Messwerten zu den Zeitpunkten t=0 und t=6

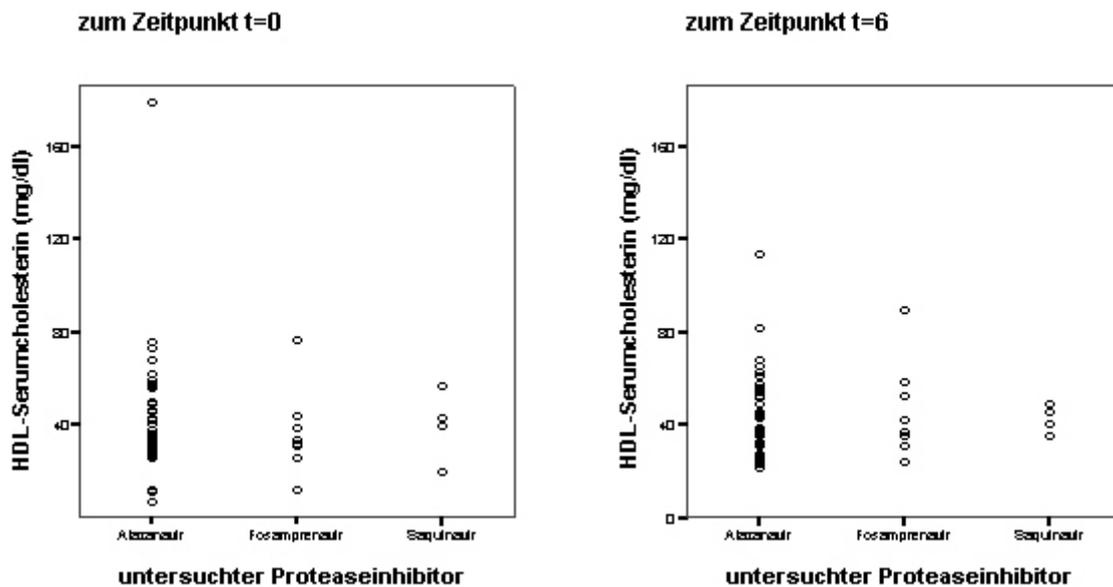
Umstellung auf den Proteaseinhibitor	ATV/r	FPV/r	SQV/r	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Patientenzahl N</b>	<b>84</b>	<b>23</b>	<b>17</b>	
Messwerte n	42	8	4	
<b>Zeitpunkt t=0, Therapiebeginn</b>				
Median	43	33	42	-- <sup>b</sup>
(IQR)	(32; 56)	(27; 43)	(25; 54)	
<b>Zeitpunkt t=6 Monate nach Therapiebeginn</b>				
Median	45	40	44	-- <sup>b</sup>
(IQR)	(33; 54)	(32; 58)	(37; 48)	

<sup>a</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test bei metrischen Variablen

<sup>b</sup>: aufgrund der geringen Zahl vorliegender Messwerte ist die Durchführung eines statistischen Tests mit Angabe eines p-Werts nicht aussagekräftig

Sechs Monate nach Therapiebeginn war der mediane HDL-Serumcholesterinwert unter der Therapie mit Fosamprenavir um 7 mg/dl auf 40 mg/dl angestiegen. In den anderen Therapiegruppen lag er um jeweils 2 mg/dl höher bei 45 mg/dl im Atazanavir-Kollektiv bzw. 44 mg/dl im Saquinavir-Kollektiv.

Abbildung 7: HDL-Serumcholesterin (mg/dl) bei Patienten mit vorhandenen Messwerten zu den Zeitpunkten t=0 und t=6



Beim HDL-Serumcholesterin wurden aufgrund der geringen Anzahl an Probanden mit auswertbaren Messwerten keine statistischen Tests durchgeführt.

### 3.4 Serumtriglyceride

#### 3.4.1 Zeitlicher Verlauf

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit dem untersuchten Proteaseinhibitor lag der Median der Serumtriglyceride in dem mit Fosamprenavir therapierten Kollektiv mit 136 mg/dl im als günstig angesehenen Bereich unterhalb von 150 mg/dl [13, 14, 19, 20]. Die beiden anderen Gruppen wiesen mit 187 mg/dl im Atazanavir-Kollektiv und 205 mg/dl im Saquinavir-Kollektiv mediane Triglyceridwerte oberhalb von 150 mg/dl auf.

Sechs Monate nach Untersuchungsbeginn lag der mediane Serumtriglyceridwert in der mit Atazanavir therapierten Gruppe um 1 mg/dl niedriger als der Ausgangswert

## Ergebnisse

bei 186 mg/dl. In der Saquinavir-Gruppe war innerhalb der 6 Monate ein Anstieg des Medians um 13 mg/dl auf 218 mg/dl zu beobachten. Im Fosamprenavir-Kollektiv war der Median der Serumtriglyceride 3 Monate nach Therapiebeginn um 73 mg/dl auf 209 mg/dl angestiegen, nach weiteren 3 Monaten lag er mit 169 mg/dl um 33 mg/dl oberhalb des Basiswerts. Sechs Monate nach Untersuchungsbeginn lag der Median der Serumtriglyceride in allen Gruppen oberhalb des angestrebten Werts von 150 mg/dl.

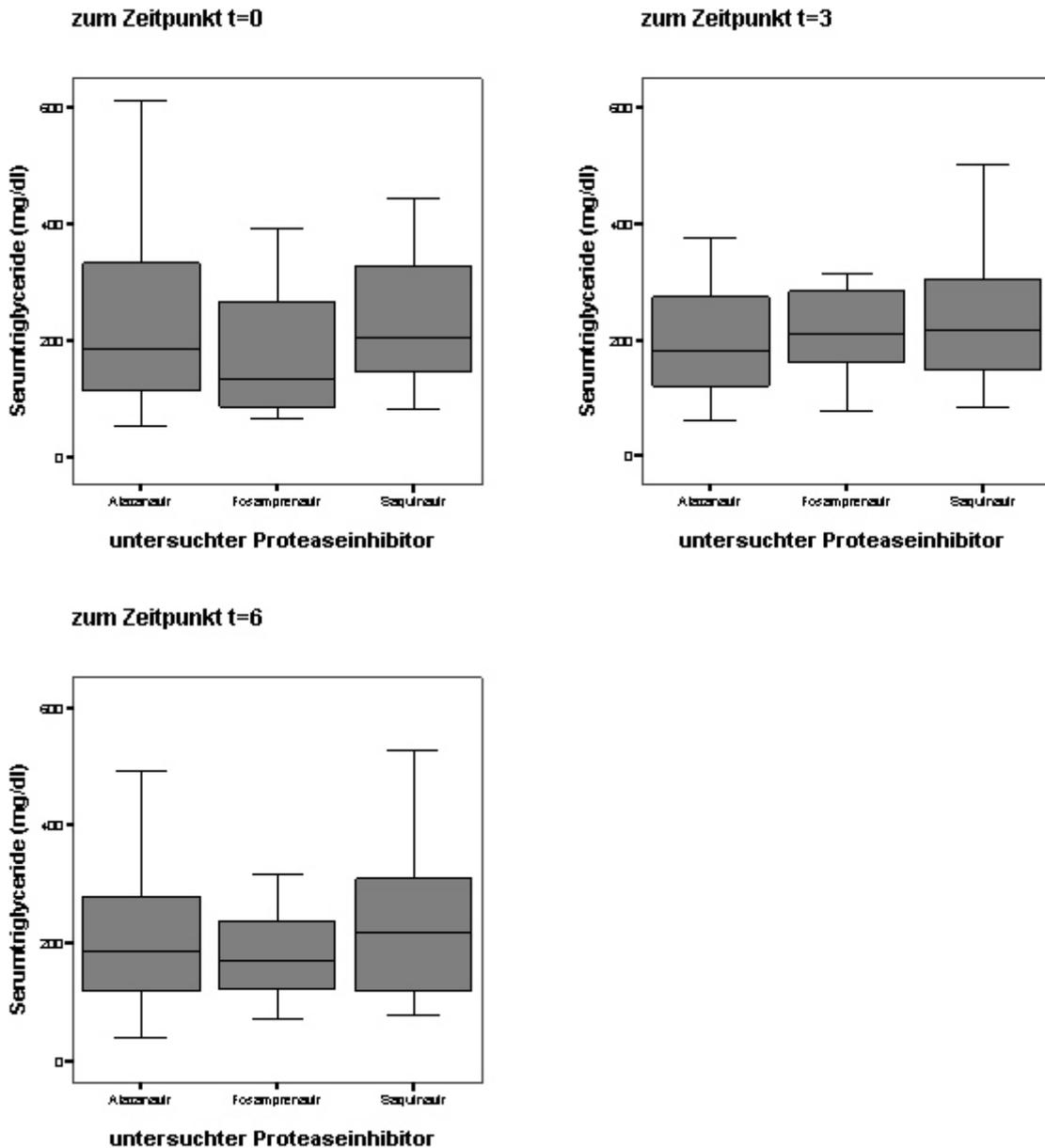
Tabelle 24: Zeitlicher Verlauf der Serumtriglyceride (mg/dl)

Zeitpunkt (Monate) nach Therapiebeginn mit	0	3	6	12	24
<b>ATV/r</b>					
Patientenzahl N	84	84	84	76	65
Minimum	55	60	39	47	34
25%-Quartil	113	120	119	116	131
<b>Median</b>	<b>187</b>	<b>182</b>	<b>186</b>	<b>202</b>	<b>198</b>
75%-Quartil	334	275	280	293	305
Maximum	2580	2810	969	831	1038
<b>FPV/r</b>					
Patientenzahl N	23	23	23	22	10
Minimum	67	77	73	45	69
25%-Quartil	87	154	122	134	108
<b>Median</b>	<b>136</b>	<b>209</b>	<b>169</b>	<b>203</b>	<b>142</b>
75%-Quartil	289	290	239	329	229
Maximum	1019	858	1939	1857	366
<b>SQV/r</b>					
Patientenzahl N	17	17	17	16	11
Minimum	82	83	79	91	82
25%-Quartil	143	144	120	141	111
<b>Median</b>	<b>205</b>	<b>215</b>	<b>218</b>	<b>158</b>	<b>186</b>
75%-Quartil	366	314	342	257	261
Maximum	893	814	527	413	449

Im weiteren Verlauf nach dem Zeitpunkt t=6 bis 24 Monate nach Therapiebeginn stieg der mediane Serumtriglyceridwert im Atazanavir-Kollektiv um 12 mg/dl auf 198 mg/dl. Im Fosamprenavir-Kollektiv wurde in diesem Zeitraum eine Abnahme des

Medians der Serumtriglyceride um 27 mg/dl auf 142 mg/dl beobachtet, in der mit Saquinavir therapierten Patientengruppe eine Abnahme um 32 mg/dl auf 186 mg/dl.

Abbildung 8: Serumtriglyceride (mg/dl) zu den Zeitpunkten t=0, t=3 und t=6



### 3.4.2 Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Der statistische Vergleich der Serumtriglyceridwerte ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen für den Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns und nach sechsmonatiger Therapie mit den Proteaseinhibitoren.

Tabelle 25: Serumtriglyceride zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Vergleichsgruppen	Mediane	p-Wert
<b>Kruskal-Wallis-H-Test</b>		
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=0	187 mg/dl vs. 136 mg/dl vs. 205 mg/dl	0,20
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=6	186 mg/dl vs. 169 mg/dl vs. 218 mg/dl	0,90
<b>Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben</b>		
ATV/r bei t=0 vs. t=6	187 mg/dl vs. 186 mg/dl	0,91
FPV/r bei t=0 vs. t=6	136 mg/dl vs. 169 mg/dl	0,15
SQV/r bei t=0 vs. t=6	205 mg/dl vs. 218 mg/dl	0,39

Bei der Auswertung der zeitlichen Veränderungen innerhalb der drei Therapiegruppen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Serumtriglyceridwerten zum Zeitpunkt t=6 im Vergleich zum Zeitpunkt t=0 nachweisbar.

### 3.5 Serumglucose

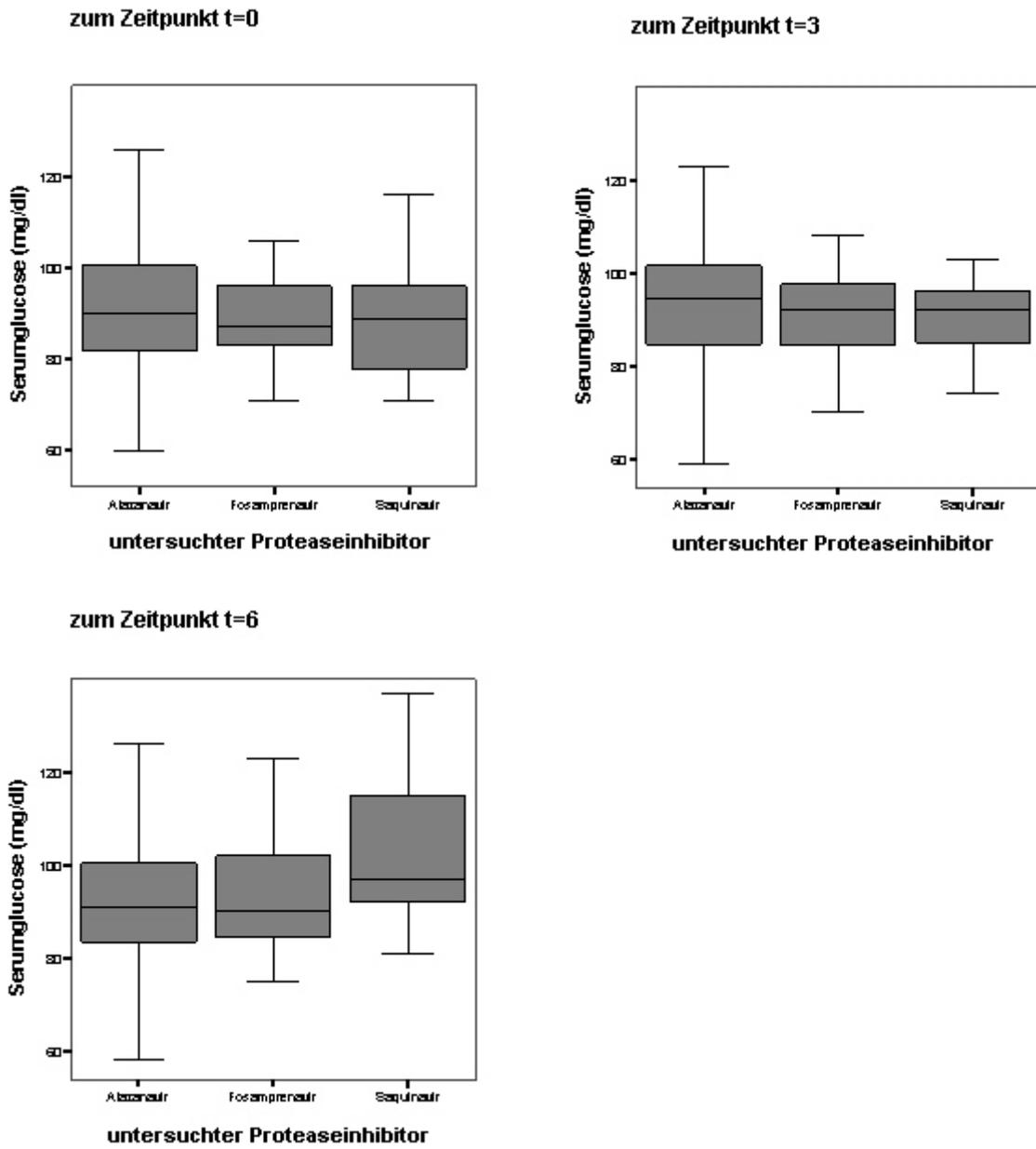
#### 3.5.1 Zeitlicher Verlauf

Der Median der Serumglucose lag zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns in allen Proteaseinhibitorgruppen zwischen 87 mg/dl und 90 mg/dl. Die Mehrheit der Patienten in allen Therapiekollektiven wiesen Serumglucosewerte unterhalb von 110 mg/dl (bei venöser Blutabnahme) auf und lag somit im Bereich einer normalen Glucosetoleranz [124-126].

Nach 6 Monaten lag der Median der Serumglucose im Atazanavir-Kollektiv um 1 mg/dl höher als der Ausgangswert bei 91 mg/dl. In der mit Fosamprenavir therapierten Gruppe lag der Median um 3 mg/dl höher bei 90 mg/dl, in der mit Saquinavir therapierten Gruppe um 8 mg/dl höher bei 97 mg/dl. Die Mehrheit der Patienten wies weiterhin eine normale Glucosetoleranz auf. Dies änderte sich im weiteren zeitlichen Verlauf bis 24 Monate nach Untersuchungsbeginn nicht.

# Ergebnisse

Abbildung 9: Serumglucose (mg/dl) zu den Zeitpunkten t=0, t=3 und t=6



## Ergebnisse

Tabelle 26: Zeitlicher Verlauf der Serumglucose (mg/dl)

Zeitpunkt (Monate) nach Therapiebeginn mit	0	3	6	12	24
<b>ATV/r</b>					
Patientenzahl N	84	84	84	76	65
Minimum	60	59	58	63	76
25%-Quartil	82	84	83	84	85
<b>Median</b>	<b>90</b>	<b>95</b>	<b>91</b>	<b>91</b>	<b>92</b>
75%-Quartil	101	102	101	103	104
Maximum	163	180	164	142	151
<b>FPV/r</b>					
Patientenzahl N	23	23	23	22	9
Minimum	71	70	75	63	76
25%-Quartil	83	84	83	80	78
<b>Median</b>	<b>87</b>	<b>92</b>	<b>90</b>	<b>93</b>	<b>83</b>
75%-Quartil	97	98	103	101	93
Maximum	261	194	148	142	99
<b>SQV/r</b>					
Patientenzahl N	17	17	17	16	11
Minimum	71	60	81	70	71
25%-Quartil	78	82	89	82	85
<b>Median</b>	<b>89</b>	<b>92</b>	<b>97</b>	<b>91</b>	<b>93</b>
75%-Quartil	99	98	118	104	104
Maximum	127	124	137	132	120

### 3.5.2 Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Beim statistischen Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen waren bei Untersuchungsbeginn und nach sechsmonatiger Therapie keine signifikanten Unterschiede bei den medianen Serumglucosewerten nachweisbar. Innerhalb der drei Therapiegruppen fanden im zeitlichen Verlauf zwischen t=0 und t=6 keine signifikanten Änderungen der Serumglucosewerte statt.

## Ergebnisse

Tabelle 27: Serumglucose zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Vergleichsgruppen	Mediane	p-Wert
<b>Kruskal-Wallis-H-Test</b>		
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=0	90 mg/dl vs. 87 mg/dl vs. 89 mg/dl	0,70
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=6	91 mg/dl vs. 90 mg/dl vs. 97 mg/dl	0,17
<b>Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben</b>		
ATV/r bei t=0 vs. t=6	90 mg/dl vs. 91 mg/dl	0,79
FPV/r bei t=0 vs. t=6	87 mg/dl vs. 90 mg/dl	0,13
SQV/r bei t=0 vs. t=6	89 mg/dl vs. 97 mg/dl	0,14

### 3.6 Kardiovaskuläres Risiko

#### 3.6.1 Zeitlicher Verlauf

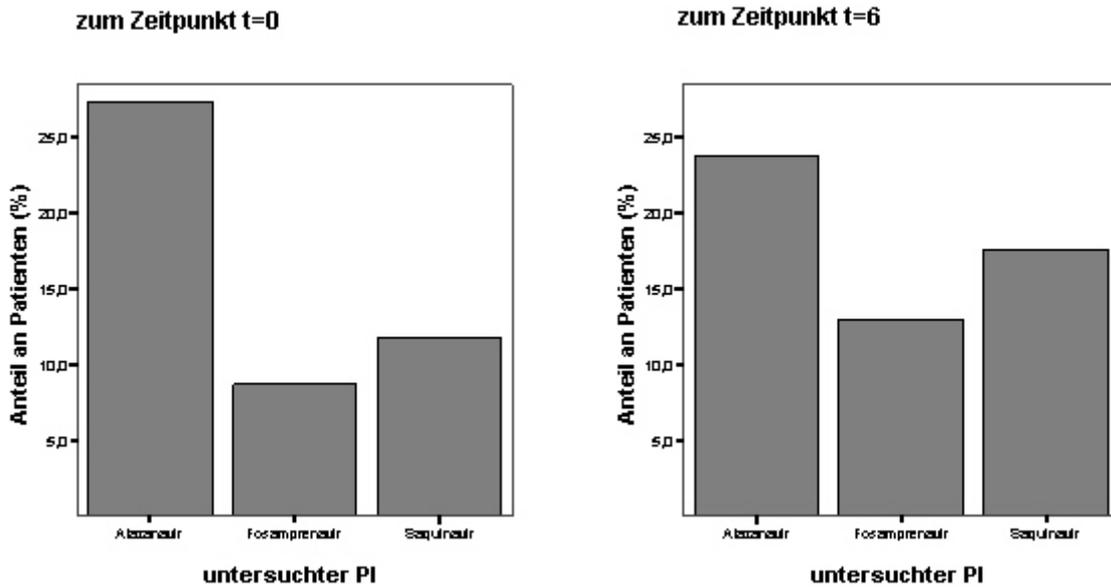
Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag der Anteil an Patienten mit einem durch den HeartScore-Algorithmus ermittelten hohen kardiovaskulären Risiko, d.h. einem 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis oberhalb von oder gleich 5%, im Atazanavir-Kollektiv bei 27%. In den mit Fosamprenavir bzw. Saquinavir behandelten Gruppen betrug der Anteil 9% bzw. 12%.

Tabelle 28: Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, d.h. mit Score-Wert  $\geq 5\%$  (%) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6

Therapie mit Proteaseinhibitor		ATV/r	FPV/r	SQV/r
Patientenzahl N		84	23	17
<b>Zeitpunkt t=0, Therapiebeginn</b>	n (%)	23 (27)	2 (9)	2 (12)
<b>Zeitpunkt t=6 Monate nach Therapiebeginn</b>	n (%)	20 (24)	3 (13)	3 (18)

Nach sechsmonatiger Therapie mit dem Proteaseinhibitor lag der Anteil bei den Patienten, die Atazanavir einnahmen, um 3% niedriger bei 24%. In den mit Fosamprenavir bzw. Saquinavir therapierten Kollektiven lag der Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu diesem Zeitpunkt um 4% höher bei 13% bzw. um 6% höher bei 18%.

Abbildung 10: Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (%) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6



### 3.6.2 Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Der statistische Vergleich konnte für den Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns sowie 6 Monate nach Therapiebeginn keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen bezüglich des Anteils an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko nachweisen. Bei Untersuchungsbeginn wurde das Signifikanzlevel (0,05) mit einem p-Wert von 0,088 knapp nicht erreicht.

Tabelle 29: Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (%) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Vergleichsgruppen	Anteile	p-Wert
<b>Chi<sup>2</sup>-Test</b>		
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=0	27% vs. 9% vs. 12%	0,088
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=6	24% vs. 13% vs. 18%	0,50
<b>McNemar-Test</b>		
ATV/r bei t=6 vs. t=0	27% vs. 24%	0,18
FPV/r bei t=6 vs. t=0	9% vs. 13%	0,31
SQV/r bei t=6 vs. t=0	12% vs. 18%	0,56

Innerhalb der Vergleichsgruppen war im zeitlichen Verlauf bis 6 Monate nach Therapiebeginn keine signifikante Änderung des Anteils an kardiovaskulären Hochrisikopatienten nachweisbar.

### 3.7 Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie

#### 3.7.1 Verlauf der HI-Viruslast

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns der verschiedenen Proteaseinhibitor-haltigen Regimes lag bei 38% der Patienten im Fosamprenavir- und Saquinavir-Kollektiv bis 47% der Patienten im Atazanavir-Kollektiv die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien pro ml Plasma.

Tabelle 30: Zeitlicher Verlauf der HI-Viruslast (Kopien/ml Plasma)

Zeitpunkt (Monate) nach Therapiebeginn mit		0	3	6	12	24
<b>ATV/r</b>						
Messwerte	n	79	84	84	75	65
Viruslast (Kopien/ml Plasma <sup>a</sup> )	Median (IQR)	76 (50; 12604)	50 (50; 102)	50 (50; 50)	50 (50; 50)	50 (50; 50)
<b>Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze</b>	<b>n (%)</b>	<b>37 (47)</b>	<b>55 (66)</b>	<b>70 (83)</b>	<b>62 (83)</b>	<b>59 (91)</b>
<b>FPV/r</b>						
Messwerte	n	21	23	23	22	10
Viruslast (Kopien/ml Plasma)	Median (IQR)	9550 (50; 64583)	50 (50; 68)	50 (50; 50)	50 (50; 50)	50 (50; 50)
<b>Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze</b>	<b>n (%)</b>	<b>8 (38)</b>	<b>10 (65)</b>	<b>18 (78)</b>	<b>20 (91)</b>	<b>9 (90)</b>
<b>SQV/r</b>						
Messwerte	n	16	16	17	16	10
Viruslast (Kopien/ml Plasma)	Median (IQR)	898 (50; 44015)	50 (50; 215)	50 (50; 91)	50 (50; 50)	50 (50; 50)
<b>Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze</b>	<b>n (%)</b>	<b>6 (38)</b>	<b>11 (69)</b>	<b>12 (71)</b>	<b>15 (94)</b>	<b>10 (100)</b>

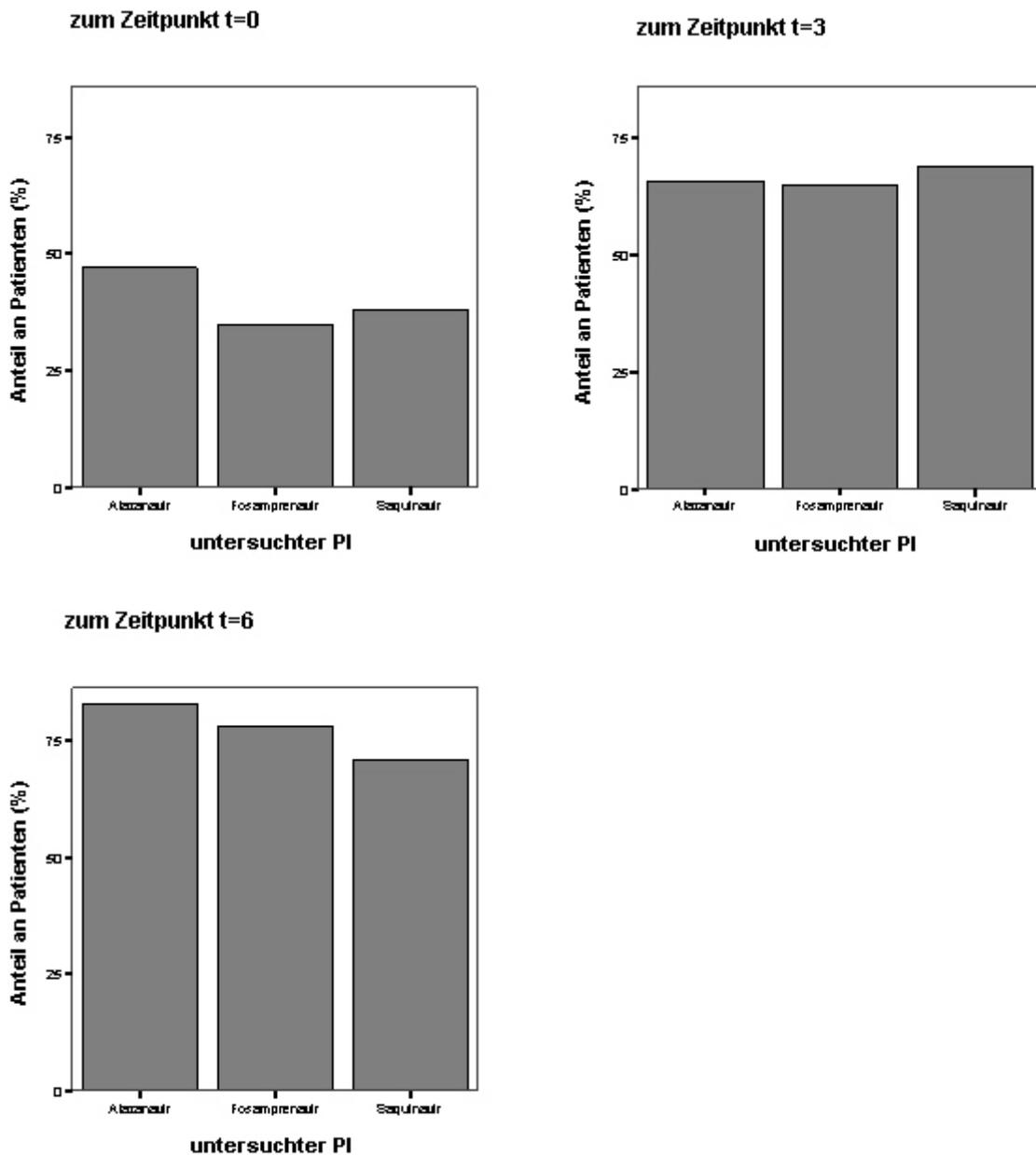
<sup>a</sup>: Nachweisgrenze der HI-Viruslast im Plasma: 50 Kopien/ml

Nach 6 Monaten der Therapie mit einem der Proteaseinhibitoren stieg der Anteil an Patienten mit nicht nachweisbarer HI-Viruslast in allen Therapiegruppen auf 71% im Saquinavir-Kollektiv bis 83% im Atazanavir-Kollektiv an. Bei den Patienten, die 24 Monate nach Therapiebeginn weiterhin den jeweiligen Proteaseinhibitor einnahmen, wurde bei einem Anteil von 90% der Patienten im Fosamprenavir-

## Ergebnisse

Kollektiv bis 100% im Saquinavir-Kollektiv eine HI-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze erreicht.

Abbildung 11: Anteil an Patienten mit nicht-nachweisbarer HI-Viruslast<sup>a</sup> (%) zu den Zeitpunkten t=0, t=3 und t=6



<sup>a</sup>: Nachweisgrenze der HI-Viruslast im Plasma: 50 Kopien/ml

Weder zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns noch nach sechsmonatiger Einnahme eines der drei Proteaseinhibitoren bestand hinsichtlich der Virussuppression ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen. In den Patientengruppen, die mit Atazanavir und Fosamprenavir therapiert wurden, stieg der Anteil an Patienten mit nicht-nachweisbarer Viruslast im Verlauf der ersten

6 Monate signifikant an. Im Saquinavir-Kollektiv war die beobachtete Zunahme des Anteils an Patienten, deren Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze lag, knapp nicht signifikant.

Tabelle 31: Anteil an Patienten mit nicht-nachweisbarer HI-Viruslast<sup>a</sup> zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Vergleichsgruppen	Anteile	p-Wert
<b>Chi<sup>2</sup>-Test</b>		
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=0	47% vs. 38% vs. 38%	0,63
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=6	83% vs. 78% vs. 71%	0,46
<b>McNemar-Test</b>		
ATV/r bei t=0 vs. t=6	47% vs. 83%	< 0,001
FPV/r bei t=0 vs. t=6	38% vs. 78%	0,002
SQV/r bei t=0 vs. t=6	38% vs. 71%	0,07

<sup>a</sup>: Nachweisgrenze der HI-Viruslast im Plasma: 50 Kopien/ml

### 3.7.2 Verlauf des Immunstatus

Bei Therapiebeginn lag die mediane CD4-Zellzahl pro  $\mu$ l Vollblut in den verschiedenen Proteaseinhibitor-Kollektiven zwischen 262 Zellen/ $\mu$ l in der mit Saquinavir therapierten Patientengruppe und 343 Zellen/ $\mu$ l in der Gruppe, die Atazanavir einnahm. Nach sechsmonatiger Therapie hatten die Patienten im Median eine CD4-Zellzahl zwischen 292 Zellen/ $\mu$ l im Saquinavir-Kollektiv und 400 Zellen/ $\mu$ l im Fosamprenavir-Kollektiv.

Der Anteil an Patienten, deren CD4-Zellzahl oberhalb von 200 Zellen/ $\mu$ l lag, betrug bei Therapiebeginn 59% im Saquinavir-Kollektiv bis 80% im Atazanavir-Kollektiv. Nach sechsmonatiger Einnahme eines der Proteaseinhibitoren lag der Anteil in allen Vergleichskollektiven oberhalb von 75%. Nach 24 Therapiemonaten lag bei den Patienten, die weiterhin einen der Proteaseinhibitoren einnahmen, die CD4-Zellzahl in allen Therapiegruppen bei einem Anteil von über 90% oberhalb von 200 Zellen/ $\mu$ l Vollblut.

## Ergebnisse

Tabelle 32: Zeitlicher Verlauf der CD4-Zellzahl (Zellen/ $\mu$ l Vollblut)

Zeitpunkt (Monate) nach Therapiebeginn mit		0	3	6	12	24
<b>ATV/r</b>						
Messwerte	n	80	82	83	75	65
CD4-Zellen (Zellen/ $\mu$ l Vollblut)	Median (IQR)	343 (221; 496)	385 (232; 530)	371 (244; 600)	420 (264; 625)	483 (318; 645)
<b>CD4-Zellen oberhalb von 200/<math>\mu</math>l Vollblut</b>	<b>n (%)</b>	<b>64 (80)</b>	<b>67 (82)</b>	<b>68 (82)</b>	<b>67 (89)</b>	<b>60 (92)</b>
<b>FPV/r</b>						
Messwerte	n	21	23	23	21	10
CD4-Zellen (Zellen/ $\mu$ l Vollblut)	Median (IQR)	320 (138; 595)	323 (181; 540)	400 (240; 607)	431 (245; 603)	559 (303; 632)
<b>CD4-Zellen oberhalb von 200/<math>\mu</math>l Vollblut</b>	<b>n (%)</b>	<b>15 (71)</b>	<b>16 (70)</b>	<b>18 (78)</b>	<b>17 (81)</b>	<b>9 (90)</b>
<b>SQV/r</b>						
Messwerte	n	17	15	17	16	10
CD4-Zellen (Zellen/ $\mu$ l Vollblut)	Median (IQR)	262 (81; 551)	270 (193; 515)	292 (202; 660)	316 (200; 555)	306 (241; 488)
<b>CD4-Zellen oberhalb von 200/<math>\mu</math>l Vollblut</b>	<b>n (%)</b>	<b>10 (59)</b>	<b>10 (67)</b>	<b>13 (76)</b>	<b>12 (75)</b>	<b>9 (90)</b>

Hinsichtlich des Anteils an Patienten, deren CD4-Zellzahl oberhalb von 200 Zellen/ $\mu$ l Vollblut lag, waren für die Zeitpunkte t=0 und t=6 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiegruppen nachweisbar. Es wurden auch keine signifikanten Änderungen im Verlauf der ersten 6 Monate der Einnahme des jeweiligen Proteaseinhibitors innerhalb der Vergleichsgruppen beobachtet.

Tabelle 33: Anteil an Patienten mit CD4-Zellzahl oberhalb von 200/ $\mu$ l Vollblut zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen

Vergleichsgruppen	Anteile	p-Wert
<b>Chi<sup>2</sup>-Test</b>		
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=0	80% vs. 71% vs. 59%	0,26
ATV/r vs. FPV/r vs. SQV/r bei t=6	82% vs. 78% vs. 76%	0,90
<b>McNemar-Test</b>		
ATV/r bei t=0 vs. t=6	80% vs. 82%	0,34
FPV/r bei t=0 vs. t=6	71% vs. 78%	0,25
SQV/r bei t=0 vs. t=6	59% vs. 76%	0,25

### **3.8 Determinanten des Gesamtserumcholesterins zum Zeitpunkt t=6**

#### **3.8.1 Bivariate Analysen verschiedener Einflussfaktoren**

Zur Identifikation des Einflusses verschiedener Parameter auf das Serumcholesterin 6 Monate nach Therapiebeginn mit einem der untersuchten Proteaseinhibitoren wurden bivariate Analysen durchgeführt.

Der Wert des Serumcholesterins bei Untersuchungsbeginn war ein starker Prädiktor für das Serumcholesterin zum Zeitpunkt t=6, ebenso der Serumtriglyceridwert bei Untersuchungsbeginn. Der Wert der Serumglucose zum Zeitpunkt t=0 korrelierte dagegen nicht mit dem Serumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6.

Mit zunehmendem Alter sowie mit höherem Body-Mass-Index war eine Tendenz zu höheren Serumcholesterinwerten 6 Monate nach Therapiebeginn mit dem Proteaseinhibitor assoziiert. Die Dauer der HIV-Infektion und die kumulative Dauer der bisherigen HAART-Einnahme hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Serumcholesterin zum Zeitpunkt t=6. Bei der Darstellung in Streudiagrammen (nicht abgebildet) zeigten die genannten untersuchten metrischen Variablen einen annähernd linearen Zusammenhang mit dem Serumcholesterinwert 6 Monate nach Untersuchungsbeginn.

## Ergebnisse

Tabelle 34: Korrelation verschiedener metrischer Variablen mit dem Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6

Einflussgröße	Korrelationskoeffizient <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Serumcholesterin zum Zeitpunkt t=0	0,64	< 0,001
Serumtriglyceride zum Zeitpunkt t=0	0,40	< 0,001
Serumglucose zum Zeitpunkt t=0	0,03	0,75
BMI zum Zeitpunkt t=0	0,24	0,008
Alter zum Zeitpunkt t=0	0,29	0,001
Dauer der HIV-Infektion	0,09	0,30
kumulative Dauer der HAART	0,16	0,068

<sup>a</sup>: Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

<sup>b</sup>: Signifikanz der Korrelation

Der Einfluss des während des Untersuchungszeitraums eingenommenen Proteaseinhibitors auf den Serumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6 war mit einem p-Wert von 0,055 knapp nicht signifikant.

Das Geschlecht übte im untersuchten Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf den Wert des Serumcholesterins 6 Monate nach Therapiebeginn aus. Sowohl zwischen den unterschiedlichen ethnischen Gruppen als auch zwischen den Risikogruppen bestanden beim globalen Vergleich signifikante Unterschiede. Bei einer Subgruppen-Analyse der verschiedenen ethnischen Zugehörigkeiten zeigten sich signifikant niedrigere Serumcholesterinwerte zum Zeitpunkt t=6 bei den asiatischen Patienten im Vergleich zum restlichen Untersuchungskollektiv. Beim Vergleich der einzelnen Risikogruppen gegeneinander war (bei Anpassung des Signifikanzniveaus an die multiple Testung) nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Männern, die Sex mit Männern haben, und den Konsumenten von i.v.-Drogen nachweisbar.

Ein hohes kardiovaskuläres Risiko, entsprechend einem Score-Wert (in dessen Berechnung der Serumcholesterinwert eingeht) oberhalb von oder gleich 5% zum Zeitpunkt t=0 war mit höheren Serumcholesterinwerten zum Zeitpunkt t=6 assoziiert, nicht jedoch bereits bestehende kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Raucher und Patienten, bei denen eine arterielle Hypertonie diagnostiziert worden war, hatten höhere Serumcholesterinwerte als die jeweiligen Vergleichsgruppen. Die Diagnose eines Diabetes mellitus zeigte keinen signifikanten Einfluss. Patienten, die während des Untersuchungszeitraums einen Lipidsenker einnahmen, hatten signifikant höhere 6-Monats-Werte des Serumcholesterins als Patienten ohne lipidsenkende Medikation.

## Ergebnisse

Patienten mit unterschiedlicher Progression der HIV-Infektion und vollständiger oder nicht erreichter Virussuppression zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Serumcholesterins 6 Monate nach Therapiebeginn mit einem der Proteaseinhibitoren. Ein guter Immunstatus mit einer CD4-Zellzahl oberhalb von 200 Zellen/ $\mu$ l Vollblut zum Zeitpunkt der Bestimmung des Messwerts war mit höheren Serumcholesterinwerten assoziiert.

Tabelle 35: Einfluss verschiedener kategorialer Variablen auf den Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6

Einflussgröße	Merkmalsausprägungen	Patientenzahl	Median (IQR) des Serumcholesterins bei t=6	p-Wert <sup>a</sup>
<b>eingenommener PI</b>	<b>ATV/r</b>	<b>84</b>	<b>186 (157; 228)</b>	<b>0,055</b>
	<b>FPV/r</b>	<b>23</b>	<b>204 (177; 284)</b>	
	<b>SQV/r</b>	<b>17</b>	<b>209 (164; 278)</b>	
Geschlecht	männlich	94	204 (169; 246)	0,21
	weiblich	30	177 (156; 243)	
Ethnische Zugehörigkeit	weiße Patienten	101	203 (168; 251)	0,01
	schwarze Patienten	15	187 (167; 236)	
	asiatische Patienten	8	152 (136; 172)	
Risikogruppe	MSM	67	205 (170; 251)	0,03
	heterosexuelle Kontakte	23	197 (163; 278)	
	Herkunft aus Endemiegebiet	19	176 (151; 224)	
	i.v.-Drogenkonsum	10	153 (124; 201)	
	Sonstige/unbekannt	5	178 (157; 263)	
Rauchverhalten bei t=0	Raucher	54	187 (149; 217)	0,012
	Nichtraucher	70	205 (173; 270)	
Diabetes mellitus	ja	8	213 (177; 230)	0,47
	nein	116	199 (158; 247)	
arterielle Hypertonie	ja	49	208 (178; 257)	0,022
	nein	75	189 (151; 231)	
kardiovaskuläre Vorerkrankungen	ja	8	191 (123; 266)	0,49
	nein	116	199 (164; 244)	
hohes kardiovaskuläres Risiko bei t=0 (SCORE $\geq$ 5%)	ja	27	216 (185; 257)	0,019
	nein	97	189 (155; 239)	
Therapie mit Lipidsenkern im Untersuchungszeitraum	ja	9	277 (193; 301)	0,026
	nein	115	197 (160; 236)	

<sup>a</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test bei Variablen mit mehr als 2 Merkmalsausprägungen; Mann-Whitney-U-Test bei Variablen mit zweifacher Merkmalsausprägung

## Ergebnisse

Fortsetzung der Tabelle 35

Einflussgröße	Merkmalsausprägungen	Patientenzahl	Median (IQR) des Serumcholesterins bei t=6	p-Wert <sup>a</sup>
CDC-Stadium	A	21	189 (146; 244)	0,6
	B	52	197 (152; 257)	
	C	51	203 (176; 231)	
Nadir der CD4-Zellzahl/ $\mu$ l Vollblut	oberhalb von 500/ $\mu$ l	0	-	0,7
	200-500/ $\mu$ l	33	195 (162; 254)	
CD4-Zellzahl oberhalb von 200/ $\mu$ l bei t=6	unterhalb von 200/ $\mu$ l	91	200 (161; 236)	0,008
	ja	99	204 (170; 250)	
Viruslast nicht nachweisbar bei t=6	nein	25	169 (144; 206)	0,16
	ja	100	202 (168; 247)	
Vorige Einnahme einer HAART	nein	24	185 (146; 234)	0,27
	ja	115	170 (156; 213)	
Vorige Einnahme eines PI	nein	9	201 (161; 247)	0,11
	ja	84	177 (151; 231)	
Umstellung von einem PI	nein	40	204 (170; 248)	0,015
	ja	61	208 (177; 254)	
Einnahme eines NNRTI im Untersuchungszeitraum	nein	63	179 (146; 231)	0,049
	ja	16	240 (182; 288)	
Einnahme von Didanosin oder Stavudin im Untersuchungszeitraum	nein	108	195 (160; 233)	0,82
	ja	32	202 (162; 243)	
Einnahme von Efavirenz im Untersuchungszeitraum	nein	92	197 (162; 244)	0,012
	ja	12	277 (160; 231)	
	nein	112	195 (204; 288)	

<sup>a</sup>: Kruskal-Wallis-H-Test bei Variablen mit mehr als 2 Merkmalsausprägungen; Mann-Whitney-U-Test bei Variablen mit zweifacher Merkmalsausprägung

Bezüglich der früheren HAART zeigte die unmittelbar vor dem Untersuchungsbeginn liegende Einnahme eines (jeweils anderen) Proteaseinhibitors einen Einfluss auf das Serumcholesterin 6 Monate nach der Umstellung auf einen der untersuchten Proteaseinhibitoren. Während des Untersuchungszeitraums war die Einnahme eines Therapieregimes, das neben dem Proteaseinhibitor einen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor enthielt, mit höheren Serumcholesterinwerten assoziiert. Die Untersuchung verschiedener metabolisch ungünstiger nukleosidischer und nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren ergab für die Einnahme von Efavirenz eine Assoziation mit höheren Serumcholesterinwerten.

## Ergebnisse

Tabelle 36: Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit und der Risikogruppe auf den Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6, Subgruppen-Analysen

Einflussgröße	Subgruppen	p-Wert <sup>a</sup>
ethnische Zugehörigkeit	weiße vs. schwarze Patienten	0,58
	weiße vs. asiatische Patienten	0,003
	schwarze vs. asiatische Patienten	0,017
Risikogruppe	MSM vs. heterosexuelle Kontakte	0,91
	MSM vs. Herkunft aus Endemiegebiet	0,06
	MSM vs. i.v.-Drogenkonsum	0,005
	MSM vs. sonstige/unbekannt	0,7
	heterosexuelle Kontakte vs. Herkunft aus Endemiegebiet	0,1
	heterosexuelle Kontakte vs. i.v.-Drogenkonsum	0,02
	heterosexuelle Kontakte vs. sonstige/unbekannt	0,7
	Herkunft aus Endemiegebiet vs. i.v.-Drogenkonsum	0,2
	Herkunft aus Endemiegebiet vs. sonstige	0,6
	i.v.-Drogenkonsum vs. sonstige/unbekannt	0,3

<sup>a</sup>: Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich von jeweils zwei der Subgruppen

### 3.8.2 Multivariate lineare Regressionsrechnung

#### 3.8.2.1 Erstellung des Regressionsmodells

Die Konstruktion des multivariaten linearen Regressionsmodells für das Serumcholesterin 6 Monate nach Beginn der Therapie mit einem der untersuchten Proteaseinhibitoren als abhängige Variable wurde ausgehend von einem Basismodell schrittweise durchgeführt wie im Methodenteil (siehe Seite 34 ff.) beschrieben. Bei einer Probandenzahl von 124 Patienten wurde, um eine optimale Aussagekraft des Regressionsmodells zu erreichen, eine Anzahl von maximal 11 Variablen (Wurzel aus der Probandenzahl) in der endgültigen Regressionsgleichung zugelassen. Durch Einbeziehung des Ausgangswerts des Serumcholesterins in die Regressionsgleichung, die nur PI-1 und PI-2 enthielt (hier nicht dargestellt), wurden die Koeffizienten der Ersatzvariablen der Proteaseinhibitoren relevant beeinflusst. Das Basismodell enthielt neben einer Konstanten die Ersatzvariablen der Proteaseinhibitoren PI-1 und PI-2 sowie den Ausgangswert des Serumcholesterins.

Sowohl die Proteaseinhibitor-Variablen als auch der Serumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=0 beeinflussten das Serumcholesterin zum Zeitpunkt t=6 signifikant. Das

## Ergebnisse

Bestimmtheitsmaß dieses ersten Modells lag bei 0,42; der Wert des Serumcholesterins 6 Monate nach Beginn der Therapie mit einem der Proteaseinhibitoren war zu einem Anteil von 42% durch die im Modell berücksichtigten Einflüsse verursacht.

Tabelle 37: Basismodell der linearen Regression für den Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6 als abhängige Variable

Parameter	Koeffizient	p-Wert <sup>a</sup>	VIF <sup>b</sup>	R <sup>2c</sup>
<b>Konstante</b>	92,5	< 0,001	-	
<b>PI-1<sup>d</sup></b>	49,3	0,015	1,04	
<b>PI-2<sup>e</sup></b>	30,7	0,017	1,05	
<b>Serumcholesterin zum Zeitpunkt t=0</b>	0,5	< 0,001	1,02	
				0,42

<sup>a</sup>: Signifikanz des Einflusses des Parameters auf die abhängige Variable

<sup>b</sup>: Variance-Inflation-Faktor (zur Beurteilung der Kollinearität)

<sup>c</sup>: Bestimmtheitsmaß des Regressionsmodells

<sup>d</sup>: Ersatzvariable 1 für den eingenommenen Proteaseinhibitor: Atazanavir und Saquinavir entsprechen dem Wert 0, Fosamprenavir entspricht dem Wert 1

<sup>e</sup>: Ersatzvariable 2 für den eingenommenen Proteaseinhibitor: Atazanavir und Fosamprenavir entsprechen dem Wert 0, Saquinavir entspricht dem Wert 1

Ausgehend vom Basismodell wurden schrittweise nacheinander alle Variablen aus den bivariaten Analysen in das Modell eingerechnet. Nur der Parameter BMI zum Zeitpunkt t=0 zeigte bei Einbeziehung in das Basismodell einen signifikanten Einfluss auf den Serumcholesterinwert bei t=6 und eine relevante Beeinflussung der Wirkung des eingenommenen Proteaseinhibitors auf das Serumcholesterin. Alle anderen Variablen hatten keine signifikante Wirkung auf das Serumcholesterin oder veränderten die Koeffizienten, mit denen PI-1 und PI-2 in das Modell gingen, nicht in relevantem Ausmaß.

In die endgültige Regressionsrechnung wurden somit neben dem eingenommenen Proteaseinhibitor - als dem in der vorliegenden Untersuchung hauptsächlich interessierenden Prädiktor des Serumcholesterins – als weitere Variablen der Ausgangswert des Serumcholesterins und der BMI zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns einbezogen. Das Bestimmtheitsmaß des Modells lag bei 0,46. Durch die einbezogenen Parameter wurde der Serumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6 also zu einem Anteil von 46% bestimmt. Der Variance-Inflation-Faktor lag für alle Variablen unterhalb von 1,5. Kollineare Beziehungen konnten somit ausgeschlossen werden.

## Ergebnisse

Tabelle 38: Endgültiges Modell der linearen Regression für den Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6 als abhängige Variable

Parameter	Koeffizient	p-Wert <sup>a</sup>	VIF <sup>b</sup>	R <sup>2c</sup>
<b>Konstante</b>	19,2	0,5	-	
<b>PI-1</b>	49,3	0,009	1,04	
<b>PI-2</b>	39,2	0,002	1,11	
<b>Serumcholesterin zum Zeitpunkt t=0</b>	0,5	< 0,001	1,04	
<b>BMI zum Zeitpunkt t=0</b>	3,3	0,005	1,09	
				0,46

<sup>a</sup>: Signifikanz des Einflusses des Parameters auf die abhängige Variable

<sup>b</sup>: Variance-Inflation-Faktor (zur Beurteilung der Kollinearität)

<sup>c</sup>: Bestimmtheitsmaß des Regressionsmodells

Bei Patienten, die Atazanavir einnahmen, entfielen bei der Abschätzung des Serumcholesterinwerts 6 Monate nach Therapiebeginn die Variablen PI-1 und PI-2 aus dem Modell, da für diesen Proteaseinhibitor beide Variablen den Wert 0 annahmen. Der positive Wert der Koeffizienten für die Variablen PI-1 und PI-2 bedeutete, dass die Einnahme von Fosamprenavir (PI-1 geht in das Modell ein) oder Saquinavir (PI-2 geht in das Modell ein) mit höheren Werten des Serumcholesterins assoziiert war als die Therapie mit Atazanavir, wobei die Einnahme von Fosamprenavir die im Vergleich höchsten Serumcholesterinwerte erwarten ließ.

### 3.8.2.2 Einbeziehung von Interaktionen in das Regressionsmodell

Bei vier in das Modell eingeschlossenen Variablen waren insgesamt sechs Produktterme aus jeweils zwei unterschiedlichen Variablen möglich. Der Produktterm PI-1×PI-2 wurde nicht in das Modell einbezogen, da dieses Produkt in jedem Fall 0 wird. Von den verbleibenden fünf möglichen Interaktionstermen zeigte nur das Produkt PI1×BMI einen signifikanten Einfluss auf den Serumcholesterinwert 6 Monate nach Beginn der Einnahme eines der Proteaseinhibitoren.

## Ergebnisse

Tabelle 39: Modell der linearen Regression für den Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6 als abhängige Variable, Einbeziehung von Interaktionen

Parameter	Koeffizient	p-Wert <sup>a</sup>	VIF <sup>b</sup>	R <sup>2c</sup>
<b>Konstante</b>	59,9	0,071	-	
<b>PI-1</b>	-83,8	0,15	30,83	
<b>PI-2</b>	34,5	0,007	1,14	
<b>Serumcholesterin zum Zeitpunkt t=0</b>	0,5	< 0,001	1,04	
<b>BMI zum Zeitpunkt t=0</b>	1,5	0,26	1,59	
<b>PI-1×BMI zum Zeitpunkt t=0</b>	5,6	0,021	31,21	
				0,49

<sup>a</sup>: Signifikanz des Einflusses des Parameters auf die abhängige Variable

<sup>b</sup>: Variance-Inflation-Faktor (zur Beurteilung der Kollinearität)

<sup>c</sup>: Bestimmtheitsmaß des Regressionsmodells

Diese Interaktion bedeutet, dass der Einfluss der Einnahme von Fosamprenavir auf den Wert des Serumcholesterins vom BMI des Patienten abhängig war. Um diesen Zusammenhang anschaulicher darzustellen, wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt – in Patienten mit einem BMI oberhalb von oder gleich dem Median des BMI im Gesamtkollektiv von 23,5 kg/m<sup>2</sup> (kodiert als BMIhoch=1) und in Patienten mit einem BMI unterhalb von 23,5 kg/m<sup>2</sup> (kodiert als BMIhoch=0).

Tabelle 40: Einfluss des BMI auf die Wirkung der Einnahme von FPV/r auf den Serumcholesterinwert im Modell der linearen Regression

Parameter	Koeffizient	p-Wert <sup>a</sup>
<b>PI-1 (BMIhoch=1)</b>	58,1	<0,001
<b>PI-1 (BMIhoch=0)</b>	36,6	0,023
<b>PI-2</b>	36,6	0,004
<b>Serumcholesterin zum Zeitpunkt t=0</b>	0,5	<0,001
<b>BMI zum Zeitpunkt t=0</b>	15,0	0,13

<sup>a</sup>: Signifikanz des Einflusses des Parameters auf die abhängige Variable

Wurde das Regressionsmodell an diese beiden Gruppen angepasst, betrug der Gesamteffekt von PI-1 (PI-1 und PI-1×BMIhoch) für die Patienten mit hohem BMI 58,1. Für Patienten mit niedrigem BMI (in diesem Fall wird der zweite Term gleich 0) nahm der Koeffizient von PI-1 den Wert 36,6 an. Unter einer Therapie mit Fosamprenavir bei Patienten mit höherem BMI stieg also das Serumcholesterin in stärkerem Ausmaß an als bei Patienten mit niedrigerem BMI. Bei Patienten mit niedrigem BMI lag der Einfluss von Fosamprenavir auf das Serumcholesterin im Vergleich zur Einnahme von Atazanavir in der gleichen Größenordnung wie der Einfluss von Saquinavir.

## **4 Diskussion**

Infolge der guten Wirksamkeit der modernen HAART hat sich die Lebenserwartung von HIV-Patienten im Lauf der letzten Jahre der der Gesamtbevölkerung angenähert. Morbidität und Mortalität durch nicht-infektionsbedingte Erkrankungen, unter anderem des kardiovaskulären Systems, nehmen in diesem Kollektiv an Relevanz zu. HIV-Patienten sind in der Regel lebenslang auf eine antiretrovirale Therapie angewiesen. Die Auswahl einer metabolisch günstigen HAART ist von großer Wichtigkeit, um eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei HIV-Patienten erreichen zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurden drei in der modernen HIV-Therapie eingesetzte Proteaseinhibitoren, für die ein positives Stoffwechselprofil diskutiert wird, hinsichtlich ihrer metabolischen Nebenwirkungen, insbesondere ihrer Auswirkungen auf das Serumcholesterin, in einem „realen“ Patientenkollektiv direkt miteinander verglichen. Ziel der retrospektiven Untersuchung einer Kohorte HIV-infizierter Patienten war die deskriptive Darstellung der Entwicklung verschiedener Stoffwechselfparameter im Verlauf der Therapie mit einem antiretroviralen Regime, das Atazanavir, Fosamprenavir oder Saquinavir in geboosterter Form enthielt, über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten. Weiterhin wurden Unterschiede in der Entwicklung des Serumcholesterins und des kardiovaskulären Risikos zwischen den Behandlungsgruppen 6 Monate nach Beginn der Therapie mit einem der Proteaseinhibitoren untersucht.

### ***4.1 Beeinflussung des Serumcholesterins durch die Proteaseinhibitoren***

Beim Vergleich der Entwicklung der Serumcholesterinwerte unter der Therapie mit den verschiedenen Proteaseinhibitoren zeigte sich ein Vorteil bei der Einnahme von Atazanavir im Vergleich zu Fosamprenavir und Saquinavir. Obwohl das Gesamtserumcholesterinprofil bei Untersuchungsbeginn in der Patientengruppe, die eine Therapie mit Atazanavir begann, im Vergleich zu den beiden anderen Therapiegruppen am ungünstigsten war, wiesen diese Patienten nach 6-monatiger Therapie die günstigsten Serumcholesterinwerte auf.

Auch wenn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand, lag zum Zeitpunkt des Therapiebeginns das mediane Gesamtserumcholesterin im Atazanavir-Kollektiv mit 204 mg/dl klinisch relevant um mehr als 20 mg/dl oberhalb des medianen Serumcholesterins der beiden anderen Therapiegruppen, das sich im Bereich zwischen 170 mg/dl und 180mg/dl bewegte. Durch eine Umstellung der HAART auf Atazanavir konnte in verschiedenen Studien von Wood et al., Mobius et al., Gatell et al. und Mallolas et al. eine Senkung der Serumcholesterinwerte erreicht werden [84, 100, 101, 133]. Vor dem Hintergrund dieses positiven Stoffwechselprofils wurde möglicherweise auch im hier untersuchten Kollektiv gerade bei Patienten mit hohen Cholesterinwerten eine Therapie mit Atazanavir begonnen, was den Trend hin zu höheren Ausgangswerten des Serumcholesterins in der Atazanavir-Gruppe erklären könnte.

Sechs Monate nach Therapiebeginn war der Median des absoluten Serumcholesterins in der Atazanavir-Gruppe signifikant ( $p=0,009$ ) um 18 mg/dl auf 186 mg/dl gesunken und lag damit unterhalb der medianen Serumcholesterinwerte in den beiden anderen Therapiegruppen. Im mit Fosamprenavir therapierten Kollektiv war der Median des Gesamtserumcholesterins mit 204 mg/dl signifikant höher als bei Untersuchungsbeginn. In der Saquinavir-Gruppe war der Median 6 Monate nach Therapiebeginn auf 209 mg/dl angestiegen, der Unterschied zum Ausgangswert erreichte, möglicherweise aufgrund der geringen Probandenzahl in dieser Gruppe, keine statistische Signifikanz. Beim Vergleich des Gesamtserumcholesterins zwischen den verschiedenen Therapiegruppen 6 Monate nach Untersuchungsbeginn wurde das Signifikanzniveau für den statistischen Nachweis eines Unterschieds zwischen den Therapiegruppen nur knapp verfehlt (Kruskal-Wallis-H-Test,  $p$ -Wert 0,055).

Der Wert des Serumcholesterins 6 Monate nach Therapiebeginn wird unter anderem durch den Ausgangswert mitbestimmt. Es ist zu erwarten, dass Patienten mit einem hohen Ausgangswert des Serumcholesterins auch zu späteren Zeitpunkten hohe Serumcholesterinwerte aufweisen. Andererseits wird bei hohen Werten eines Parameters im zeitlichen Verlauf häufig eine Annäherung an einen niedrigeren Durchschnittswert beobachtet (sogenannte Tendenz zur Mitte oder „Regression to the mean“). Das Atazanavir-Kollektiv mit dem höchsten medianen Ausgangswert des Serumcholesterins wies nach sechsmonatiger Therapie mit dem Proteaseinhibitor das niedrigste mediane Serumcholesterin auf. Aufgrund des hohen Ausgangswerts

wäre zum Zeitpunkt t=6 ein hoher Serumcholesterinwert zu erwarten gewesen, wenn auch aufgrund des Phänomens der Annäherung hoher Werte an einen Durchschnittswert ein Wert unterhalb des Ausgangswerts. Das Absinken des Medians des Serumcholesterins im Atazanavir-Kollektiv auf einen niedrigeren Wert als in den beiden anderen Therapiegruppen ist jedoch durch die Tendenz zur Mitte allein nicht erklärbar. Hier besteht ein echter Unterschied zwischen den verschiedenen Proteaseinhibitoren. Der Bias durch die tendentiell unterschiedlichen Ausgangswerte war möglicherweise der Grund, dass auf dem gewählten Signifikanzniveau ( $p=0,05$ ) zum Zeitpunkt t=6 kein signifikanter Unterschied des Serumcholesterins zwischen den Therapiegruppen nachgewiesen werden konnte.

Für diesen Erklärungsversuch spricht, dass beim Vergleich der relativen medianen Serumcholesterinänderung (Serumcholesterinwert 6 Monate nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert) ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Proteaseinhibitorgruppen nachgewiesen wurde (Kruskal-Wallis-H-Test, p-Wert 0,0002). Durch die Betrachtung der relativen Änderung der Serumcholesterinwerte wurde die Verzerrung durch ungleiche Ausgangswerte nivelliert. Es konnte gezeigt werden, dass sich nach sechsmonatiger Therapie mit Atazanavir die Serumcholesterinwerte im Vergleich zum mit Fosamprenavir oder Saquinavir therapierten Kollektiv signifikant erniedrigt hatten.

Im Behandlungsalltag ist nicht nur der absolute Serumcholesterinwert interessant, im Vordergrund steht beim Management des kardiovaskulären Risikos eines Patienten in der Regel das Erreichen eines als günstig angesehenen Grenzwerts. Beim Vergleich der Anteile an Patienten, die zum Zeitpunkt t=6 den von der European Society of Cardiology empfohlenen Zielwert des Gesamtserumcholesterins von 190 mg/dl erreichten, war ein deutlicher Trend hin zu einem Unterschied zwischen den Therapiegruppen zugunsten von Atazanavir erkennbar. Bei Untersuchungsbeginn bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen, wobei der Anteil an Patienten mit einem Serumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl im Atazanavir-Kollektiv mit ca. 40% jedoch tendentiell unterhalb des Anteils von ca. 60% in den anderen beiden Gruppen lag. Im Verlauf von 6 Monaten nach Therapiebeginn stieg der Anteil bei den Patienten, die Atazanavir einnahmen, signifikant auf ca. 50% an. Unter der Therapie mit Fosamprenavir und Saquinavir erreichten nach 6 Monaten nur noch 26% bzw. 35% der Patienten den Zielwert. Das Signifikanzlevel für den statistischen Nachweis eines Unterschieds zwischen den

Therapiegruppen zum Zeitpunkt  $t=6$  wurde, ähnlich wie schon beim statistischen Vergleich der absoluten Serumcholesterinwerte, nur knapp verfehlt (Chi<sup>2</sup>-Test, p-Wert von 0,055).

Insgesamt lieferten die verschiedenen Betrachtungsweisen (absolutes Serumcholesterin, relative Änderung des Serumcholesterins, Erreichen eines Serumcholesterinwerts unterhalb von 190 mg/dl) konsistente Ergebnisse. Bei allen Analysen wiesen die mit Atazanavir therapierten Patienten einen im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen tendentiell günstigeren Verlauf des Serumcholesterins auf. Bei Betrachtung der relativen Serumcholesterinänderung konnte eine signifikante Abnahme des Serumcholesterins im Vergleich zu den mit Fosamprenavir oder Saquinavir therapierten Patienten nachgewiesen werden. Dies spricht für eine Annahme der der Untersuchung zugrunde liegenden Hypothesen, dass das Serumcholesterin nach sechsmonatiger Therapie mit Atazanavir niedrigere Werte aufweist und mehr Patienten einen Serumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl erreichen als unter der Therapie mit einem der anderen Proteaseinhibitoren.

In der linearen Regressionsrechnung wurde dieser in den bivariaten Analysen beobachtete Einfluss der Proteaseinhibitoren auf die Serumcholesterinwerte auch nach der Kontrolle für mögliche Störvariablen (Ausgangswert des Serumcholesterins, BMI) nochmals bestätigt. Unter der Therapie mit Atazanavir (als Referenz, für die in der Regressionsgleichung die Ersatzvariablen PI-1 und PI-2 gleich 0 wurden) waren die niedrigsten Serumcholesterinwerte zu erwarten. Die Einnahme von Fosamprenavir führte zu höheren Serumcholesterinwerten (Koeffizient 49,3 für PI-1) als Saquinavir (Koeffizient 39,2 für PI-2).

Insgesamt konnte die vorliegende Untersuchung die in der Literatur diskutierte, im Vergleich zu anderen Proteaseinhibitoren günstige Wirkung von Atazanavir auf das Serumcholesterin in einem „realen“ Patientenkollektiv unter Praxisbedingungen bestätigen [80, 96-98, 110]. In verschiedenen Studien wurden nach der Umstellung eines Proteaseinhibitor-haltigen Regimes auf eine Therapie mit Atazanavir Senkungen des Serumcholesterins im Bereich von 15 % bis 20 % beobachtet [84, 100, 101, 133]. Im hier untersuchten Kollektiv nahm vor Therapiebeginn mit Atazanavir ca. die Hälfte der Patienten einen anderen Proteaseinhibitor ein. Durch die Umstellung konnte im Verlauf von 6 Monaten eine Senkung des moderat erhöhten medianen Ausgangswerts des Serumcholesterins von 205 mg/dl um immerhin 9 % erreicht werden.

Auch für Saquinavir gibt es Hinweise aus der DAD-Studie sowie aus Studien von Fellay et al., Segerer et al. und Dragstedt et al. auf einen im Vergleich zu anderen Proteaseinhibitoren günstigeren Einfluss auf das Serumcholesterin [59, 64, 79, 104]. Dieser konnte im hier untersuchten Kollektiv nicht bestätigt werden. Unter der Einnahme von Saquinavir stieg der Median des Serumcholesterins innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie um 21% auf 209 mg/dl an. Die Zunahme lag damit in der Größenordnung des Einflusses, der in verschiedenen Studien bei der Einnahme von Lopinavir auf das Serumcholesterin beobachtet wurde [80, 92, 105, 107].

Ebenso war die Entwicklung der Serumcholesterinwerte unter der Therapie mit Fosamprenavir ungünstiger als beispielsweise die Alert-Studie, in der Fosamprenavir einmal täglich mit 100 mg Ritonavir geboostert eingenommen wurde, erwarten ließ [110]. Die Zunahme des medianen Serumcholesterins im Lauf der ersten 6 Monate der Therapie mit Fosamprenavir lag im hier untersuchten Patientenkollektiv zwischen 14% und 23% (zum Zeitpunkt t=6 bzw. t=3) und damit geringfügig unterhalb der Zunahme des Serumcholesterins, die in verschiedenen anderen Studien mit Fosamprenavir von Gathe et al., Eron et al. und Rodriguez-French et al. beobachtet wurde [83, 107, 109]. Die vorliegende Untersuchung untermauert somit die Einschätzung von Fosamprenavir als Proteaseinhibitor mit eher ungünstiger Beeinflussung des Serumcholesterins [49]. Interessant war, dass im hier untersuchten Kollektiv bei Patienten mit höherem BMI das Serumcholesterin unter der Therapie mit Fosamprenavir in stärkerem Ausmaß zunahm als bei Patienten mit niedrigem BMI. Diese Ergebnisse deuten an, dass gerade bei übergewichtigen Patienten möglicherweise auf eine Einnahme von Fosamprenavir zugunsten metabolisch günstigerer Therapiealternativen verzichtet werden sollte. Die weitergehende Untersuchung von Interaktionen wie die des BMI mit dem Einfluss der Fosamprenavir-Einnahme auf den Serumcholesterinwert ist wichtig, um in einer immer älter und übergewichtiger werdenden Bevölkerung eine notwendige antiretrovirale Therapie patientenindividuell optimieren zu können [134, 135].

## **4.2 Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch die Proteaseinhibitoren**

In verschiedenen Studien wurde in Kollektiven HIV-infizierter Patienten mit über 50% ein höherer Anteil an Rauchern im Vergleich zur Normalbevölkerung beobachtet, wobei das Rauchen das kardiovaskuläre Risiko der HIV-Patienten maßgeblich beeinflusste [33, 42, 48]. Im hier untersuchten Kollektiv rauchten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einem der Proteaseinhibitoren 43% der Patienten. Dies war ein geringfügig höherer Anteil als in der deutschen Gesamtbevölkerung, in der laut einer Statistik aus dem Jahr 2005 im Kollektiv der 35- bis 55-jährigen ca. 40% der Männer und 30% der Frauen rauchten [136]. Der BMI lag bei über 50% der Patienten im Bereich des Normalgewichts zwischen 18,5 kg/m<sup>2</sup> und 24,9 kg/m<sup>2</sup> und damit tendentiell niedriger als in der Gesamtbevölkerung. Im Kollektiv der Männer zwischen 40 und 49 Jahren erreichten dort nur 26% der Untersuchten einen BMI im Normalbereich, bei den Frauen gleichen Alters waren es ca. 47% [137]. Auch der Anteil an Patienten mit der Diagnose einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus war mit 42% bzw. 6,5% im hier untersuchten Kollektiv niedriger als in der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie lag dort im Altersbereich zwischen 18 und 79 Jahren bei der männlichen Bevölkerung in 2006 bei ca. 50%, in der weiblichen Bevölkerung bei 42% [138]. Die Diagnose eines Diabetes mellitus war in 2007 bei 7,3% der erwachsenen Deutschen (mit einem Alter von 20 bis 79 Jahren) gestellt worden [139].

Diesem insgesamt günstigen kardiovaskulären Risikoprofil des Untersuchungskollektivs stand ein Anteil von ca. 6% (8 Patienten) gegenüber, bei denen eine koronare Herzkrankheit bekannt war bzw. die vor Untersuchungsbeginn einen Myokardinfarkt oder Insult erlitten hatten. Der Anteil war niedrig, lag jedoch oberhalb der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen von 1,4%, die beispielsweise im Kollektiv der DAD-Studie (das bezüglich der demographischen Charakteristika dem Untersuchungskollektiv vergleichbar war) beobachtet wurde [42]. Der Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, entsprechend einem Score-Wert oberhalb von oder gleich 5% [12, 13], lag mit 22% der Patienten des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns ebenfalls sehr hoch. In der Literatur ist beschrieben, dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei HIV-

Patienten in erster Linie zurückzuführen ist auf einen hohen Anteil an Rauchern und auf ungünstige metabolische Veränderungen wie Erhöhungen der Serumcholesterinwerte bei diesen Patienten [32, 33, 42]. Da, wie oben diskutiert, im hier untersuchten Kollektiv die Prävalenz verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Rauchverhalten oder erhöhter Blutdruck, die in die Berechnung des Score-Werts eingehen, prinzipiell günstig war, ist die große Häufigkeit eines erhöhten kardiovaskulären Risikos wohl in erster Linie auf erhöhte Serumcholesterinwerte bei den Patienten zurückzuführen. Insgesamt bestätigte sich im hier untersuchten Kollektiv die in verschiedenen Studien beobachtete Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei HAART-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung [30-34].

Der Anteil an Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko lag bei Therapiebeginn in der Atazanavir-Gruppe mit 27% mehr als doppelt so hoch wie in den beiden anderen Therapiegruppen (9% im Fosamprenavir-Kollektiv, 12% im Saquinavir-Kollektiv). Die Risikoverteilungen in den Therapiegruppen unterschieden sich nicht signifikant, das Signifikanzlevel wurde jedoch nur knapp verfehlt ( $\text{Chi}^2$ -Test, p-Wert 0,088). Bezüglich der in die Berechnung des Score-Werts eingehenden Parameter Geschlecht, Alter, Rauchverhalten und Blutdruck bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiegruppen zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns. Auch bei den Serumcholesterinwerten war zum Zeitpunkt  $t=0$  kein signifikanter Unterschied nachweisbar, der Median lag im Atazanavir-Kollektiv jedoch tendentiell höher als in den beiden anderen Therapiegruppen. Wahrscheinlich ist dadurch der größere Anteil an Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Atazanavir-Kollektiv bei Untersuchungsbeginn erklärbar. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese verlief die Entwicklung des kardiovaskulären Risikos in den verschiedenen Proteaseinhibitorgruppen parallel zur Entwicklung der Serumcholesterinwerte, deren Relevanz als kardiovaskulärer Risikofaktor in der Literatur gut dokumentiert ist [13-18]. Unter der Therapie mit Fosamprenavir und Saquinavir wurde bis zum Zeitpunkt  $t=6$  mit einer Erhöhung des medianen Serumcholesterins eine tendentielle (nicht-signifikante) Zunahme des Anteils an Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko auf 13% bzw. 18% beobachtet. Die Abnahme des medianen Serumcholesterins im Atazanavir-Kollektiv im Verlauf der ersten 6 Monate der Therapie ging einher mit einer (nicht-signifikanten) Abnahme des Anteils an Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko auf 24%. Dieser Verlauf entspricht den Beobachtungen einer Studie von

Colafigli et al., bei der im Zusammenhang mit der Senkung des Serumcholesterins durch eine Therapieumstellung auf Atazanavir eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos erzielt wurde [140].

### **4.3 Weitere Ergebnisse**

Bei der Betrachtung der Einflüsse verschiedener Parameter auf das Serumcholesterin 6 Monate nach Therapiebeginn zeigten sich die multiplen Zusammenhänge und Wirkungen der unterschiedlichen demographischen, metabolischen, HIV-Infektions- und HAART-bezogenen Faktoren.

Erwartungsgemäß war der Wert des Serumcholesterins zum Zeitpunkt  $t=0$  ein starker Prädiktor für das Serumcholesterin zum Zeitpunkt  $t=6$ . Im Wert des Serumcholesterins bei Untersuchungsbeginn spiegeln sich die verschiedenen Risikofaktoren einer Hyperlipidämie wider, wie beispielsweise höheres Lebensalter, männliches Geschlecht oder Übergewicht, die 6 Monate später mehrheitlich weiterhin wirken. Patienten, die einen Lipidsenker einnahmen, wiesen ebenso wie Patienten mit hohen Serumtriglyceridwerten bei Untersuchungsbeginn zum Zeitpunkt  $t=6$  signifikant höhere Serumcholesterinwerte auf. Diese Beziehungen sind wahrscheinlich nicht als kausale Zusammenhänge zu werten, sondern auf den Einfluss des Ausgangswerts des Serumcholesterins zurückzuführen. Vor allem Patienten mit hohen Ausgangswerten des Serumcholesterins werden mit Lipidsenkern therapiert. Weiterhin manifestiert sich eine im Rahmen eines metabolischen Syndroms bestehende Störung des Lipidstoffwechsels bei vielen Patienten sowohl in erhöhten Serumtriglycerid- als auch erhöhten Serumcholesterinwerten [14]. Einflüsse der Zugehörigkeit zu einer bestimmten ethnischen Gruppe oder einer Risikogruppe auf den Wert des Serumcholesterins sind wahrscheinlich durch die Wirkung von Störvariablen wie Geschlecht, Ethnie und BMI bedingt. So ist beispielsweise bei Asiaten ein schlanker, zierlicher Körperbau häufiger anzutreffen als bei Weißen oder Schwarzen. Im Kollektiv der Männer, die Sex mit Männern haben, ist der Anteil an weißen Männern höher als in den anderen Risikogruppen. Bei den Patienten, die sich durch intravenösen Drogengebrauch mit dem HI-Virus infiziert haben, ist bedingt durch den Lebensstil mit einem höheren Anteil kachektischer Patienten mit einem niedrigen BMI zu rechnen.

Der BMI war in der vorliegenden Untersuchung signifikant mit den Serumcholesterinwerten korreliert. Dieser Zusammenhang ist in der Literatur ausführlich beschrieben und kann als kausal angesehen werden [13, 14, 48]. Der Einfluss weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Rauchverhalten oder arterielle Hypertonie auf die Serumcholesterinwerte entspricht möglicherweise keinem direkten Zusammenhang, sondern ist auf Störvariablen wie beispielsweise den BMI zurückzuführen, der sowohl die Serumcholesterinwerte als auch die Entstehung einer arteriellen Hypertonie beeinflusst.

Die Progression der HIV-Infektion zeigte in der vorliegenden Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf das Serumcholesterin. Weder die Dauer der HIV-Infektion noch CDC-Stadium oder der Nadir der CD4-Zellzahl beeinflussten, anders als teilweise in der Literatur beschrieben, das Serumcholesterin [60, 64]. Lediglich der aktuelle Wert der CD4-Zellen zeigte eine Assoziation, Patienten mit höheren CD4-Zellzahlen oberhalb von 200 Zellen/ $\mu$ l Vollblut wiesen signifikant höhere Serumcholesterinwerte auf. Dieser Zusammenhang, der wahrscheinlich durch die mit einem besseren Immunstatus verbundene Ernährungssituation bedingt ist, ist aus der Literatur, unter anderem aus der DAD-Studie, bekannt [42, 64].

In verschiedenen Studien wurden Lipidveränderungen unter der Einnahme von Proteaseinhibitoren innerhalb weniger Monate manifest und waren nach einer Umstellung der HAART ebenso schnell reversibel [79, 81, 84, 101]. In Übereinstimmung damit wirkte sich die kumulative Dauer sowie die Art der in der Vorgeschichte eingenommenen antiretroviralen Medikation in der vorliegenden Untersuchung nicht auf den Serumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6 aus. Lediglich die aktuell bzw. unmittelbar vor Untersuchungsbeginn eingenommene HAART zeigte einen Einfluss, wie in der DAD-Studie beschrieben [42]. Am stärksten wirkten sich in verschiedenen Studien Proteaseinhibitoren auf die Serumlipide aus, gefolgt von nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [42, 49, 64]. So wurden auch in der vorliegenden Untersuchung höhere Serumcholesterinwerte bei den Patienten beobachtet, die unmittelbar vor Untersuchungsbeginn bereits einen Proteaseinhibitor eingenommen hatten und bei denjenigen, die zusätzlich zum untersuchten Proteaseinhibitor einen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor einnahmen.

Die Mehrheit der Patienten, mit Ausnahme der Fosamprenavir-Gruppe zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns, wies im gesamten zeitlichen Verlauf Serum-

triglyceridwerte oberhalb des als günstig angesehenen Werts von 150 mg/dl auf [13, 14, 19, 20]. Beim Vergleich der medianen Serumtriglyceridwerte bei Untersuchungsbeginn und nach sechsmonatiger Therapie mit einem der untersuchten Proteaseinhibitoren wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen beobachtet. In Studien von Wood et al., Mobius et al., Gatell et al. und Mallolas et al. konnte durch eine Umstellung der HAART von verschiedenen anderen Proteaseinhibitoren auf Atazanavir eine Reduktion der Serumtriglyceride um ca. 30% bis 50% erreicht werden [84, 100, 101, 133]. Im hier untersuchten Kollektiv sank der Median der Serumtriglyceride unter der Therapie mit Atazanavir nicht, er blieb auf moderat erhöhtem Level stabil. Es konnte allerdings ein Absinken des Maximums der Serumtriglyceride im Atazanavir-Kollektiv von 2580 mg/dl zum Zeitpunkt des Therapiebeginns auf 969 mg/dl nach sechsmonatiger Einnahme beobachtet werden. Bei den Patienten, die mit Fosamprenavir oder Saquinavir therapiert wurden, lag der Median der Serumtriglyceride 6 Monate nach Untersuchungsbeginn höher als bei  $t=0$ , es war aber keine signifikante Änderung nachweisbar. Die Therapie mit Fosamprenavir oder Saquinavir war mit einer günstigeren Entwicklung der Serumtriglyceride assoziiert als in verschiedenen Studien beispielsweise für Lopinavir beobachtet, das dort zu Erhöhungen der Serumtriglyceride um ca. 80 mg/dl bis um über 120 mg/dl führte [91, 93, 107]. Der in der vorliegenden Untersuchung beobachtete günstige Einfluss von Fosamprenavir und Saquinavir auf die Serumtriglyceride, verbunden allerdings mit einem Anstieg des Serumcholesterins, entspricht den Ergebnissen verschiedener Studien. In der Untersuchung von Rodriguez et al. stieg unter der Einnahme von Fosamprenavir das Serumcholesterin an, die Serumtriglyceride blieben unverändert [109]. Calza et al. beobachteten unter der Therapie mit Fosamprenavir im Vergleich zu Lopinavir niedrigere Serumtriglyceridwerte [108]. Ebenso kam es in den Untersuchungen von Dragstedt et al. und Walmsley et al. unter der Einnahme von Saquinavir zu geringeren Erhöhungen der Serumtriglyceride als unter Lopinavir, während sich das Serumcholesterin in den Vergleichsgruppen ähnlich entwickelte [105, 106].

Die Serumglucosewerte lagen zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns sowie im Verlauf bis 24 Monate nach Therapiebeginn mit einem der drei Proteaseinhibitoren bei der überwiegenden Mehrheit aller Patienten im Bereich einer normalen Nüchternglucose unterhalb von 110 mg/dl (bei venöser Blutabnahme) [124-126]. Zwischen den verschiedenen Therapiegruppen bestanden weder bei

Untersuchungsbeginn noch nach sechsmonatiger Einnahme des Proteaseinhibitors signifikante Unterschiede bei den Serumglucosewerten. Es wurden in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Änderungen der Serumglucose im zeitlichen Verlauf der Therapie mit den einzelnen Proteaseinhibitoren beobachtet. In verschiedenen Studien wurden unter der Therapie mit Proteaseinhibitoren eine verminderte Insulinsensitivität und eine gestörte Glucosetoleranz beobachtet [42, 43, 69, 70]. Im Vordergrund der metabolischen Wirkungen der Proteaseinhibitoren stehen jedoch die Serumlipide, die Serumglucose wird durch ihre Einnahme in geringerem Ausmaß beeinflusst [69]. So wurden auch in der vorliegenden Untersuchung unter der Therapie mit Fosamprenavir und Saquinavir Erhöhungen des Serumcholesterins, jedoch keine Veränderungen der Serumglucose beobachtet. Unter der Therapie mit Atazanavir fügte sich der fehlende Einfluss auf die Serumglucosewerte in das insgesamt positive metabolische Profil, das bei Serumcholesterin und –triglyceriden beobachtet wurde, ein.

In allen drei Proteaseinhibitorgruppen wurde im Lauf der ersten 6 Monate der Therapie eine gute Wirksamkeit beobachtet, die sich durch eine Zunahme des Anteils an Patienten mit nicht-nachweisbarer Viruslast von 38% bis 47% auf 71% bis 83% zeigte. Die mediane CD4-Zellzahl stieg in diesem Zeitraum in den Therapiegruppen um 28 bis 80 Zellen/ $\mu$ l Vollblut an. Im Unterschied zu den beiden anderen Therapiegruppen war im Saquinavir-Kollektiv die Zunahme des Anteils an Patienten mit nicht-nachweisbarer Viruslast gerade nicht statistisch signifikant (McNemar-Test, p-Wert 0,07). Ähnlich wie schon beim Serumcholesterin beobachtet wurde dies möglicherweise durch die geringe Probandenzahl in dieser Vergleichsgruppe bedingt. Ein weiterer Erklärungsversuch könnten tendentielle Unterschiede zwischen den Therapiegruppen bezüglich der Progression der HIV-Infektion und damit hinsichtlich des Ansprechens auf eine antiretrovirale Therapie sein. Zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns war im Saquinavir-Kollektiv der Anteil an Patienten mit einer vorbestehenden AIDS-Diagnose (CDC-Stadium C) mit über 50% an größten, der Anteil an Patienten mit einem Nadir der CD4-Zellzahl oberhalb von 200/ $\mu$ l mit 12% am geringsten. Signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bestanden nicht, möglicherweise waren aber die Kollektive nicht ganz vergleichbar. Ein Unterschied in der Wirksamkeit der verschiedenen Therapieregimes war in der vorliegenden Untersuchung nicht nachweisbar. Der Anstieg des Anteils an Patienten mit einer HI-Viruslast unterhalb der

Nachweisgrenze auf über 90% im Zeitraum zwischen 6 und 24 Monaten nach Therapiebeginn ist vor dem Hintergrund zu verstehen, dass Patienten, die bis dahin nicht ausreichend auf den jeweiligen Proteaseinhibitor angesprochen hatten, auf ein anderes Therapieregime umgestellt wurden.

#### ***4.4 Limitationen und Stärken der Untersuchung***

Die für die Auswertung herangezogenen Daten waren im klinischen Behandlungsalltag im Kollektiv der in der Infektionsambulanz betreuten HIV-Patienten generiert worden. Die Datenauswahl für die vorliegende Untersuchung erfolgte retrospektiv aus den Patientenakten und dem internen Befundabfragesystem. Bei der retrospektiven Auswertung bereits zuvor erhobener Daten kann generell einerseits das Fehlen relevanter Angaben und andererseits die fehlende Standardisierung der vorhandenen Daten problematisch sein. Ein Beweis kausaler Zusammenhänge ist bei retrospektiven, nicht-interventionellen Untersuchungen nicht möglich. Dem steht als Stärke gegenüber, dass durch die bei der Beobachtung eines „realen“ Patientenkollektivs generierten Daten der klinische Alltag besser abgebildet werden kann als durch die Untersuchung einer hochselektierten, artifiziellen Studienpopulation.

Für die Beurteilung der Serumcholesterinwerte eines Patienten sind unter anderem sein Ernährungs- und Sportverhalten relevant, auf das kardiovaskuläre Risiko nehmen die genannten Faktoren ebenfalls Einfluss. Diese Parameter konnten bei der retrospektiven Datensammlung nicht erfasst werden, da in der Ambulanz keine standardisierte Erhebung der Angaben erfolgt war. Auch eine Untersuchung der zeitlichen Entwicklung des BMI unter der Therapie mit den Proteaseinhibitoren war aufgrund der nur unregelmäßigen Erfassung des Körpergewichts nicht möglich. Ebenso wurden der HbA1c-Wert und Thyrotropin (TSH) nicht routinemäßig bestimmt. Alle diese prinzipiell für die untersuchte Fragestellung interessanten Variablen konnten daher nicht ausgewertet werden.

Für die standardmäßig bestimmten Laborparameter wie Gesamtserumcholesterin, Serumtriglyceride oder Serumglucose lagen aufgrund der regelmäßigen Einbestellung der Patienten zu den dreimonatlichen Kontrolluntersuchungen lückenlose, zuverlässig auswertbare Daten vor. Da die Blutabnahmen nicht standardisiert nüchtern durchgeführt wurden, muss die Interpretation der

Serumtriglyceridwerte und Serumglucosewerte mit Vorsicht erfolgen. So könnte möglicherweise der im Fosamprenavir-Kollektiv zunächst beobachtete Anstieg des Medians der Serumtriglyceride während der ersten 3 Monate der Therapie und der anschließende erneute Rückgang beim 6-Monats-Medianwert durch Unterschiede im Anteil an Patienten, bei denen zu den verschiedenen Zeitpunkten die Blutabnahme nüchtern erfolgte, bedingt sein. Die in der vorliegenden Untersuchung primär interessierenden Gesamtserumcholesterinspiegel werden durch eine Nahrungsaufnahme in der Regel nicht relevant beeinflusst [141-143]. Für die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos der Patienten stand mit dem von der European Society of Cardiology entwickelten Score-Algorithmus ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Verfügung, das auf der Basis der vorhandenen Angaben (Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Rauchverhalten und Gesamtserumcholesterin) einsetzbar war [12]. Es war somit trotz des Fehlens verschiedener Angaben mittels der Daten, die retrospektiv eruiert werden konnten, eine aussagekräftige Darstellung und Beurteilung des Einflusses der verschiedenen Proteaseinhibitoren auf das Serumcholesterin sowie damit verbunden auf das kardiovaskuläre Risiko möglich.

Als weitere Limitation der vorliegenden Untersuchung muss die geringe Patientenzahl sowie die heterogene Größe der Vergleichskollektive angesehen werden. Beides war bedingt durch die insgesamt begrenzte Anzahl an Patienten, die in der Infektionsambulanz mit den untersuchten Proteaseinhibitoren therapiert wurden, sowie durch Patientenfluktuationen und häufige Änderungen der HAART. Der beobachtete Verlust an Patienten für die Beobachtung durch Nicht-Wiedervorstellung oder eine Änderung der antiretroviralen Therapie beleuchtet verschiedene im Behandlungsalltag HIV-infizierter Patienten relevante Probleme. Einerseits kann eine erfolgreiche medikamentöse Virussuppression dazu führen, dass der Patient kein HIV-bezogenes Krankheitsgefühl hat, jedoch unter als belastend empfundenen Nebenwirkungen der Medikamente leidet, daher die antiretrovirale Therapie abbricht und die Kontrolltermine vernachlässigt. In verschiedenen Kohorten HIV-infizierter Patienten wurden innerhalb der ersten 12 Monate einer HAART bei über 20% der Patienten Therapieumstellungen durch unerwünschte Medikamentenwirkungen beobachtet [144, 145]. Andererseits ist auch bei bestehender Adhärenz der Patienten an die antiretrovirale Therapie ein Regime nicht immer über lange Zeiträume wirksam. Eine Umstellung der HAART muss erfolgen, falls durch ein Regime keine Suppression des Virus (mehr) erreicht werden kann. Vor diesem

Hintergrund ist nachvollziehbar, warum 12 Monate nach Untersuchungsbeginn nur noch 67% der Patienten weiterhin in der Infektionsambulanz mit dem jeweiligen Proteaseinhibitor therapiert wurden.

Ein Selektionsbias durch die gezielte Auswahl einzelner Patienten für die Untersuchung wurde durch die Art des Einschlusses der Patienten reduziert. Es wurden alle HIV-Patienten, die sich zwischen dem 01. Januar 2000 und dem 31. März 2008 in der Infektionsambulanz vorgestellt hatten, bezüglich der Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft und, wenn möglich, in die Untersuchung eingeschlossen. Von den geschätzt 63500 aktuell in Deutschland mit HIV lebenden Personen sind 81% männlichen Geschlechts. Ungefähr 61% der HIV-Infizierten gehören zur Risikogruppe von Männern, die Sex mit Männern haben. Circa 14% der Infizierten geben als Ansteckungsweg heterosexuelle Kontakte an, 13% intravenösen Drogengebrauch, 11% stammen aus HIV-Endemiegebieten [1]. Das hier untersuchte Kollektiv zeigte eine ähnliche Verteilung der Geschlechter- und Risikogruppen und kann somit als repräsentative Auswahl einer Gruppe von HIV-Patienten in Deutschland angesehen werden.

Die geringe Patientenzahl bedingte eine reduzierte Teststärke bei den statistischen Analysen und trug dazu bei, dass in einigen Fällen (Betrachtung der Serumcholesterinwerte und des Anteils an Patienten mit einem Serumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl zum Zeitpunkt  $t=6$ ) trotz eines deutlich erkennbaren Trends ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen nicht nachgewiesen werden konnte. Die Untersuchung von Unterschieden bei der Entwicklung der Serumcholesterinwerte unter der Therapie mit den verschiedenen Proteaseinhibitoren wurde als Hauptfragestellung aus verschiedenen Perspektiven beleuchtet. Die Betrachtung der absoluten Serumcholesterinwerte, der relativen Änderung der Serumcholesterinwerte und des Anteils an Patienten, die Serumcholesterinwerte unterhalb von 190 mg/dl erreichten, jeweils zum Zeitpunkt  $t=6$  sowie die multivariate lineare Regressionsrechnung lieferten konsistente Ergebnisse. Bei allen Analysen zeigten die mit Atazanavir therapierten Patienten eine im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen tendentiell günstigere Entwicklung des Serumcholesterins. Mit der Literatur waren die Ergebnisse weitgehend, insbesondere bezüglich des positiven Stoffwechselprofils unter der Therapie mit Atazanavir, kongruent. Somit kann trotz der durch die Patientenzahl bedingten mäßigen Teststärke der statistischen Analysen davon ausgegangen werden, dass die

vorliegende Untersuchung valide Ergebnisse bezüglich der primären Fragestellungen liefern konnte.

Da sich die Zusammensetzung des Kollektivs 12 bzw. 24 Monate nach Therapiebeginn infolge des Verlustes von Patienten für die Untersuchung vom initialen Kollektiv unterschied, war die Beobachtung des Verlaufs der untersuchten Parameter in diesem verlängerten Zeitraum von eingeschränkter Aussagekraft. In diesem Zeitraum beobachtete Änderungen beispielsweise der Serumcholesterinwerte konnten einerseits auf einen Effekt des eingenommenen Proteaseinhibitors zurückzuführen sein, andererseits konnte der Verlust von Patienten mit extremen Messwerten dieses Ergebnis bedingen. Besonders relevant waren mögliche Einflüsse durch den Verlust von Patienten in den bereits initial kleinen Gruppen der mit Fosamprenavir und Saquinavir therapierten Patienten. Für die Auswertung der primär interessierenden Fragestellungen war der Zeitpunkt  $t=6$  Monate nach Therapiebeginn gewählt worden. Bis zu diesem Zeitpunkt konnten, gemäß der Definition der Einschlusskriterien, alle primär in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten weiterverfolgt werden. Somit fand keine Verzerrung der Ergebnisse der Hauptfragestellungen durch einen Patientenverlust statt. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Kinetik der metabolischen Einflüsse bei der Einnahme von Proteaseinhibitoren konnte andererseits davon ausgegangen werden, dass bereits nach diesem Zeitraum valide Aussagen bezüglich der längerfristigen Wirkung der Proteaseinhibitoren auf den Lipidstoffwechsel getroffen werden konnten [42, 79-84].

Bei den zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns erhobenen Patientencharakteristika bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen lediglich beim Anteil an Patienten, die von einem bestimmten Proteaseinhibitor auf den jeweils untersuchten umgestellt wurden. Dieser Unterschied war in erster Linie dadurch bedingt, dass jeder der drei untersuchten Proteaseinhibitoren naturgemäß nicht von einem Regime, das ihn selbst enthielt, umgestellt werden konnte. Umstellungen von einem der untersuchten Proteaseinhibitoren auf einen anderen der beiden möglichen waren hingegen zulässig. Beim Vergleich der verschiedenen Therapiegruppen bezüglich des Anteils an Umstellungen von den Proteaseinhibitoren Ritonavir, Tipranavir oder Indinavir, die von der European Aids Clinical Society als metabolisch besonders ungünstig bewertet werden [49], bestanden keine signifikanten Unterschiede. Ein nachträglicher Ausschluss von Patienten von der

Untersuchung aufgrund der vorigen Einnahme eines bestimmten Proteaseinhibitors und dessen metabolischer Wirkungen wurde daher nicht für notwendig erachtet.

Bei allen weiteren demographischen, HIV-Infektions- und HAART-bezogenen Charakteristika der Patienten bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Vergleichsgruppen. Dennoch konnte aufgrund der fehlenden Randomisierung ein Einfluss von Störvariablen auf den interessierenden Zusammenhang nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Um für die Wirkung solcher Faktoren, die den Zusammenhang der sechsmonatige Einnahme eines bestimmten Proteaseinhibitors mit dem Serumcholesterin störend beeinflussten, kontrollieren zu können, wurde eine multivariate, lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Die Mehrzahl der Variablen, für die in den bivariaten Analysen ein signifikanter Einfluss auf den Serumcholesterinwert nachgewiesen wurde bzw. für die eine Beeinflussung des Serumcholesterins in der Literatur diskutiert wird, übte bei Einbeziehung in das Regressionsmodell keinen signifikanten Einfluss auf den Serumcholesterinwert zum Zeitpunkt  $t=6$  aus oder zeigte keine Wirkung auf den Zusammenhang zwischen eingenommenem Proteaseinhibitor und Serumcholesterinwert. Diese Parameter stellten somit keine Störvariablen dar. Lediglich der Ausgangswert des Serumcholesterins und der BMI bei Untersuchungsbeginn beeinflussten einerseits den Serumcholesterinwert 6 Monate nach Therapiebeginn und andererseits die Wirkung des eingenommenen Proteaseinhibitors auf das Serumcholesterin. Patienten mit hohen Serumcholesterinwerten und/oder einem hohen BMI wurden wahrscheinlich bevorzugt auf eine HAART eingestellt, für die wenig metabolische Nebenwirkungen diskutiert werden.

Durch die Einbeziehung der Störvariablen in die lineare Regressionsrechnung konnte gezeigt werden, dass sie zwar die Größenordnung des Einflusses des eingenommenen Proteaseinhibitors auf den Serumcholesterinwert veränderten, nicht jedoch die prinzipielle Wirkung der Proteaseinhibitoren. Unabhängig davon, ob die Störvariablen in die Regressionsgleichung eingerechnet wurden oder nicht, beeinflussten die Proteaseinhibitoren den Serumcholesterinwert 6 Monate nach Therapiebeginn, wobei die Einnahme von Atazanavir im Vergleich mit den niedrigsten, die Einnahme von Fosamprenavir mit den höchsten Serumcholesterinwerten assoziiert war.

## **4.5 Ausblick**

Aus verschiedenen Untersuchungen liegen Daten zum Einfluss der Proteaseinhibitoren auf Lipid- und Glucosestoffwechsel vor. Studien mit einer direkten Gegenüberstellung der modernen, metabolisch günstigen Proteaseinhibitoren, insbesondere Atazanavir und Saquinavir, fehlen jedoch bislang. Wünschenswert wären prospektive Untersuchungen, in denen an einem ausreichend großen Patientenkollektiv neben der Wirksamkeit die zeitliche Entwicklung von Stoffwechselparametern unter der Therapie mit diesen Wirkstoffen systematisch und direkt miteinander verglichen wird. Von noch höherer Aussagekraft und Praxisrelevanz wären Studien zur Entwicklung des kardiovaskulären Risikos oder der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen unter der Therapie mit den verschiedenen Substanzen. Bislang liegen solche Untersuchungen nur für die verschiedenen antiretroviralen Wirkstoffgruppen vor. Eine Ausnahme stellt die Auswertung der DAD-Studie bezüglich des Herzinfarkt-Risikos der nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Abacavir und Didanosin dar, vergleichende Studien der einzelnen Proteaseinhibitoren gibt es aktuell nicht [29, 46, 72, 74-76]. Problematisch bei dieser Art der Fragestellung ist die Notwendigkeit der langfristigen Beobachtung großer Patientenkollektive, um bei der geringen Ereignisrate Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen feststellen zu können. Dies ist insbesondere aufgrund der auch in der vorliegenden Untersuchung beobachteten häufigen HAART-Umstellungen nur schwer realisierbar.

Verschiedene internationale Fachgesellschaften betonen die Wichtigkeit, gerade im Kollektiv der HIV-Patienten eine regelmäßige Beurteilung der metabolischen Situation und des kardiovaskulären Risikos vorzunehmen und gegebenenfalls therapeutisch einzugreifen [51-54, 146]. Wenn ein Patient den entsprechend seinem kardiovaskulären Risiko anzustrebenden Serumcholesterinwert (bzw. LDL-Serumcholesterinwert) nicht erreicht, sollte gemäß der Empfehlungen der Fachgesellschaften zunächst durch eine Änderung der Lebensführung (Umstellung der Ernährung, Rauchverzicht u. ä.) eine Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren angestrebt werden [40, 49, 50, 146]. Im nächsten Schritt kann versucht werden, durch eine Umstellung der HAART auf antiretrovirale Wirkstoffe mit günstigem metabolischem Profil eine Normalisierung der Lipidwerte zu erreichen. Sollte auch

diese Intervention nicht zum Erfolg führen, wird die Initiierung einer lipidsenkenden Therapie empfohlen.

Problematisch hierbei sind mögliche Interaktionen der Lipidsenker mit den antiretroviralen Wirkstoffen. Proteaseinhibitoren werden ebenso wie die meisten Statine über das Cytochrom P-450-Enzymsystem metabolisiert und wirken in unterschiedlichem Ausmaß als Enzymhemmer. Bei gleichzeitiger Einnahme kann dies zu erhöhten Plasmaspiegeln verschiedener Statine und dadurch zum vermehrten Auftreten unerwünschter Wirkungen führen [50]. Außerdem können nicht bei allen Patienten durch die Einnahme von Lipidsenkern die Serumcholesterinwerte suffizient bis auf den angestrebten Wert gesenkt werden [40, 50]. Es gibt Hinweise aus Studien, dass eine lipidsenkende Therapie bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Medikation weniger wirksam ist als bei HIV-negativen Patienten mit Hyperlipidämie [147, 148]. Vor diesem Hintergrund der eingeschränkten Wirksamkeit und der potentiell schlechteren Verträglichkeit einer lipidsenkenden Therapie bei Patienten unter antiretroviraler Medikation wird die besondere Wichtigkeit der Auswahl einer metabolisch günstigen HAART im Rahmen des Managements kardiovaskulärer Risikofaktoren bei HIV-Patienten deutlich. Falls eine Therapieumstellung aufgrund des Resistenzprofils des HI-Virus möglich ist, bestehen für Patienten, die unter der Therapie mit einem Proteaseinhibitor eine Hyperlipidämie entwickeln, verschiedene Optionen zur Modifikation der HAART, um eine Lipidsenkung zu erreichen.

Eine Möglichkeit ist der Verzicht auf die Einnahme des Proteaseinhibitors. In verschiedenen Studien, in denen ein Proteaseinhibitor-haltiges Regime auf einen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor, hier vor allem Nevirapin, oder auf Abacavir (im Rahmen einer Dreierkombination aus nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) umgestellt wurde, konnte eine Verbesserung der Lipidwerte beobachtet werden [149-154]. Nicht bei allen Patienten ist jedoch aufgrund der antiretroviralen Vortherapie und bestehenden Resistenzen eine solche Umstellung der HAART möglich.

Bei der Mehrzahl der Patienten kann, zumindest langfristig, nicht auf die Einnahme eines Proteaseinhibitors verzichtet werden. Bislang existierende Daten, die in der vorliegenden Untersuchung bestätigt wurden, zeigten in der Gruppe der Proteaseinhibitoren ein günstiges Lipidprofil vor allem für Atazanavir. Durch Umstellungen anderer, meist Proteaseinhibitor-haltiger Therapieregime auf

Atazanavir konnte in verschiedenen Studien eine Senkung von Serumcholesterin und Serumtriglyceriden erreicht werden [84, 100, 101, 133, 155].

Eine weitere Option zur Senkung des Cholesterinspiegels und somit zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten unter einer Proteaseinhibitor-haltigen HAART, die in Zukunft mit zunehmend ausführlicher Datenlage an Wichtigkeit gewinnen könnte, ist die Reduzierung der zum Boostern eingesetzten Ritonavir-Dosis. Aus einer Vielzahl von Studien ist bekannt, dass in der Gruppe der Proteaseinhibitoren besonders Ritonavir zu ausgeprägten Lipiderhöhungen führt [44, 59, 64, 71, 88]. Unter der Einnahme höherer Ritonavir-Dosen wurden stärkere Erhöhungen der Lipidwerte beobachtet als bei der niedrigeren, zum Boostern eingesetzten Dosis [156, 157]. Möglicherweise ist einer der Gründe für das günstige Lipidprofil bei Atazanavir-haltigen Therapieregimes die niedrige Ritonavir-Boosterdosis von 100 mg einmal täglich bzw. die ungeboostert mögliche Einnahme, während die anderen Proteaseinhibitoren aufgrund ihres Zulassungsstatus in Deutschland üblicherweise zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir bzw. im Fall von Tipranavir 200 mg Ritonavir eingenommen werden. Es existieren auch für Fosamprenavir und Saquinavir Daten für die einmal tägliche Einnahme mit einer Ritonavir-Dosis von 100 mg bzw. bei Fosamprenavir für die ungeboosterte Einnahme. In der Alert-Studie wurden unter Fosamprenavir 1400 mg plus 100 mg Ritonavir einmal täglich ähnlich günstige Lipidwerte beobachtet wie unter der einmal täglichen Einnahme von Atazanavir 300 mg, geboostert mit 100 mg Ritonavir [110]. Auch die ungeboosterte Einnahme von Fosamprenavir war mit günstigen Lipidwerten assoziiert [109]. In zwei kleineren Studien von Parks et al. und Hicks et al. konnte im direkten Vergleich verschiedener Fosamprenavir-haltiger Regime bestätigt werden, dass sich eine Reduktion der Ritonavir-Boosterdosis günstig auf die Serumlipide auswirkt [77, 158, 159]. Für Saquinavir liegen ebenfalls erste Daten für die einmal tägliche Gabe zusammen mit 100 mg Ritonavir vor [51, 160-163]. Ob dadurch bei Patienten, für die dieses Therapieregime ausreichend wirksam ist, eine signifikante Verbesserung der Lipidwerte gegenüber der zweimal täglichen Einnahme erreicht werden kann, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Insgesamt stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, um bei HIV-Patienten eine gute Einstellung der Stoffwechselsituation zu erreichen, von denen der Auswahl einer HAART mit möglichst günstigem metabolischem Profil eine zentrale Bedeutung zukommt. Unabhängig davon, mit welchen Interventionen im individuellen Fall ein

akzeptables Lipidprofil am besten erreicht werden kann, steht angesichts der gestiegenen Lebenserwartung und der beobachteten Zunahme kardiovaskulärer Risikofaktoren im Kollektiv der HIV-Patienten die Wichtigkeit des Managements des kardiovaskulären Risikos auch und gerade bei diesen Patienten außer Frage [40, 164, 165].

## 5 Zusammenfassung

Proteaseinhibitoren sind ein unverzichtbarer Bestandteil der modernen HIV-Therapie. Bekannte Nebenwirkungen dieser Wirkstoffgruppe sind unter anderem Erhöhungen der Serumlipide und eine Störung der Glucosetoleranz. Die notwendige Langzeiteinnahme der antiretroviralen Medikation trägt dadurch zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos der Patienten bei. Die Kenntnis Substanz-spezifischer Unterschiede der metabolischen Wirkungen der verschiedenen Proteaseinhibitoren ermöglicht eine Optimierung der HAART mit dem Ziel der kardiovaskulären Risikoreduktion.

In der vorliegenden Arbeit wurden die drei in der modernen HIV-Therapie eingesetzten Proteaseinhibitoren Atazanavir, Fosamprenavir und Saquinavir, jeweils eingenommen im Rahmen eines geboosterten Regimes, hinsichtlich ihrer metabolischen und kardiovaskulären Wirkungen verglichen. Ziel der Untersuchung war die Evaluation von Unterschieden im Einfluss der verschiedenen Proteaseinhibitoren auf das Lipidprofil der Patienten.

Dazu wurde in einer retrospektiven Untersuchung einer Kohorte von HIV-Patienten in der Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München der zeitliche Verlauf von Serumcholesterin, Serumtriglyceriden, Serumglucose und kardiovaskulärem Risiko unter der Therapie mit einem der drei Proteaseinhibitoren über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten beobachtet. Sechs Monate nach Einnahmebeginn wurden Unterschiede zwischen den Therapiegruppen in der relativen Änderung des Serumcholesterins, im Anteil an Patienten, die einen Serumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl erreichten, sowie im Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko verglichen. Es kamen dabei die der jeweiligen Fragestellung angemessenen bivariaten statistischen Analysen zur Anwendung. Zur Kontrolle möglicher Konfounder wurde ein multivariates lineares Regressionsmodell mit dem Serumcholesterinwert 6 Monate nach Therapiebeginn als abhängige Variable erstellt.

Insgesamt 124 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, 84 davon wurden mit Atazanavir therapiert, 23 mit Fosamprenavir und 17 mit Saquinavir. Dieses Kollektiv stellte hinsichtlich der demographischen und infektionsbezogenen Charakteristika eine repräsentative Auswahl aus der Population der HIV-Patienten in Deutschland dar.

Die relative Änderung des Serumcholesterins im Verlauf der ersten 6 Monate der Therapie war bei den Patienten, die Atazanavir einnahmen, mit einer medianen Abnahme um 6% signifikant niedriger als im Fosamprenavir- und Saquinavir-Kollektiv, in denen ein medianer Anstieg des Serumcholesterins um 21% bzw. 8% beobachtet wurde. Dieser unterschiedliche Einfluss der Proteaseinhibitoren auf das Serumcholesterin konnte im multivariaten linearen Regressionsmodell bestätigt werden, wobei sich bei der Analyse der Interaktionen zeigte, dass Fosamprenavir insbesondere bei Patienten mit hohem BMI zu Erhöhungen des Serumcholesterins führte.

Der Anteil an Patienten, die einen Serumcholesterinwert unterhalb von 190 mg/dl erreichten, nahm im Atazanavir-Kollektiv im Verlauf der sechsmonatigen Therapie von 43% auf 52% zu. Bei den mit Fosamprenavir therapierten Patienten sank der Anteil in diesem Zeitraum von 61% auf 26%, im Saquinavir-Kollektiv von 59% auf 35%. In Analogie dazu nahm der Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko im Atazanavir-Kollektiv im Verlauf der ersten 6 Monate der Therapie tendentiell von 27% auf 24% ab, während unter der Einnahme von Fosamprenavir und Saquinavir ein Anstieg von 9% auf 13% bzw. von 12% auf 18% beobachtet wurde. Die antiretrovirale Wirksamkeit der verschiedenen Proteaseinhibitor-haltigen Therapieregimes war vergleichbar.

Die relativ geringe Patientenzahl im Untersuchungskollektiv reduzierte zwar die Teststärke der statistischen Analysen und schränkte möglicherweise deren Aussagekraft ein, die Konsistenz der Resultate bei der Betrachtung der Entwicklung des Serumcholesterins unter der Therapie mit den Proteaseinhibitoren aus verschiedenen Perspektiven unterstrich aber die Validität der Ergebnisse. Somit konnten in der vorliegenden Untersuchung im direkten Vergleich dreier in der modernen HIV-Therapie eingesetzter Proteaseinhibitoren bereits aus der Literatur bekannte Daten bezüglich ihrer metabolischen Profile an einem „realen“ Patientenkollektiv außerhalb von Studien konkretisiert werden. Atazanavir erwies sich im Vergleich mit Fosamprenavir und Saquinavir als der Proteaseinhibitor mit dem günstigsten Einfluss auf die Entwicklung der Serumcholesterinwerte und des kardiovaskulären Risikos.

## 6 Verzeichnisse

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

AIDS	erworbenes Immundefektsyndrom (acquired immunodeficiency syndrome)
ATV	Atazanavir (Handelspräparat Reyataz <sup>®</sup> )
ATV/r	mit Ritonavir geboostertes Atazanavir
BMI	Body Mass Index
CDC-Klassifikation	von den US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention erarbeitete Klassifikation zur Unterscheidung verschiedener Stadien der HIV-Infektion
DAD-Studie	Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs
FPV	Fosamprenavir (Handelspräparat Telzir <sup>®</sup> )
FPV/r	mit Ritonavir geboostertes Fosamprenavir
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
IQR	Interquartilsbereich (inter quartile range)
KHK	koronare Herzkrankheit
MI	Myokardinfarkt
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NNRTI	nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Proteaseinhibitor
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation Project
SQV	Saquinavir (Handelspräparat Invirase <sup>®</sup> )
SQV/r	mit Ritonavir geboostertes Saquinavir
TIA	transitorische ischämische Attacke
VIF	Variance-Inflation-Faktor

## 6.2 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Score-Tabelle zur Bestimmung des 10-Jahres-Risikos eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses (in einer Population mit hohem kardiovaskulärem Basisrisiko) .....	- 4 -
Abbildung 2: Einschluss der Patienten und zeitlicher Verlauf der Patientenzahlen im Untersuchungszeitraum (t=0 bis t=24).....	- 38 -
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Mediane des Gesamtserum- cholesterins (mg/dl) bei allen Patienten (t=0 bis t=24) .....	- 50 -
Abbildung 4: Gesamtserumcholesterin (mg/dl) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6 ..	- 50 -
Abbildung 5: Anteil an Patienten mit Gesamtserumcholesterin unterhalb von 190 mg/dl (%) zu den Zeitpunkten t=0, t=3 und t=6.....	- 54 -
Abbildung 6: LDL-Serumcholesterin (mg/dl) bei Patienten mit vorhandenen Messwerten zu den Zeitpunkten t=0 und t=6 .....	- 57 -
Abbildung 7: HDL-Serumcholesterin (mg/dl) bei Patienten mit vorhandenen Messwerten zu den Zeitpunkten t=0 und t=6 .....	- 58 -
Abbildung 8: Serumtriglyceride (mg/dl) zu den Zeitpunkten t=0, t=3 und t=6 .....	- 60 -
Abbildung 9: Serumglucose (mg/dl) zu den Zeitpunkten t=0, t=3 und t=6 .....	- 62 -
Abbildung 10: Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (%) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6.....	- 65 -
Abbildung 11: Anteil an Patienten mit nicht-nachweisbarer HI-Viruslast (%) zu den Zeitpunkten t=0, t=3 und t=6 .....	- 67 -

### **6.3 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Zur Therapie der HIV-1-Infektion zugelassene Proteaseinhibitoren (Stand 10/2009) .....	- 10 -
Tabelle 2: Einschlusskriterien .....	- 20 -
Tabelle 3: Ausschlusskriterien .....	- 21 -
Tabelle 4: Daten mit einmaliger Erhebung .....	- 23 -
Tabelle 5: Daten, deren zeitlicher Verlauf erfasst wurde .....	- 24 -
Tabelle 6: Demographische Charakteristika der Patientenpopulation zum Zeitpunkt t=0 .....	- 39 -
Tabelle 7: Charakteristika der HIV-Infektion in der Patientenpopulation zum Zeitpunkt t=0 .....	- 40 -
Tabelle 8: Antiretrovirale Therapieerfahrung in der Patientenpopulation zum Zeitpunkt t=0 .....	- 41 -
Tabelle 9: Antiretrovirale Therapie unmittelbar vor dem Zeitpunkt t=0 .....	- 42 -
Tabelle 10: Einnahme von Proteaseinhibitoren unmittelbar vor dem Zeitpunkt t=0 .....	- 43 -
Tabelle 11: Zusammen mit dem untersuchten Proteaseinhibitor eingenommene antiretrovirale Medikation im Zeitraum t=0 bis t=6....	- 44 -
Tabelle 12: Basiswerte der untersuchten Stoffwechselfparameter (mg/dl), bestimmt im Serum zum Zeitpunkt t=0 .....	- 45 -
Tabelle 13: Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Patientenpopulation zum Zeitpunkt t=0 .....	- 46 -

Tabelle 14: Kardiovaskuläres Risiko, ermittelt nach HeartScore-Algorithmus zum Zeitpunkt t=0 .....	- 47 -
Tabelle 15: Einnahme von Lipidsenkern und Antidiabetika zum Zeitpunkt t=0.....	- 47 -
Tabelle 16: Zeitlicher Verlauf des Gesamtserumcholesterins (mg/dl) und seiner relativen Änderung (%) bei allen Patienten .....	- 49 -
Tabelle 17: Zeitlicher Verlauf des Gesamtserumcholesterins (mg/dl) und seiner relativen Änderung (%) bei den Patienten, die bis zum Zeitpunkt t=24 weiterverfolgbar waren.....	- 51 -
Tabelle 18: Gesamtserumcholesterin (mg/dl) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen.....	- 52 -
Tabelle 19: Relative Änderung des Gesamtserumcholesterins (%) zum Zeitpunkt t=6 im Vergleich zum Zeitpunkt t=0, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen.....	- 52 -
Tabelle 20: Zeitlicher Verlauf des Anteils an Patienten mit Gesamtserumcholesterin unterhalb von 190 mg/dl (%) .....	- 53 -
Tabelle 21: Anteil an Patienten mit Gesamtserumcholesterin unterhalb von 190 mg/dl (%) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen.....	- 55 -
Tabelle 22: LDL-Serumcholesterin (mg/dl) bei Patienten mit vorhandenen Messwerten zu den Zeitpunkten t=0 und t=6.....	- 56 -
Tabelle 23: HDL-Serumcholesterin (mg/dl) bei Patienten mit vorhandenen Messwerten zu den Zeitpunkten t=0 und t=6.....	- 57 -
Tabelle 24: Zeitlicher Verlauf der Serumtriglyceride (mg/dl) .....	- 59 -
Tabelle 25: Serumtriglyceride zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen.....	- 61 -
Tabelle 26: Zeitlicher Verlauf der Serumglucose (mg/dl) .....	- 63 -

Tabelle 27: Serumglucose zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen.....	- 64 -
Tabelle 28: Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, d.h. mit Score-Wert $\geq 5\%$ (%) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6.....	- 64 -
Tabelle 29: Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (%) zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen.....	- 65 -
Tabelle 30: Zeitlicher Verlauf der HI-Viruslast (Kopien/ml Plasma) .....	- 66 -
Tabelle 31: Anteil an Patienten mit nicht-nachweisbarer HI-Viruslast zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen.....	- 68 -
Tabelle 32: Zeitlicher Verlauf der CD4-Zellzahl (Zellen/ $\mu$ l Vollblut).....	- 69 -
Tabelle 33: Anteil an Patienten mit CD4-Zellzahl oberhalb von 200/ $\mu$ l Vollblut zu den Zeitpunkten t=0 und t=6, Vergleich der Proteaseinhibitorgruppen.....	- 70 -
Tabelle 34: Korrelation verschiedener metrischer Variablen mit dem Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6.....	- 71 -
Tabelle 35: Einfluss verschiedener kategorialer Variablen auf den Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6.....	- 72 -
Tabelle 36: Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit und der Risikogruppe auf den Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6, Subgruppen-Analysen .....	- 74 -
Tabelle 37: Basismodell der linearen Regression für den Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6 als abhängige Variable.....	- 74 -
Tabelle 38: Endgültiges Modell der linearen Regression für den Gesamtserumcholesterinwert zum Zeitpunkt t=6 als abhängige Variable.....	- 76 -

Tabelle 39: Modell der linearen Regression für den Gesamtserumcholesterinwert  
zum Zeitpunkt t=6 als abhängige Variable,  
Einbeziehung von Interaktionen..... - 77 -

Tabelle 40: Einfluss des BMI auf die Wirkung der Einnahme von FPV/r auf den  
Serumcholesterinwert im Modell der linearen Regression ..... - 77 -

## 7 Literatur

1. Robert Koch-Institut. *HIV/AIDS in Deutschland -Eckdaten, Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts, Stand: Ende 2008.* 2009 [cited letzter Zugriff 06/2009]; Available from: [http://www.rki.de/cIn\\_100/nn\\_195960/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten\\_und\\_Berichte/EckdatenDeutschland,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EckdatenDeutschland.pdf](http://www.rki.de/cIn_100/nn_195960/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EckdatenDeutschland.pdf).
2. Hoffmann, C., J. Rockstroh, and B. Kamps, *HIV.NET 2008.* sechste ed. 2008, Wuppertal: Steinhäuser Verlag.
3. Detels, R., 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(17): p. 1497-503.
4. Bhaskaran, K., et al., *Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population.* *Jama*, 2008. 300(1): p. 51-9.
5. Palella, F.J., Jr., et al., *Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study.* *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 43(1): p. 27-34.
6. Crum, N.F., et al., *Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras.* *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 41(2): p. 194-200.
7. Lewden, C., et al., *Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic).* *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. 48(5): p. 590-8.
8. Niederlaender, E., *Causes of death in the EU.* A report by the EU's statistical office, Eurostat. European Communities, 2006.
9. Kung, H.C., et al., *Deaths: final data for 2005.* *Natl Vital Stat Rep*, 2008. 56(10): p. 1-120.
10. Bundesamt, S., *Todesursachen in Deutschland - Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen - 2006*, S. Bundesamt, Editor. 2008, Statistisches Bundesamt.
11. Bundesamt, S. *Todesursachen - Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen.* [Webpage] 2008 [cited 2008 22.08.2008]; Available from:

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt,templateld=renderPrint.psml>.

12. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. Eur Heart J, 2003. 24(11): p. 987-1003.
13. Graham, I., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary*. Eur Heart J, 2007. 28(19): p. 2375-414.
14. Adult Treatment Panel III, *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. Jama, 2001. 285(19): p. 2486-97.
15. Anderson, K.M., et al., *Cardiovascular disease risk profiles*. Am Heart J, 1991. 121(1 Pt 2): p. 293-8.
16. Bhargava, A., *A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study*. Popul Health Metr, 2003. 1(3): p. 1-16.
17. Assmann, G., et al., *Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study*. Eur J Clin Invest, 2007. 37(12): p. 925-32.
18. Greenland, P., et al., *Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events*, in JAMA. 2003, Am Med Assoc. p. 891-897.
19. Grundy, S.M., et al., *Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition*. Circulation, 2004. 109(3): p. 433-8.
20. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. Lancet, 2005. 366(9491): p. 1059-62.
21. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime Risk of Coronary Heart Disease by Cholesterol Levels at Selected Ages*. Archives of Internal Medicine, 2003. 163(16): p. 1966-1972.
22. Lewington, S., et al., *Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths*. Lancet, 2007. 370(9602): p. 1829-39.
23. Huxley, R., S. Lewington, and R. Clarke, *Cholesterol, coronary heart disease and stroke: a review of published evidence from*

*observational studies and randomized controlled trials. Semin Vasc Med, 2002. 2(3): p. 315-23.*

24. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Applicability of cholesterol-lowering primary prevention trials to a general population: the framingham heart study. Arch Intern Med, 2001. 161(7): p. 949-54.*

25. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet, 2005. 366(9493): p. 1267-78.*

26. National Heart Lung and Blood Institute. *Framingham Heart Study - Risk Score Profiles. 2009 [cited 21.04.2009]; Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org/>.*

27. Assmann-Stiftung für Prävention. *PROCAM-Gesundheitstest. 2009 [cited 2009 08.08.2009]; Available from: <http://www.assmann-stiftung.de/stiftungsinstitut/procam-tests/>*

*<http://www.assmann-stiftung.de/stiftungsinstitut/procam-tests/procam-gesundheitstest/>.*

28. European Society of Cardiology. *HeartScore Programme. 2009 [cited 2009; Available from: <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>.*

29. Friis-Moller, N., et al., *Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med, 2007. 356(17): p. 1723-35.*

30. Klein, D., et al., *Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. 30(5): p. 471-7.*

31. Currier, J.S., et al., *Coronary heart disease in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. 33(4): p. 506-12.*

32. Triant, V.A., et al., *Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): p. 2506-12.*

33. Bergersen, B.M., et al., *Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004. 23(8): p. 625-30.*

34. Obel, N., et al., *Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. Clin Infect Dis, 2007. 44(12): p. 1625-31.*

35. El-Sadr, W.M., et al., *CD4+ Count-guided interruption of antiretroviral treatment*. New England Journal of Medicine, 2006. 355(22): p. 2283-2296.
36. Phillips, A.N., et al., *Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial*. Antivir Ther, 2008. 13(2): p. 177-87.
37. Grunfeld, C., et al., *Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. 74(5): p. 1045-52.
38. Constans, J., et al., *Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients*. Eur J Clin Invest, 1994. 24(6): p. 416-20.
39. Riddler, S.A., et al., *Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men*. Jama, 2003. 289(22): p. 2978-82.
40. Dube, M.P., et al., *Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group*. Clin Infect Dis, 2003. 37(5): p. 613-27.
41. Anastos, K., et al., *Association of serum lipid levels with HIV serostatus, specific antiretroviral agents, and treatment regimens*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. 45(1): p. 34-42.
42. Friis-Moller, N., et al., *Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study*. Aids, 2003. 17(8): p. 1179-93.
43. Walli, R., et al., *Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients*. Aids, 1998. 12(15): p. F167-73.
44. Purnell, J.Q., et al., *Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects*. Aids, 2000. 14(1): p. 51-7.
45. CHIP - Copenhagen HIV Programme. *The D:A:D Study*. 2009 01.09.2009 [cited 2009 19.09.2009]; Available from: <http://www.cphiv.dk/DAD/tabid/57/Default.aspx>.
46. Friis-Moller, N., et al., *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction*. N Engl J Med, 2003. 349(21): p. 1993-2003.
47. Law, M.G., et al., *The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study*. HIV Med, 2006. 7(4): p. 218-30.

48. Saves, M., et al., *Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population*. Clin Infect Dis, 2003. 37(2): p. 292-8.
49. Lundgren, J.D., et al., *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV, Version 4*. HIV Medicine, 2008. 9(2): p. 72-81.
50. Mauss, S., G. Behrens, and U. Walker, *Appendix to the German-Austrian HIV Therapeutic Guidelines: strategies for treating morphological and metabolic alterations under antiretroviral treatment (current as of December 2004)*. Eur J Med Res, 2006. 11(2): p. 47-57.
51. Clumeck, N., et al. *Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe - EACS Guidelines*. 2009 [cited 2009 17.11.2009]; Available from: [http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/1\\_Treatment\\_of\\_HIV\\_Infected\\_Adults.pdf](http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf).
52. Clumeck, N., A. Pozniak, and F. Raffi, *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults*. HIV Medicine, 2008. 9(2): p. 65-71.
53. Hammer, S.M., et al., *Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel*. Jama, 2008. 300(5): p. 555-70.
54. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. 2008 [cited 23.01.2009]; Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
55. AIDS-Gesellschaft, D.u.Ö., *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion*. Stand 09/2008.
56. Bartlett, J., H. Lane, and A. Kau. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents*. AIDSinfo - Adult and Adolescents Guidelines 2008 [cited 2009 07.07.2009]; Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
57. EMEA, *EPARs for authorised medicinal products for human use*. Stand 08/2009, EMEA.
58. Moyle, G.J. and D. Back, *Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement*. HIV Med, 2001. 2(2): p. 105-13.
59. Fellay, J., et al., *Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study*. Lancet, 2001. 358(9290): p. 1322-7.

60. Jones, R., et al., *Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolaemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone*. HIV Med, 2005. 6(6): p. 396-402.
61. Jacobson, D.L., et al., *Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey)*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. 43(4): p. 458-66.
62. Gallant, J.E., et al., *Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial*. Jama, 2004. 292(2): p. 191-201.
63. Llibre, J.M., et al., *Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir*. Aids, 2006. 20(10): p. 1407-14.
64. Fontas, E., et al., *Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles?* J Infect Dis, 2004. 189(6): p. 1056-74.
65. van Leth, F., et al., *Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1*. PLoS Med, 2004. 1(1): p. e19.
66. van Leth, F., et al., *Plasma lipid concentrations after 1.5 years of exposure to nevirapine or efavirenz together with stavudine and lamivudine*. HIV Med, 2006. 7(6): p. 347-50.
67. Calza, L., et al., *Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia*. Aids, 2005. 19(10): p. 1051-8.
68. Carr, A., et al., *A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors*. Aids, 1998. 12(7): p. F51-8.
69. Tsiodras, S., et al., *Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study*. Arch Intern Med, 2000. 160(13): p. 2050-6.
70. Behrens, G., et al., *Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors*. Aids, 1999. 13(10): p. F63-70.
71. Periard, D., et al., *Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study*. Circulation, 1999. 100(7): p. 700-5.

72. Mary-Krause, M., et al., *Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men*. *Aids*, 2003. 17(17): p. 2479-86.
73. Bozzette, S.A., et al., *Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection*. *N Engl J Med*, 2003. 348(8): p. 702-10.
74. Holmberg, S.D., et al., *Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1*. *Lancet*, 2002. 360(9347): p. 1747-8.
75. Iloeje, U.H., et al., *Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients*. *HIV Med*, 2005. 6(1): p. 37-44.
76. Sabin, C.A., et al., *Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration*. *Lancet*, 2008. 371(9622): p. 1417-26.
77. Ruane, P.J., et al., *Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in healthy volunteers*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007. 51(2): p. 560-5.
78. Lee, G.A., et al., *The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men*. *Aids*, 2004. 18(4): p. 641-9.
79. Segerer, S., et al., *Hyperlipidemia under treatment with proteinase inhibitors*. *Infection*, 1999. 27(2): p. 77-81.
80. Johnson, M., et al., *96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures*. *Aids*, 2006. 20(5): p. 711-8.
81. Gathe, J., et al., *Sustained Virologic and Immunologic Response over 120 Weeks in Antiretroviral Therapy(ART)-Naive Subjects Receiving Fosamprenavir/Ritonavir (FPV/r) QD*, in *HIV DART 2004: Frontiers in Drug Development for Antiretroviral Therapies*. 2004: Montego Bay, Jamaica.
82. Gathe, J.C., Jr., et al., *Long-term (120-Week) antiviral efficacy and tolerability of fosamprenavir/ritonavir once daily in therapy-naive patients with HIV-1 infection: an uncontrolled, open-label, single-arm follow-on study*. *Clin Ther*, 2006. 28(5): p. 745-54.
83. Gathe, J.C., Jr., et al., *SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients*. *Aids*, 2004. 18(11): p. 1529-37.
84. Wood, R., et al., *Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 36(2): p. 684-92.

85. Sax, P.E. and P. Kumar, *Tolerability and safety of HIV protease inhibitors in adults*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004. 37(1): p. 1111-24.
86. EMEA, *EPARs for authorised medicinal products for human use*. Stand 01/2009, EMEA.
87. Bogner, J., et al., *Proteasehemmer in der HIV-Therapie*. erste ed. Uni-Med Science. 2006, Bremen: Uni-Med Verlag AG.
88. Sullivan, A.K. and M.R. Nelson, *Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy*. Aids, 1997. 11(7): p. 938-9.
89. Roche, *Rückruf aller Chargen Viracept® in allen Darreichungsformen aufgrund einer Verunreinigung - Roter Hand Brief*. 06/2007.
90. Abbott, *KALETRA® Filmtabletten Fachinformation*. Stand 11/2009.
91. Walmsley, S., et al., *Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection*. N Engl J Med, 2002. 346(26): p. 2039-46.
92. Martinez, E., et al., *Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir*. Clin Infect Dis, 2004. 38(7): p. 1017-23.
93. Lafeuillade, A., et al., *Metabolic evaluation of HIV-infected patients receiving a regimen containing lopinavir/ritonavir (Kaletra)*. HIV Clin Trials, 2004. 5(6): p. 392-8.
94. Ortiz, R., et al., *Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48*. Aids, 2008. 22(12): p. 1389-97.
95. Janssen-Cilag, *Prezista® 300mg Filmtabletten Fachinformation*. Stand 06/2009.
96. Johnson, M., et al., *Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures*. Aids, 2005. 19(7): p. 685-94.
97. Molina, J.M., et al., *Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study*. Lancet, 2008. 372(9639): p. 646-55.
98. Cahn, P.E., et al., *Atazanavir--a once-daily HIV protease inhibitor that does not cause dyslipidemia in newly treated patients: results from two randomized clinical trials*. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill), 2004. 3(3): p. 92-8.

99. Cohen, C., et al., *Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial*. *Curr Med Res Opin*, 2005. 21(10): p. 1683-92.
100. Mobius, U., et al., *Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. 39(2): p. 174-80.
101. Gatell, J., et al., *Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results*. *Clin Infect Dis*, 2007. 44(11): p. 1484-92.
102. Soriano, V., et al., *Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial*. *J Antimicrob Chemother*, 2008. 61(1): p. 200-5.
103. Manfredi, R. and F. Chiodo, *Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate*. *J Infect*, 2001. 42(3): p. 181-8.
104. Dragsted, U.B., et al., *Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial*. *J Infect Dis*, 2003. 188(5): p. 635-42.
105. Dragsted, U.B., et al., *A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial*. *Antivir Ther*, 2005. 10(6): p. 735-43.
106. Walmsley, S., et al., *Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. 50(4): p. 367-74.
107. Eron, J., Jr., et al., *The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial*. *Lancet*, 2006. 368(9534): p. 476-82.
108. Calza, L., et al., *Efficacy and tolerability of a fosamprenavir-ritonavir-based versus a lopinavir-ritonavir-based antiretroviral treatment in 82 therapy-naive patients with HIV-1 infection*. *Int J STD AIDS*, 2008. 19(8): p. 541-4.
109. Rodriguez-French, A., et al., *The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004. 35(1): p. 22-32.

110. Smith, K.Y., et al., *Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT*. *AIDS Res Ther*, 2008. 5: p. 5.
111. Bristol-Myers Squibb, *REYATAZ<sup>®</sup> Hartkapseln Fachinformation*. Stand 07/2009.
112. Bristol-Myers Squibb, *REYATAZ<sup>®</sup> Hartkapseln Fachinformation*. Stand 07/2006.
113. Bristol-Myers Squibb, *REYATAZ<sup>®</sup> FDA-Approved Patient Labeling*. Stand 04/2009.
114. GlaxoSmithKline, *Telzir<sup>®</sup> 700mg Filmtabletten Fachinformation*. Stand 05/2009.
115. GlaxoSmithKline, *Telzir<sup>®</sup> 50mg/ml Suspension zum Einnehmen Fachinformation*. Stand 05/2009.
116. GlaxoSmithKline, *Lexiva<sup>®</sup> Prescribing Information (US)*. Stand 04/2009.
117. Roche, *Invirase<sup>®</sup> 500mg Filmtabletten Fachinformation*. Stand 01/2009.
118. Kurowski, M., et al., *Pharmacokinetic and tolerability profile of twice-daily saquinavir hard gelatin capsules and saquinavir soft gelatin capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers*. *HIV Med*, 2003. 4(2): p. 94-100.
119. Flexner, C., *Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000. 40: p. 649-74.
120. Centers for Disease Control and Prevention, *From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. *Jama*, 1993. 269(6): p. 729-30.
121. Centres for Disease Control and Prevention. *About BMI for Adults. Healthy Weight 2009* 27.01.2009 [cited 02.04.2009]; Available from: [http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult\\_bmi/index.html](http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html).
122. Deutsche Hochdruck Liga, *Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie*. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, 2009. 38(4): p. 137-88.
123. Mancia, G., et al., *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the*

*European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens, 2007. 25(6): p. 1105-87.*

124. Kerner, W., J. Brückel, and B. Böhm. *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, Evidenzbasierte Leitlinie DDG - Aktualisierung 10/2004.* 2004 [cited 2009 06.06.2009]; Available from: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Klassifikation\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf).

125. Ryden, L., et al., *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Eur Heart J, 2007. 28(1): p. 88-136.

126. American Diabetes Association, *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2009. 32 Suppl 1: p. S62-7.

127. De Backer, G., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.* Eur Heart J, 2003. 24(17): p. 1601-10.

128. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. *Cholesterinmesswerte im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 in Deutschland 1998* [cited 2009 20.05.2009]; Available from: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gastq&p\\_aid=&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=4228::Cholesterin](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastq&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=4228::Cholesterin).

129. Diaz, V.A., et al., *Race and diet in the overweight: association with cardiovascular risk in a nationally representative sample.* Nutrition, 2005. 21(6): p. 718-25.

130. Gregg, E.W., et al., *Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults.* Jama, 2005. 293(15): p. 1868-74.

131. Thygesen, K., J.S. Alpert, and H.D. White, *Universal definition of myocardial infarction.* Eur Heart J, 2007. 28(20): p. 2525-38.

132. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.* Stroke, 2009. 40(6): p. 2276-93.

133. Mallolas, J., et al., *Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. 51(1): p. 29-36.
134. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Lebenserwartung in Deutschland steigt weiter an*. 2009 [cited 30.09.2009]; Available from: [http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2009/09/PD09\\_364\\_12621,templated=renderPrint.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2009/09/PD09_364_12621,templated=renderPrint.psml).
135. Hauner, H., et al. (2007) *Prävention und Therapie der Adipositas - Evidenzbasierte Leitlinie Version 2007*. Volume,
136. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Gesundheitsrelevantes Verhalten - Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen, Ergebnisse des Mikrozensus 2005*. 2005 [cited 2009 19.06.2009]; Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/GesundheitszustandRisiken/Tabellen/Content75/Rauchverhalten,templated=renderPrint.psml>.
137. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. *Body Mass Index (BMI) der erwachsenen Bevölkerung*. 1998 [cited 2009 30.08.2009]; Available from: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gastq&p\\_aid=&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=8397::Body-Mass-Index](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastq&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=8397::Body-Mass-Index).
138. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. *Bluthochdruck - Gesundheit in Deutschland, 2006*. 2006 [cited 2009 30.08.2009]; Available from: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gastq&p\\_aid=&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=10700::Hypertonie](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastq&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=10700::Hypertonie).
139. Diabetes Deutschland. *Diabetes: Themen und Fakten - Die aktuelle Situation*. Diabetes: Themen und Fakten 2007 [cited 2009 30.08.2009]; Available from: <http://www.diabetes-deutschland.de/aktuellesituation.html>.
140. Colafigli, M., et al., *Cardiovascular risk score change in HIV-1-infected patients switched to an atazanavir-based combination antiretroviral regimen*. *HIV Med*, 2008. 9(3): p. 172-9.
141. Cohn, J.S., et al., *Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages*. *J Lipid Res*, 1988. 29(4): p. 469-79.
142. Mayer, K.H., et al., *Epidemiologic findings on the relationship of time of day and time since last meal to five clinical variables: serum cholesterol, hematocrit, systolic and diastolic blood pressure, and heart rate*. *Prev Med*, 1978. 7(1): p. 22-7.
143. Ferrario, M., et al. *Quality Assessment of Total Cholesterol Measurements in the WHO MONICA Project*. WWW-publications from the

WHO MONICA Project 1999 [cited 2009 30.06.2009]; Available from: <http://www.ktl.fi/publications/monica/tchol/tcholga.htm#score>.

144. Dieleman, J.P., et al., *Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort.* Aids, 2002. 16(5): p. 737-45.

145. d'Arminio Monforte, A., et al., *Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients.* Aids, 2000. 14(5): p. 499-507.

146. Schambelan, M., et al., *Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. 31(3): p. 257-75.

147. Townsend, M.L., et al., *A comparison of the effectiveness of lipid-lowering therapy between HIV- and non-HIV-infected subjects with hyperlipidaemia.* Int J STD AIDS, 2007. 18(12): p. 851-5.

148. Silverberg, M.J., et al., *Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection.* Ann Intern Med, 2009. 150(5): p. 301-13.

149. Murphy, R.L. and W.J. Smith, *Switch studies: a review.* HIV Med, 2002. 3(2): p. 146-55.

150. Saag, M.S., et al., *Switching antiretroviral drugs for treatment of metabolic complications in HIV-1 infection: summary of selected trials.* 2002, The International AIDS Society. p. 47-51.

151. Barragan, P., C. Fisac, and D. Podzamczar, *Switching strategies to improve lipid profile and morphologic changes.* AIDS Rev, 2006. 8(4): p. 191-203.

152. Keiser, P.H., et al., *Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment.* BMC Infect Dis, 2005. 5(1): p. 2.

153. Gil, P., et al., *Long-term efficacy and safety of protease inhibitor switching to nevirapine in HIV-infected patients with undetectable virus load.* Clin Infect Dis, 2004. 39(7): p. 1024-9.

154. Moyle, G.J., et al., *A 48-week, randomized, open-label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipomatrophy.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2003. 33(1): p. 22-8.

155. Sension, M., et al., *Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. 51(2): p. 153-62.
156. Buss, N., et al., *Saquinavir and ritonavir pharmacokinetics following combined ritonavir and saquinavir (soft gelatin capsules) administration*. *Br J Clin Pharmacol*, 2001. 52(3): p. 255-64.
157. Cooper, C.L., et al., *A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy*. *Clin Infect Dis*, 2003. 36(12): p. 1585-92.
158. Parks, D.A., et al., *Steady-state amprenavir, tenofovir, and emtricitabine pharmacokinetics before and after reducing ritonavir boosting of a fosamprenavir/tenofovir/emtricitabine regimen from 200 mg to 100 mg once daily (TELEX II)*. *HIV Clin Trials*, 2009. 10(3): p. 160-7.
159. Hicks, C.B., et al., *Comparison of once-daily fosamprenavir boosted with either 100 or 200 mg of ritonavir, in combination with abacavir/lamivudine: 96-week results from COL100758*. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009. 25(4): p. 395-403.
160. Boffito, M., et al., *Pharmacokinetics of once-daily saquinavir/ritonavir in HIV-infected subjects: comparison with the standard twice-daily regimen*. *Antivir Ther*, 2004. 9(3): p. 423-9.
161. Cardiello, P., et al., *The 48-week efficacy of once-daily saquinavir/ritonavir in patients with undetectable viral load after 3 years of antiretroviral therapy*. *HIV Med*, 2005. 6(2): p. 122-8.
162. Montaner, J.S., et al., *Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naive, HIV-infected patients*. *MedGenMed*, 2006. 8(2): p. 36.
163. Lamotte, C., et al., *Once-daily dosing of saquinavir soft-gel capsules and ritonavir combination in HIV-1-infected patients (IMEA015 study)*. *Antivir Ther*, 2004. 9(2): p. 247-56.
164. Sabin, C.A., et al., *Changes over time in risk factors for cardiovascular disease and use of lipid-lowering drugs in HIV-infected individuals and impact on myocardial infarction*. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(7): p. 1101-10.
165. Martinez, E., et al., *Management of dyslipidaemia in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy*. *Antivir Ther*, 2004. 9(5): p. 649-63.
166. Geshe Thubten Soepa, *Medizinbuddha-Praxis*, ed. Aryatara Institut. 2001, München: Aryatara Institut.

## 8 Lebenslauf

Simone Miriam Gyalrong-Steuer

geboren am 04.08.1979 in Kempten im Allgäu

### **Ausbildung, Qualifikationen und beruflicher Werdegang**

seit 01/07	Wissenschaftliche Tätigkeit im Rahmen der Promotion zum Dr. hum. biol. in der Infektionsambulanz unter der Leitung von Prof. Dr. med. Bogner
seit 01/07	Apothekerin (in Teilzeit) in der Abteilung für Arzneimittelinformation und Pharmakoökonomie in der Apotheke im Klinikum rechts der Isar, München Weiterbildung zur Fachapothekerin für Klinische Pharmazie
10/06 – 12/06	Aufenthalt in Nepal, Arbeit im Amppipal Community Hospital
06/06 – 09/06	Offizinapothekerin in der Apotheke Nr. 10, Kempten
06/06	Approbation als Apothekerin
11/05 - 04/06	Zweite Hälfte des praktischen Jahres in der Apotheke des Klinikums Heidenheim
05/05 – 10/05	Erste Hälfte des praktischen Jahres in der Engel Apotheke, Regensburg
10/01 – 07/02	Studienaufenthalt an der School of Pharmacy, London
10/99 – 04/05	Studium der Pharmazie an der Universität Regensburg
09/90 – 06/99	Hildegardis-Gymnasium Kempten, Abitur

---

## Medizin-Buddha-Mantra [166]

OM NAMO BHAGAWATE BHEKANDZYAI  
GURU BENDURYA PRABHA RANDZAYA  
TATHAGATAYA ARHATE SAMYAKSAM BUDDHAYA  
TAYATA OM BHEKANDZYAI BHEKANDZYAI MAHA BHEKANDZYAI  
BHEKANDZYAI RANDZA SAMUNGATE SOHA



Der Sanskrit-Begriff „Bhekandzyai“ trägt die Bedeutung „Medizin“. Durch die Wiederholung im Mantra werden Medizin gegen negative Handlungen, Medizin gegen geistige Verblendungen und Medizin gegen das subtile Ego umfasst.

Der Medizin-Buddha ist ein heilender Buddha. Seine Funktion ist es, Lebewesen von äußerer und innerer Krankheit zu befreien. Sein Körper ist blau wie Lapislazuli, in seinen Händen hält er eine juwelengeschmückte Schale mit Nektar und eine Myrobalanpflanze, die als herausragendes Heilmittel gilt.

---

§ Thangka aus eigenem Besitz

---

*May all beings everywhere  
Plagued by sufferings of body and mind,  
Obtain an ocean of happiness and joy  
By virtue of my merits.*

*May no living creature suffer,  
Commit evil or ever fall ill.  
May no one be afraid or belittled,  
With a mind weighed down by  
depression.*

*May the blind see forms  
And the deaf hear sounds.  
May those whose bodies are worn with  
toil  
Be restored on finding repose.*

*May the naked find clothing  
The hungry find food;  
May the thirsty find water  
And delicious drinks.*

*May the poor find wealth,  
Those weak with sorrow find joy;  
May the forlorn find hope,  
Constant happiness and prosperity.*

*May there be timely rains  
And bountiful harvests;  
May all medicines be effective  
And wholesome prayers bear fruit.*

*May all who are sick and ill  
Quickly be freed from their ailments.  
Whatever diseases there are in the world,  
May they never occur again.*

*May the frightened cease to be afraid  
And those bound be freed;  
May the powerless find power  
And may people think of benefiting each  
other.*

aus dem Bodhisattvacharyavatara von Shantideva [167]