

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV,
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Wirkung und Einfluss unterschiedlicher Dosierungen von
Triacetyluridin als Nahrungsergänzung auf Lipodystrophie und
Polyneuropathie bei HIV-infizierten Patienten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Julia Klein
aus München
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Johannes Bogner
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Volker Hüge
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	15.03.2018

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	- 3 -
1.1 Therapie der HIV- Infektion	- 4 -
1.1.1 Pathophysiologie der HIV-Infektion.....	- 4 -
1.1.2 Therapie- Prinzipien.....	- 7 -
1.2 Nebenwirkungen der HIV-Therapie	- 9 -
1.2.1 Polyneuropathie	- 10 -
1.2.2 Lipodystrophie	- 12 -
1.2.3 Mitochondriale Toxizität	- 15 -
1.3 Uridin - 19 -	
1.3.1 Hypothese	- 20 -
1.3.2 Existierende Studien zu Uridin zum Vergleich	- 21 -
1.4 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung.....	- 23 -
2 Material und Methoden	- 24 -
2.1 Projektaufbau	- 24 -
2.2 Triacetyluridin (TAU)	- 26 -
2.3 Methoden der Datenerhebung.....	- 26 -
2.3.1 TAU- Spiegelmessung	- 26 -
2.3.2 Subjektiver Fragebogen	- 27 -
2.3.3 Quantifizierung der Lipodystrophie.....	- 27 -
2.3.4 Messung der Polyneuropathie.....	- 29 -
2.4 Statistik	- 30 -
3 Ergebnisse	- 31 -
3.1 Gruppenzusammensetzung	- 31 -
3.2 TAU-Talspiegelmessung	- 34 -
3.3 Polyneuropathie	- 36 -
3.3.1 Objektiv mit Hilfe der Nervenleitgeschwindigkeitsmessung und neurologischer Untersuchung	- 36 -
3.3.2 Subjektive Veränderung mit Hilfe eines Fragebogens	- 40 -
3.4 Lipodystrophie	- 42 -
3.4.1 Objektiv.....	- 44 -

3.4.2 Subjektive Bestimmung der Veränderung der Lipodystrophie durch Auswertung des Fragebogens	- 53 -
4 Diskussion	- 57 -
4.1 Talspiegel.....	- 57 -
4.2 Antiretrovirale Therapie	- 59 -
4.3 Wirkung der jeweiligen Dosierung.....	- 60 -
5 Zusammenfassung und Wertung der Ergebnisse	- 65 -
6 Danksagung	- 68 -
7 Literaturverzeichnis	- 69 -
8 Anhang.....	- 76 -
8.1 Abbildungen	- 76 -
8.2 Tabellen	- 78 -
9 Eidesstaatliche Versicherung.....	- 82 -

1 Einleitung

Der die erworbene Immunschwäche AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) auslösende Erreger wurde 1983 durch die Isolation von HTLV-III, einer Variante des T-lymphotropen Retrovirus HTLV-I, das später in humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) umbenannt wurde, entdeckt [1, 2]. Erste anti-retrovirale Medikamente wie das 1987 auf den Markt gebrachte AZT (Zidovudin, Retrovir ®) konnten die Symptome verbessern und das Auftreten des Vollbildes AIDS hinauszögern. Endete die Erkrankung 1987 in der Regel noch mit dem Tod, so konnte innerhalb weniger Jahre mit der Einführung der HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie) aus der unwiderruflich tödlichen Erkrankung eine dauerhaft und effektiv behandelbare Krankheit werden. Ende 2014 lebten nach Schätzung des Robert Koch-Instituts rund 83.400 Menschen mit einer HIV-Infektion oder AIDS, ca. 480 Menschen starben im gleichen Jahr [3].

Einnahmebedingungen und Verträglichkeit der Medikamente konnten deutlich verbessert werden und es besteht aktuell eine weit höhere Überlebenschance als noch vor 10 Jahren. Voraussetzung ist jedoch die regelmäßige, konsequente und lebenslange Einnahme der Medikamente. Dies birgt bei immer wieder drohenden Resistenzen und neu auftretender Langzeittoxizität noch nicht abschätzbaren Risiken, die auch durch die zu kurze Erfahrungsdauer (ca. 18 Jahre) begründet sind. Neue Erkenntnisse, neue Behandlungsstrategien und neu auftretende Nebenwirkungen neuer Medikamente werfen stets neue Fragen auf, die es noch zu lösen gilt.

1.1 Therapie der HIV- Infektion

Um die Angriffspunkte der HIV- Therapie besser aufzeigen und verstehen zu können, wird im Anschluss kurz der Ablauf der Infektion erläutert.

1.1.1 Pathophysiologie der HIV-Infektion

Zwei unterschiedliche Viren, HIV-1 (Erstbeschreibung 1983; Barre-Sinoussi, Gallo) und HIV-2 (Erstbeschreibung 1986; Clavel) sind als Auslöser der erworbenen Immunschwäche AIDS bekannt. Hierbei wird jedoch dem HIV-2-Virus weltweit ein Anteil von lediglich unter 1% zugeschrieben.

Das „Human Immunodeficiency Virus“ ist ein Retrovirus und wird zu der Untergruppe der Lentiviren gezählt. Schleimhäute und die Blutbahn sind als Eintrittspforte bekannt. Zielzellen sind die so genannten CD4-Rezeptor- tragenden Zellen [4], dabei werden am häufigsten Makrophagen und T-Helfer-Zellen infiziert.

Die etwa 100 nm großen HIV-1-Viruspartikel sind von einer Lipoproteinhülle umgeben, in die insgesamt 72, etwa 10 nm große, sogenannte „env“-Glykoproteinkomplexe („gp160“) eingebettet sind. Diese bestehen aus einem externen Anteil („gp120“) und einem Transmembranprotein („gp41“). Die Virushülle enthält außerdem verschiedene Proteine der Wirtszelle sowie Adhäsionsproteine, die das Anheften an andere Zielzellen erleichtern. Zunächst bindet das Virus mit dem externen Anteil seines Hüllproteins „gp120“ an den CD4-Rezeptor an. Diese Bindung allein reicht jedoch nicht aus, um die nötigen Voraussetzungen zur Membranfusion zu schaffen. Je nach Zielzelle sind unterschiedliche Chemokinrezeptoren notwendig. T-trope HIV-Isolate, die vorwiegend aktivierte PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell, mononukleäre Zellen des peripheren Blutes) und Zelllinien infizieren, benutzen CXCR4 für den Eintritt in die CD4-positive Zielzelle. M-trope Isolate, die sowohl PBMC als auch

Monozyten und Makrophagen infizieren können, benötigen dagegen CCR5 zusätzlich zu CD4 [5], [6].

Nach der Bindung wird eine Konformationsänderung in „gp120“ ausgelöst, so dass eine Interaktion von „gp120“ mit dem jeweiligen Chemokinrezeptor der Zielzelle möglich ist und es zur Fusion mit der Wirtszelle kommen kann.

„Gp41“, der transmembrane Anteil des Virushüllproteins „gp160“, spielt bei der Fusion der Virus- mit der Wirtszellmembran eine zentrale Rolle. Nach der Bindung von „gp160“ an CD4 erfährt auch „gp41“ eine Konformationsänderung, die die letztendliche Membranfusion abschließt. Hierbei kommt es zu einer Insertion des hydrophoben „gp41“-NH₂-terminalen Endes in die Membran der Zielzelle [7]

Nach der Entleerung des Virus in die Zelle (= „Uncoating“) wird mit Hilfe eines sich im Virus befindenden Enzyms, der „Reversen Transkriptase“ die Virus-RNA in eine komplementäre doppelsträngige DNA umgewandelt. Bei Aktivierung der T-Helfer-Zelle kann sich diese durch das Enzym „Integrase“ in das Genom der Zelle einbauen. Bis dahin stellen die ruhenden CD4-T-Zellen zusammen mit den Makrophagen, Monozyten und Mikroglia ein langlebiges Virenreservoir dar [8]. Dieses Stadium entspricht der latenten Phase der Erkrankung.

Eine kleine Population aktivierter infizierter (<0,05%) CD4- T-Zellen treten in einen ruhenden Zustand ein und wird zu Gedächtniszellen. Diese Zellen erlauben keine Virusreplikation. So persistiert das Virus als Provirus während der gesamten Lebensspanne dieser Zellen, die Jahre überleben, da sie die Basis für das immunologische Gedächtnis darstellen. Wenn diese ruhenden Zellen wieder aktiviert werden (z.B. durch Antigenkontakt bei einer gewöhnlichen opportunistischen Infektion), wird auch die Virusproduktion wieder reaktiviert. Während die Gedächtniszelle gegen einen anderen Krankheitserreger vorgehen will, beginnt sie, neue HI-Viren freizusetzen, welche wiederum andere Zellen infizieren können.

Wird das Genom des Virus eingebaut, beginnt die Zelle das Virus zu replizieren. Nach Transkription und Translation werden die fertigen Viren-Proteine durch die „HIV-Protease“ gespalten, neue HIV- Partikel entstehen und werden schließlich freigesetzt. Der Zyklus beginnt von vorne. Die befallenen Zellen teilen sich nicht mehr und sterben ab. Konsekutiv nimmt die Zahl der CD4- Zellen immer weiter ab und durch ihre Wechselwirkung mit anderen Zellen des Immunsystems auch die Zahl der anderen Lymphozyten. Als Folge kommt es nach und nach zu einem Ausschalten des Immunsystems [9]

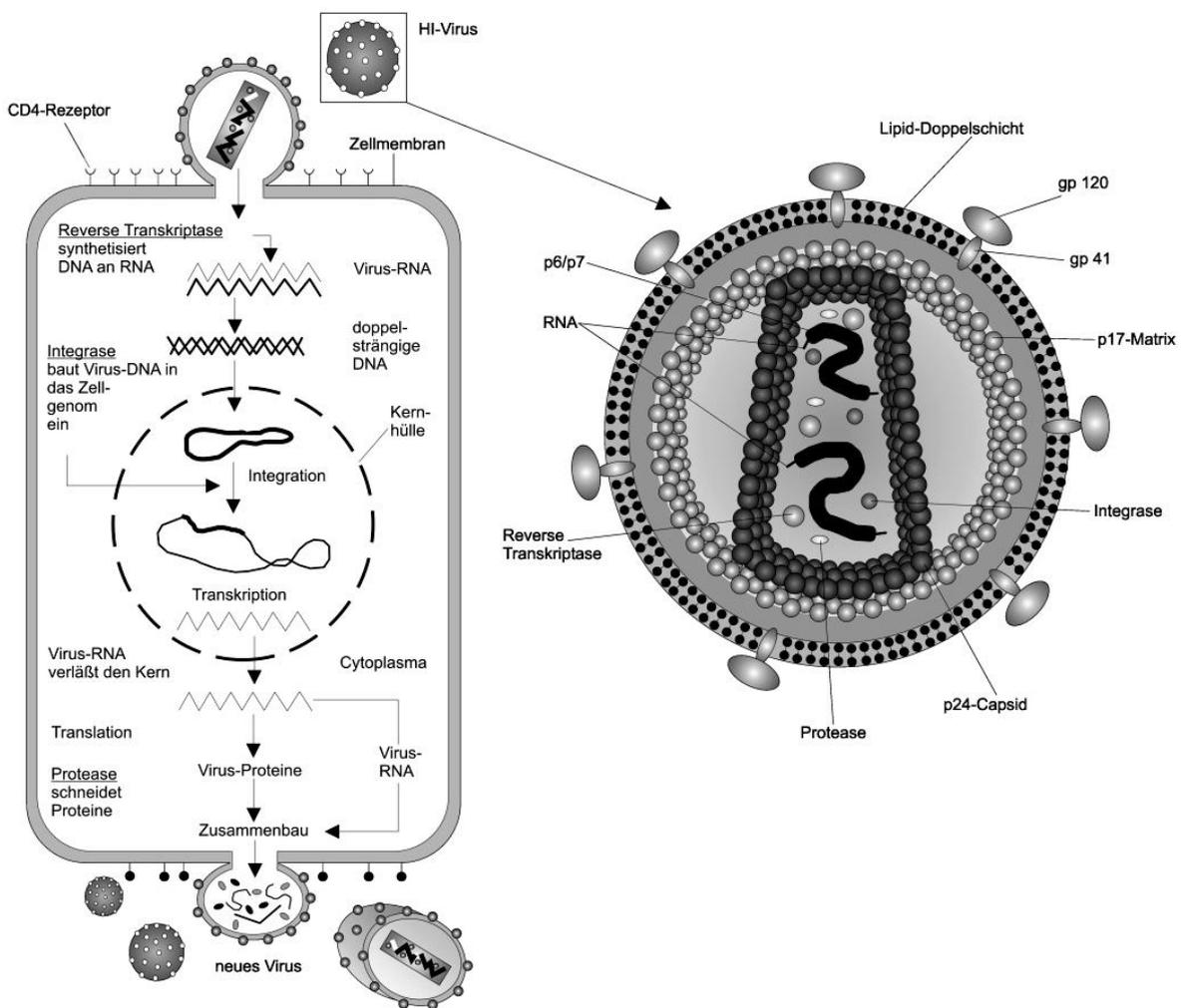


Abbildung 1: Aufbau und Vermehrung des HIV [10] Beyer, D., *Aufbau und Vermehrung des HIV*, Wikipedia, Editor. 1997.

1.1.2 Therapie- Prinzipien

Es lassen sich fünf Wirkstoffklassen unterscheiden, die an unterschiedlichen Stellen des Zyklus des HI-Virus angreifen:

- Nukleosidische bzw. Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)
- Nicht- nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)
- Protease- Inhibitoren (PIs)
- Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)
- Integrase- Inhibitoren

Insgesamt sind mehr als 30 (März 2016) Einzel- und Kombinationspräparate zur Behandlung von HIV zugelassen (s.a. Anhang, Tabelle 23)

NRTIs haben als Angriffspunkt die „Reverse Transkriptase“. Diese übersetzt wie oben beschrieben die RNA des Virus in DNA. Als sogenannte „falsche“ Bausteine konkurrieren diese Medikamente als potentielle Substrate mit den physiologischen Nucleosiden, von denen sie sich durch geringe Modifikationen am Zuckermolekül (Ribose) unterscheiden. Der Einbau der Nucleosidanaloga induziert den Abbruch der DNS-Kette, da keine beständigen Phosphodiesterbrücken zur Doppelstrangstabilisierung aufgebaut werden können [11].

Auch NNRTIs hemmen die „Reverse Transkriptase“. Im Unterschied zu den NRTIs binden diese direkt und nicht-kompetitiv an das Enzym nahe der aktiven Bindungsstelle der Nucleoside. Durch diese Komplexbildung wird die Substratbindungsstelle blockiert. Die „Reverse Transkriptase“ kann weniger Nucleoside binden und die Virenreplikation wird gehemmt [11].

Wird die Aufspaltung des viralen Makromoleküls durch Hemmung der HIV-Protease unterbunden, entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel. Die Proteaseinhibitoren blockieren dabei das aktive Zentrum der Protease [12].

Die so genannten Entry- Inhibitoren verhindern den Eintritt des Virus in die Zelle und werden je nach Eingriffsstelle in drei Kategorien aufgeteilt: die Attachment-Inhibitoren, die Ko-Rezeptorantagonisten und die Fusions-Inhibitoren. Die Ko-Rezeptorantagonisten blockieren die für den HIV Eintritt wichtigen Ko-Rezeptoren, d.h. CCR5 vor allem bei Makrophagen und CXCR4 vor allem bei T-Helfer-Zellen. Hier hat man mit „Maraviroc“ (Celsentri®, USA: Selzentry®) einen in Europa seit 2007 eingeschränkt (nicht für therapienaive Patienten) zugelassenen CCR5-Antagonisten. „Maraviroc“ bindet allosterisch an den Rezeptor, besetzt ihn also nicht nur, sondern verändert das Rezeptormolekül räumlich über die Bindung in eine transmembrane Tasche, was die Bindung des viralen Proteins an den Rezeptor erschwert.

Die anschließende Fusion von Virus und Zielzelle wird durch die Fusionsinhibitoren (FIs) gehemmt, die durch Andocken an „gp41“ einen Teil der essentiellen Konformationsänderung unterbinden [13]. Das Medikament „T-20“ (Enfuvirtide, Fuzeon®) ist seit Mai 2003 in Europa bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen zugelassen. Es muss zweimal täglich subkutan injiziert werden und ist aufgrund der komplizierten Herstellung äußerst kostenintensiv. „T-20“ bindet an die Intermediärstruktur des HIV-Proteins „gp41“, die bei der Fusion von HIV mit der Zielzelle entsteht [14, 15].

Die Integrase ist neben der Reversen Transkriptase und der Protease eines der drei Schlüsselenzyme im HIV-1-Replikationszyklus. Sie ist bei der Integration viraler DNA in die Wirts-DNA im Zellkern beteiligt und für die Vermehrung von HIV unverzichtbar [16]. Die Integration verläuft in mindestens vier Schritten, die durch unterschiedliche sogenannte „Integrase-Inhibitoren“ verhindert werden können [17].

Zuerst bindet das Integrase-Enzym an die virale DNA und bildet einen so genannten Präintegrationskomplex [18]. Pyranodipyrimidine können als Integrase-DNA-Bindungshemmer diesen Schritt unterbinden.

Dann findet die 3'- Prozessierung statt. Das Enzym schneidet an beiden viralen DNS-Enden ein Dinukleotid heraus und es entstehen neue 3'-Hydroxylenden [18, 19]. Sogenannte Prozessierungsinhibitoren sind Styrylquinolone oder Diketosäuren.

Als dritter Schritt folgt nun der Strangtransfer, nachdem der prozessierte Präintegrationskomplex durch eine Zellkernpore in den Zellkern der Zielzelle eingeschleust wurde. Die Integrase bindet die beiden Hydroxylenden der viralen DNA an die Phosphordiesterbrücken der Wirts-DNA.[20-22]. Hier greift der im Dezember 2007 erste zugelassene Strangtransferinhibitor Raltegravir ein. Ein weiterer Stranginhibitor, Elvitegravir wurde als Kombinationspräparat, der sogenannten QUAD-Pille (jetzt Stribild®: Elvitegravir, Cobicistat, Tenofovir und FTC) im Juni 2013 zugelassen. Der neueste Wirkstoff, ein Stranginhibitor der zweiten Generation, ist Dolutegravir, welcher für Europa erst im Januar 2014 zugelassen wurde [23, 24].

Die Integration der viralen DNA wird dann mit der „Lückenreparatur“, bei der die Lücken zwischen viraler und Wirtszell-DNA geschlossen werden, beendet. Dieser vierte Schritt wird durch wirtszelleigene Reparaturenzyme vorgenommen. Die Integrase ist hierfür nicht mehr notwendig.

Die so genannten „Attachement-Inhibitoren“ sollen das Andocken des Virus über das Hüllprotein „gp120“ verhindern. Diese Medikamente befinden sich zum Zeitpunkt der Arbeit noch in Ihrer klinischen Erprobung, so dass hier nicht weiter auf sie eingegangen wird.

1.2 Nebenwirkungen der HIV-Therapie

In kaum einem anderen Fachgebiet hat sich in den letzten 10 Jahren so viel getan, wie in der Verbesserung der Verträglichkeit der HIV Medikation. Die aktuelle Therapie besitzt kaum noch oder nur noch leichte Nebenwirkungen. Zudem kann

durch die Vielzahl der Therapiemöglichkeiten bei Nichtvertragen relativ leicht ein Medikamentenwechsel vollzogen werden.

Es können gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoen auftreten. Es können hepatotoxische [25] oder auch nephrotoxische [26] Nebenwirkungen sowie ,Allergien [27], Osteoporose [28] oder hämatologische Veränderungen ausgelöst werden [29]. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit soll auf den heute nur noch selten bis kaum vorkommenden Nebenwirkungen Lipodystrophie und Polyneuropathie liegen.

1.2.1 Polyneuropathie

Durch die heutigen Behandlungsmöglichkeiten sind neurologische Erkrankungen sehr viel seltener geworden. Statt der früher häufigen HIV-bedingten Demenz treten heute meist leichtere Formen der Schädigung des Nervensystems auf. Die häufigste neurologische Komplikation der HIV- Infektion ist die Erkrankung der peripheren Nerven. 2011 betraf dies noch 30% aller HIV Patienten in späteren Stadien [30]. Aufgrund des diffusen Befallsmuster wird diese nicht nur periphere Neuropathie, sondern auch Polyneuropathie genannt.

Dabei sind die primär HIV-assoziierten Neuropathien im Vergleich zu den medikamentös-toxisch bedingten in den Hintergrund getreten [31].

Eine Tabelle soll im Folgenden die unterschiedlichen Formen der Polyneuropathie zeigen.

Tabelle 1: Formen der Polyneuropathie und Polyradikulitis bei der HIV-Infektion

Form	HIV-Infektion	Klinik
Primär HIV-assoziierte Neuropathien		
Akute Inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (akutes Guillan-Barre-Syndrom, GBS)	Serokonversion, asymptomatisch ohne oder mit beginnendem Immundefekt	Symmetrische Paresen, Sensibilitätsstörungen, meist Areflexie
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (chronisches Guillan-Barre Syndrom, CIDP)	Asymptomatisch evtl. bei beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Symmetrische Paresen, Sensibilitätsstörungen, oft Areflexie im Verlauf
Neuropathie bei Vaskulitis	Asymptomatisch Ohne oder mit beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Meist multiple, asymmetrische Ausfälle einzelner Nerven, selten distal-symmetrische sensorische Defizite
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)	Beginnender Immundefekt	Meist distal-symmetrische, selten multifokale sensomotorische Defizite
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie (DSSP)	Meist AIDS oder schwerer Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft
Sekundäre Polyneuropathien		
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft
Akutes neuro-muskuläres Schwächesyndrom	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Rasch progrediente Tetraparese, meist nur geringe sensible Störungen
Mononeuritis multiplex bei CMV-Infektion oder Lymphom	AIDS	Asymmetrische sensomotorische Defizite
Polyradikulitis bei Infektion mit CMV, M. tuberculosis oder Meningeosis lymphomatosa	AIDS	Schlaffe Paraparese der Beine, Sensibilitäts- und Blasenstörungen

Die als Nebenwirkung der HIV-Medikation anzusehende medikamentös-toxische Polyneuropathie muss vor allem von der am häufigsten vorkommenden distal-

symmetrischen, vorwiegend sensiblen, axonalen Polyneuropathie (DSSP) unterschieden werden. Klinisch können beide kaum differenziert werden. Sie manifestieren sich mit Taubheitsgefühl, Schmerzen und Kribbeln in den distalen Extremitäten vor allem der Beine. Es kann zu einem Ausfall des Achillessehnenreflexes kommen und zu einer Herabsetzung des Vibrationsempfindens in den Großzehen und Knöcheln. In der Elektromyographie und Elektroneurographie zeigen sich Schädigungen vor allem der sensiblen Anteile der Beinnerven. Daher ist zur Differenzierung der medikamentös-toxischen Polyneuropathie zur DSSP vor allem eine genaue Medikamentenanamnese ausschlaggebend. Zudem kann eine Bestimmung der Lactatkonzentration im Serum wegweisend sein, da diese bei der medikamentös-toxischen Form zu 90%, vor allem bei Einnahme des D4T erhöht ist [32].

Als wichtigste neurotoxische Medikamente der HIV-Medizin sind DDI, D4T und zum Zeitpunkt des Projekts auch DDC bekannt. Diese Medikamente werden aktuell nur noch selten eingesetzt oder wurden bereits vom Markt genommen wie das DDC 2006 [33, 34]. Im März 2011 folgte sogar ein Rote-Hand-Brief der Firma, wonach D4T nur noch dann indiziert ist, „wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt und wann immer möglich auf eine geeignete Therapie-alternative umgestellt werden.“ Weitere relevante neurotoxischen Medikamente sind das Antibiotikum Dapson (kaum noch verwendetes Reservemedikament zur Prophylaxe von PCP und Toxoplasmose), Metronidazol (Therapie der Wahl bei bakterieller Vaginose), Isoniazid (zur Kombinationsbehandlung der Tuberkulose) und das Zytostatikum Vincristin (zum Beispiel zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms).

1.2.2 Lipodystrophie

Das Lipodystrophie-Syndrom umschreibt einen Symptomenkomplex aus metabolischen Faktoren und Fettverteilungsstörungen [35]. Bis heute gibt es weder

eine einheitliche Definition noch eine validierte Klassifizierung. Ätiologisch ist eine multifaktorielle Genese aus HIV-spezifischen Faktoren, medikamentösen und patienteneigenen Faktoren wahrscheinlich.

Die Fettverteilungsstörung setzt sich aus einer Abnahme der subkutanen Fettmasse, vor allem fazial/bukkal, orbital und temporal und an den Extremitäten (periphere und faziale Lipoatrophie), sowie einer zentralen Fettleibigkeit und einer viszeralen Fettakkumulation zusammen (Lipohypertrophie). Seltener kann es auch zu einem so genannten Stiernacken kommen, was einer Fettansammlung im dorsozervikalem Bereich entspricht. All diese unterschiedlichen Ausprägungen können einzeln, in unterschiedlicher Gewichtung kombiniert und im Gesamten vorkommen [36].

Häufig ist dieses Phänomen mit einer metabolischen Störung wie der Insulinresistenz, einer Glucosetoleranzstörung bis hin zum Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, einem niedrigen HDL-Cholesterin sowie einer Hyperlaktatämie assoziiert. Eine Übersicht gibt folgende Tabelle:

Tabelle 2: Manifestation des Lipodystrophiesyndroms

Klinische Zeichen	Metabolische Zeichen
Periphere Lipoatrophie an den Extremitäten	Hypertriglyceridämie
Faziale Lipoatrophie	Hypercholesterinämie
Zentrale Fettakkumulation	Insulinresistenz
	Typ 2 Diabetes mellitus
	Laktatazidose

Das Lipodystrophiesyndrom trat vor allem unter den ersten antiviralen Medikamenten auf, insbesondere der ersten PI-Generation mit Indinavir und Saquinavir, aber auch den NRTIs D4T, DDI und AZT. Unter den aktuell verordneten HIV-Medikamenten aller Klassen ist das Syndrom deutlich seltener geworden [37].

So wurde DDI 2006 bereits vom Markt genommen und D4T soll nur noch in letzter Instanz eingesetzt werden (siehe auch oben unter „Polyneuropathie“). AZT wird nicht mehr als Primärtherapie, aber noch als Zweit- bzw. Dritttherapie und zur Transmissionsprophylaxe eingesetzt. Sowohl Indinavir als auch Saquinavir spielen in der HIV Medikation kaum noch eine Rolle, aufgrund der hohen Pillenanzahl (Saquinavir) oder Einnahmehäufigkeit (Indinavir) und der auftretenden Nebenwirkungen wie Nephrolithiasis bei Einnahme von Indinavir [38] oder einer dosisabhängigen QT-Verlängerung bei Einnahme von Saquinavir.

Pathophysiologische Vermutungen legen nahe, dass erstens Lipoatrophie und Lipoakkumulation wohl nicht (oder nur teilweise) Ergebnisse gemeinsamer pathophysiologischer Prozesse sind und zweitens NRTIs, NNRTIs und PIs unterschiedlich ausgeprägte, wahrscheinlich überschneidende, sicher aber synergistische Effekte haben [39, 40].

Zudem lässt sich unter den einzelnen Medikamentengruppen eine differente Gewichtung der Ausprägungen feststellen. So dominiert unter den NRTIs der periphere, subkutane Fettverlust, während die Zunahme des abdominalen Fettgewebes deutlich geringer als unter PI ausfällt [41].

Den PIs sind vor allem die metabolischen Veränderungen zuzuordnen. So haben zum Beispiel zahlreiche *in vitro* Untersuchungen gezeigt, dass nahezu alle PIs direkt Insulinresistenz in Adipozyten verursachen können. Vierwöchige Kurzzeitbehandlungen, ja sogar einmalige Gaben von Indinavir führten in gesunden Probanden zu einer akut reduzierten insulinvermittelten Gesamtkörperglukoseaufnahme [42].

Auch Dyslipidämien sind unter allen PIs beschrieben worden. Die Ausprägung variiert jedoch: unter Atazanavir und Darunavir ist sie geringer als unter Lopinavir/r. Lopinavir/r erhöhte in der Erstlinientherapie das Gesamtcholesterins um 18 % und die Triglyzeride um 40 % [43].

Insgesamt steigt das Risiko einer Lipodystrophie mit der Therapiedauer ebenso wie mit dem Alter der Patienten und dem Ausmaß des Immundefekts an [40, 44]. Trotzdem kann schon die asymptomatische HIV-Infektion mit Störungen des Lipidstoffwechsels verbunden sein. Im Verlauf der Erkrankung fallen bei unbehandelten Patienten oft die Gesamtcholesterinwerte und HDL-Werte kontinuierlich ab und milde Hypertriglyzeridämien sind nicht selten.

1.2.3 Mitochondriale Toxizität

Viele Nebenwirkungen der früheren Nukleosidanaloga, wie Zidovudin, Stavudin, Zalcitabin und Didanosin sind mit einer sogenannten mitochondrialen Toxizität zu erklären. Hierunter versteht man den Hauptmechanismus, über welchen Nukleosidanaloga zu Stoffwechsel- und Organveränderungen führen können [45], auch genannt die „Pol- γ -Hypothese“.

Nachdem die NRTIs nach Aufnahme in die Körperzellen phosphoryliert worden sind und so ihre Wirkung entfalten können, sind sie jetzt nicht nur in der Lage, die Reverse Transkriptase des HI-Virus zu inhibieren, sondern auch mit der körpereigenen Gamma-Polymerase zu interagieren [46] und so die Replikation der mitochondrialen DNS quantitativ zu reduzieren (Depletion). Da die mitochondriale DNS für Untereinheiten der Atmungskette kodiert, wird durch ihre Verminderung eine Atmungskettendysfunktion induziert. Da die Atmungskette wichtige Funktionen im Stoffwechsel des Menschen übernimmt, resultiert aus ihrer Beeinträchtigung eine Vielzahl von Nebenwirkungen der NRTIs. Zum einen ist die Atmungskette für die oxidative Synthese des ATP (Adenosintriphosphat) zuständig und verstoffwechselt zum anderen NADH (Nicotinamidadenindinukleotid) und FADH (Flavinadenindinukleotid) als Endprodukte des Fettsäureabbaus. Außerdem ist das wichtige Enzym Dihydroorotsäuredehydrogenase (DHODH) in der Mitochondrienmembran lokalisiert, welches für die Synthese der Pyrimidinnukleoside benötigt wird. Die mitochondriale Toxizität folgt bestimmten Prinzipien [47]

1. Es besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung: Je höher die Konzentration bestimmter NRTIs, desto stärker tritt die mitochondriale Depletion auf.
2. Es besteht eine Zeitabhängigkeit: Je länger die NRTI-Exposition, desto stärker entwickelt sich die mtDNA-Depletion. Bei längerer Exposition können auch relativ geringe Medikamentenspiegel bereits zu Nebenwirkungen führen.
3. Es gibt substanzspezifische Unterschiede in der Potenz mit der Gamma-Polymerase zu interagieren. Die aktiven Metabolite von DDI (Videx®) und D4T (Zerit®) sind/waren die stärksten Inhibitoren.
4. Eine Ausnahme stellt AZT dar. Da AZT-Triphosphat nur ein schwacher Inhibitor der γ -Polymerase ist, erklärt ein anderer Mechanismus die Verminderung der mitochondrialen DNA. AZT inhibiert über die intrazelluläre Thymidinkinasen die Synthese von DNA-Bausteinen und induziert so eine mtDNA-Depletion. AZT scheint in manchen Körperzellen auch zu D4T verstoffwechselt zu werden [48].
5. Die mitochondriale Toxizität ist gewebespezifisch. Die intrazelluläre und intramitochondriale Aufnahme sowie die Aktivierung der NRTIs durch Phosphorylierung können von Zelltyp zu Zelltyp sehr unterschiedlich ablaufen.
6. Zwei und mehrere NRTIs können sich in ihrer Toxizität gegenseitig verstärken.
7. Auch Mutationen der mtDNA werden bei NRTI-Exposition vermehrt beobachtet [49].

Klinisch kann sich die Depletion der mitochondrialen DNA auf unterschiedlichste Weise zeigen (siehe Abbildung 2). Durch die Medikamenten induzierten Funktionsstörungen kann es zu klinischen Auswirkungen wie einer Steatose der Leber mit oder ohne Serumtransaminasenerhöhung [50] kommen oder einem erhöhten Serum-Laktat [51], welches meist asymptomatisch bleibt oder aber mit Erbrechen und Übelkeit, rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden und Myalgien einhergeht. Eine weitere schwere Nebenwirkung ist auch die mitochondriale

Myopathie [52], die sich vor allem in einer belastungsabhängigen Skelettmuskelschwäche (oft ohne Creatinkinasen-Erhöhung im Serum) manifestiert.

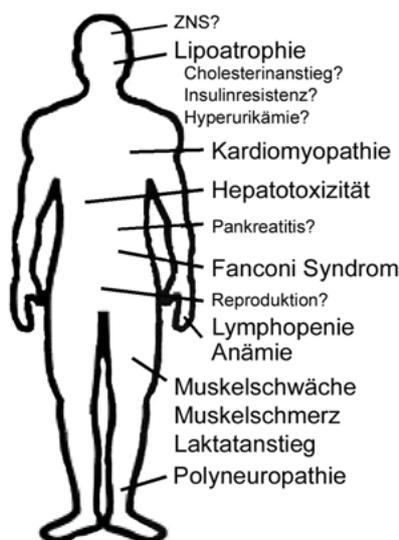


Abbildung 2: Manifestationsmöglichkeiten mitochondrialer Toxizität. Bei den mit Fragezeichen versehenen Symptomen ist die Assoziation noch nicht eindeutig geklärt [53]

Frühere NRTIs führten nicht nur durch Depletion mitochondrialer DNA zur Dysfunktion der Atmungskette, sondern auch über andere Mechanismen.

Zahlreiche Stoffwechselfunktionen sind abhängig von einer regelrechten Funktion der Atmungskette. Ein Enzym der *de novo*-Synthese von Pyrimidinen, die Dihydroorotsäuredehydrogenase (DHODH), ist an der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert [54]. Die DHODH katalysiert die Oxidation von Dihydroorotat zu Orotat, aus dem dann Uridinmonophosphat (UMP) als Grundbaustein für die weiteren Pyrimidin-Nukleotide, Cytidinmonophosphat (CMP) und Thymidinmonophosphat (TMP) synthetisiert wird. Via Ubiquinon (ein Bestandteil der Atmungskette) bezieht die DHODH die benötigten Elektronen für die Oxidation von Dihydroorotat zu Orotat. Die Pyrimidin *de-novo*-Synthese ist

somit funktionell an die Atmungskette gekoppelt [55]. Eine Dysfunktion der Atmungskette kann daher zu einer Störung der Pyrimidin-*de-novo*-Synthese mit intrazellulär verminderten Uridinspiegeln führen [56]. Uridin ist für das Zellwachstum als Vorläufer der weiteren Pyrimidin-Nukleotiden unabkömmlich.

Vor allem wegen Ihrer Toxizität sind die oben genannten Medikamente kaum noch in Gebrauch. Bei den heutigen genutzten NRTIs wie Tenofovir und Abacavir konnte gezeigt werden, dass sie kaum bis gar nicht die Gamma-Polymerase inhibieren und keine signifikante Verminderung der mitochondrialen DNA verursachen [57, 58]. Wird von einer mitochondrial toxischen Therapie auf eine weniger toxische gewechselt, kann sich die mitochondriale DNA wieder normalisieren [59].

Mittlerweile wird aber immer deutlicher, dass eine mitochondriale Toxizität nicht nur durch NRTIs ausgelöst wird, sondern zusätzliche Faktoren eine Rolle spielen. MtDNA-Verlust und mitochondriale Dysfunktion im Fettgewebe wurde zum Beispiel auch bei unbehandelten Patienten beobachtet [60] und die Messungen von mtDNA im Blut hatte nur wenig Aussagekraft für diese Fettgewebsveränderungen. Am Beispiel der Lipoatrophie wird somit deutlich, dass noch zusätzliche oder alternative Mechanismen, wie z. B. die Störung der Genregulation von Mitochondrien und Adipozyten an der Entstehung beteiligt sind [61]. Außerdem kann auch die HIV-Infektion *per se* zur mitochondrialen Toxizität beitragen. So wurde in unterschiedlichen Geweben Therapie-naiver HIV-Patienten ein niedrigerer mtDNA-Gehalt als bei nicht infizierten Kontrollpersonen nachgewiesen [62-64].

Eine neuere Studie zeigt wie mitochondriale Toxizität auch durch Störung des Ribonukleotid- und Desoxyribonukleotid Pools ausgelöst werden kann, also unabhängig von der Hemmung der γ -Polymerase [65].

Schwierig gestaltet sich die Messung der mitochondrialen Veränderungen im Bezug zu ihrem klinischen Bild. Ein Routine-Laktatscreening asymptomatischer

NRTI-behandelter Patienten zum Beispiel ist nicht verlässlich, da weder erhöhte noch normale Laktatwerte in asymptomatischen Patienten prädiktiv sind [66]. Die Quantifizierung der mtDNA im Blut korreliert ebenfalls nicht mit dem Grad der mitochondrialen Toxizität [61, 67]. Zur Beurteilung der oxidativen Kapazität hepatischer Mitochondrien wurde in mehreren Studien der [¹³C]Methionin-Atemtest verwendet, der jedoch aufgrund verschiedener Störfaktoren ebenfalls schwierig zu standardisieren erscheint [68]. Auch korreliert eine Veränderung der mitochondrialen DNA in Gewebe nicht mit der Veränderung im Blut [69-71]. Somit wäre eine Quantifizierung der mtDNA in betroffenen Geweben der wahrscheinlich sensitivste Parameter. Dies ist jedoch invasiv und bisher prospektiv nicht ausreichend evaluiert.

1.3 Uridin

Uridin ist der gebräuchliche Trivialname von 1- β -D-Ribofuranosyl-(1*H*,3*H*)pyrimidin-2,4-dion. Es befindet sich als biologisches Nucleosid in allen menschlichen Zellen und wird mit der Funktionsfähigkeit und Protektion vielfältiger (sub-)zellulärer Prozesse in Zusammenhang gebracht. So wurde schon 1965 Uridin therapeutisch zur Behandlung der hereditären Orotazidurie angewandt, die auf einem Enzymdefekt in der *de novo*-Pyrimidinbiosynthese beruht. Diese Erbkrankheit ist durch megaloblastäre Anämie, Leukopenie, retardiertes Wachstum und verstärkte Orotsäureausscheidung charakterisiert. Eine tägliche Zufuhr von 2-4 g Uridin führt bei diesen Patienten zu einem Verschwinden der Symptome, indem der Block im Biosyntheseweg umgangen wird und die Zellen mit den nötigen Pyrimidin-Nucleotiden versorgt werden [72].

In kristalliner Form liegt Uridin in farblosen, prismatischen Nadeln vor. Die Molekularmasse beträgt 244,20 g/mol. Der Schmelzpunkt beträgt 165-168 C°.

Das Nucleosid setzt sich aus der Nucleobase Uracil und der Pentose D-Ribose zusammen.

Uridin kann durch alkalische Hydrolyse von Hefe-Nucleinsäure gewonnen werden. In der RNA ist es über zwei Wasserstoff-Brückenbindungen mit dem Nucleosid Adenosin verbunden.

Die physiologische Konzentration von Uridin im Blutplasma und Knochenmark schwankt um Werte zwischen 3 und 8 μmol und folgt einem zirkadianen Rhythmus in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme [73, 74]

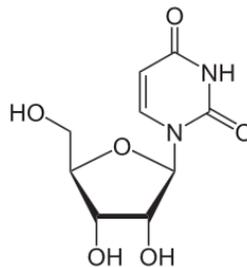


Abbildung 3: Strukturformel Uridin

1.3.1 Hypothese

Wie im Abschnitt „mitochondriale Toxizität“ erwähnt wird durch die Beeinflussung bzw. Dysfunktion der DHODH die Uridinsynthese herabgesetzt. Folglich werden auch alle aus Uridin entstehenden Pyrimidine in kleinerer Anzahl synthetisiert. Hieraus ergibt sich nun eine Verminderung des Pyrimidinpools intrazellulär. Die Pyrimidine kompetitieren mit den Pyrimidinnukleosidanaloga an der γ -Polymerase. Ist nun deren Menge vermindert, können folglich die Pyrimidinnukleosidanaloga mit größerer Wirkung die γ -Polymerase hemmen und die Nebenwirkungen verstärken sich. Ein *Circulus vitiosus* entsteht.

Durch Gabe von Uridin sollte nun dieser Teufelskreis unterbrochen und Nebenwirkungen vermindert bzw. verhindert werden können,

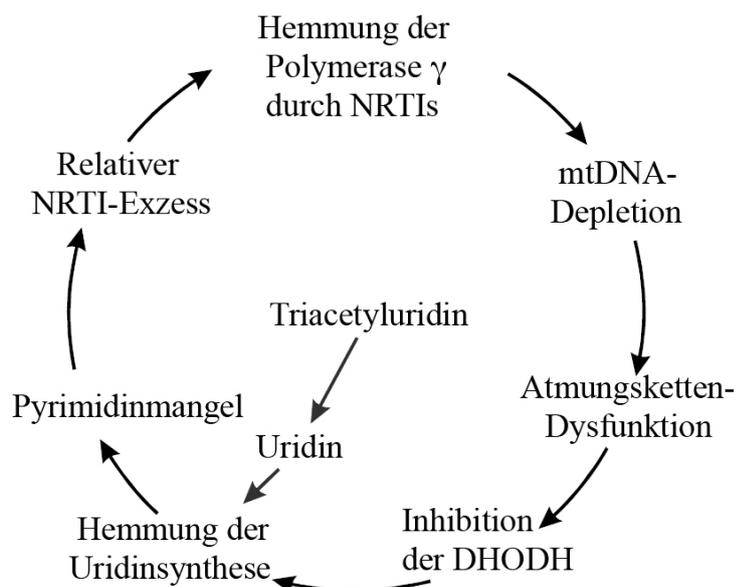


Abbildung 4: Vermuteter Mechanismus der Wirkung von Triacetyluridin bei der Therapie mitochondrialer Schädigungen durch NRTIs (verändert nach Walker 2005)

Da die Bioverfügbarkeit von Uridin relativ gering ist, wird ein Prodrug -das Triacetyluridin (2',3',5'-Tri-O-acetyluridin)- eingesetzt, da es kein Substrat der Uridinphosphorylase darstellt und auch keinen Pyrimidintransporter für die Resorption benötigt [75]. Zudem wird durch die hinzugefügte Acetylgruppe eine höhere Lipophilie erreicht, wodurch die Resorption im Gastrointestinaltrakt verbessert wird. Triacetyluridin wird oral verabreicht, im Gastrointestinaltrakt gut resorbiert und von unspezifischen intestinalen und plasmatischen Esterasen deacetyliert. Durch die Gabe von Triacetyluridin wird die Konzentration von Uridin im Plasma signifikant erhöht. Es werden sogar kurzfristig Konzentrationen von mehr als 100 µM im Plasma erreicht [76].

1.3.2 Existierende Studien zu Uridin zum Vergleich

Eine der ersten Studien zeigte 2003 *in vitro*, dass Uridin die Zellfunktion der Hepatozyten bei fortgesetzter Behandlung mit NRTI-Pyrimidinanaloga normalisieren kann. Humane HepG2-Hepatozyten wurden hierbei mit oder ohne

Zugabe von Uridin NRTIs ausgesetzt. Es konnten vielversprechende Ergebnisse generiert werden, mitochondriale Toxizität bei HIV- Patienten bekämpfen zu können [77]

2006 folgte die nächste wichtige Veröffentlichung, in der gezeigt werden konnte, dass Uridin *in vitro* die Nebenwirkungen von Stavudin und Zalcitabin auf das Körperfett aufheben konnte [78]

Eine der ersten *in vivo* Studien wurde ebenfalls 2006 veröffentlicht. Diese konnte nachweisen, dass sich die mitochondriale Funktion der Leberzellen durch die Einnahme von Uridin signifikant verbesserte [79]. 2007 folgte eine weitere *in vivo* Studie, bei der 20 Patienten mit HAART-assoziiierter Lipoatrophie entweder Uridin oder Placebo für insgesamt 3 Monate -bei sonst gleich bleibender Medikation-einnahmen. Es konnte in der Uridin-Gruppe eine signifikante Zunahme des subkutanen Fettgewebes an den Extremitäten und intraabdominell festgestellt werden [80].

Die gute Verträglichkeit des Uridins wurde zudem in weiteren Studien, wie z.B. 2008 von McComsey und Mitarbeitern, aufgezeigt. Hier wurden Patienten mit Lipoatrophie unter Stavudin beobachtet. Alle bekamen Uridin in Form von Nucleomaxx® (Mitocnol: ein aus Zuckerrohrextrakt hergestelltes Nukleosidgemisch) 36g täglich für 16 Wochen. Nach Absetzen des Uridins wurden die Probanden für weitere 16 Wochen beobachtet und untersucht. Es traten keinerlei Nebenwirkungen auf [81].

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das Uridin die Serumspiegel und Bioverfügbarkeit der antiviralen Therapie nicht beeinflusst [82].

2010 ergab eine Studie an Mäusen, dass Uridin die sonst vor allem durch NRTI ausgelöste Polyneuropathie verhindern kann. [83].

Der Großteil der Studien wurde jedoch mit Mitocnol durchgeführt, welches die Uridin-Spiegel im Menschen signifikant von im Schnitt 5,6 mM auf 152,0 mM erhöht [84] und im Vergleich zu purem Uridin eine signifikant bessere Bioverfügbarkeit hat [85].

Weitere Studien zum Nutzen von Uridin werden in anderen Fachbereichen, zum Beispiel zur Behandlung von Depression [86] mit positivem Ergebnis, oder im Kampf gegen neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson [87] durchgeführt.

1.4 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung

Nachdem die Hypothese einer potentiell kurativen Wirkung von Triacetyluridin auf die Krankheitsbilder der HIV-assoziierten Lipodystrophie und Polyneuropathie als Nahrungsergänzung im Triacetyluridin-Projekt (TAU-Projekt) erste Erfolge bezüglich einer allgemeinen Wirkung zeigte, kamen die teilnehmenden Patienten, die sich über AIDS-Hilfe und Projekt Information kennengelernt hatten und schon das erste Projekt initiiert hatten, erneut auf uns zu. Es sollte nun eine Optimierung der Dosierung von Triacetyluridin angestrebt werden.

In dieser Arbeit wurden nun zwei unterschiedliche Dosierungen in ihrer subjektiven und objektiven Wirkung, ihrem Nebenwirkungsprofil, ihren Plasmaspiegeln und deren möglichen Zusammenhängen verglichen. Somit ergab sich folgende Fragestellung:

- Welche Triacetyluridinspiegel im Serum werden unter der jeweiligen definierten Triacetyluridinapplikation als Nahrungsergänzung erreicht?
- Korreliert der erreichte Spiegel mit der Wirkung des Triacetyluridins?
- Unter welcher Applikation von Triacetyluridin kommt es zu einer Veränderung der Krankheitsbilder Polyneuropathie und Lipodystrophie und wie sieht diese genau aus?
- Welche Dosierung hat den größeren Nutzen?

2 Material und Methoden

2.1 Projektaufbau

Das Patientenkollektiv des Projekts TAU bestand aus 18 Personen. Diese nahmen innerhalb eines halben Jahres zwischen Januar 2006 und September 2006 das Nahrungsergänzungsmittel Triacetyluridin ein. Alle Patienten hatten zuvor an dem Projekt zur allgemeinen Auslotung und Sinnhaftigkeit der Uridineinnahme teilgenommen und sich auf Initiative der AIDS- Hilfe und der Betroffenenorganisation Projekt Information e.V. an die Infektionsambulanz des Klinikums der Universität, Standort Innenstadt, gewandt. Nach einer dreimonatigen Einnahmepause des Uridins wurden alle Patienten auf die neuen Dosierungen eingestellt.

TAU wurde den Patienten durch die Münchener AIDS-Hilfe und das Projekt Information e.V. zur Verfügung gestellt.

Begleitend erfolgte die klinische Betreuung durch Mitarbeiter der Infektionsambulanz der Poliklinik München.

Die Einschlusskriterien wurden somit übernommen. Diese beinhalteten: eine effektiv behandelte HIV- Infektion mit einer Lebenserwartung von >12 Monaten, aktuelle oder in der Vergangenheit zurückliegende Einnahme von NRTI, sowie eine strenge Kontrazeption von Frauen im gebärfähigen Alter im Zeitrahmen des Projekts.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer manifesten Laktatazidose, psychiatrischen Erkrankungen oder akuten Infektionen.

Alle Tests als auch die klinische Betreuung fanden in der Infektionsambulanz der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München statt.

Nach zufälliger Einteilung der Patienten in die jeweiligen Gruppen entschieden sich 2 Patienten gegen die zugeteilte Gruppe und wechselten in die andere. Somit kamen 2 Gruppen mit folgender Verteilung zustande:

- Gruppe 1 mit wöchentlich einmaliger Einnahme von 7g Uridin (7 Patienten)
- Gruppe 2 mit täglicher Einnahme von 3g Uridin (11 Patienten).

Beide Patientenkollektive unterzogen sich nach drei Monaten einer Zwischen- und nach sechs Monaten einer Abschlussuntersuchung. Alle Termine wurden individuell für jeden Patienten im Rahmen seiner Routine HIV Kontrollen erstellt. Als Baseline-Daten wurden die Abschlussuntersuchungsergebnisse von Frau Mudra übernommen, ausgenommen der Serumspiegelwert des Uridins, der nach der Einnahmepause bei einer Routineuntersuchung nochmals gemessen wurde.

Bei der Zwischenuntersuchung erfolgten eine TAU- Talspiegelmessung und eine Sonographie der Leber und Milz. Hierbei wurde die jeweilige Organgröße und Binnenstruktur beurteilt.

Nach sechs Monaten wurden eine weitere Blutentnahme und Sonographie durchgeführt, außerdem ein ¹³C-Methionin Atemtest, eine Körperfaltenmessung (Kalipermetrie) sowie eine Nervenleitgeschwindigkeitsmessung. Zudem wurden die Teilnehmer gebeten, einen Fragebogen über das subjektive Empfinden der Uridinwirkung auszufüllen. Der detaillierte Ablauf wird in folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 3: Ablauf des Projekts

	TAU-Talspiegelmessung	Kalipermetrie und Umfangsmessung	Nervenleitgeschwindigkeit smessung	Sonographie der Leber und Milz	Atem-test	Fragebogen
Monat 3	X			X		
Monat 6	X	X	X	X	X	X

2.2 Triacetyluridin (TAU)

Alle Patienten nahmen Triacetyluridin in Kapselform ein, Gruppe 1 einmal pro Woche 14 Kapseln à 500 mg, Gruppe 2 täglich zweimal drei Kapseln à 500 mg.

TAU wurde von der Münchener AIDS-Hilfe und dem Projekt Information e.V. zur Verfügung gestellt.

2.3 Methoden der Datenerhebung

2.3.1 TAU- Spiegelmessung

Bei jeder Untersuchung erfolgte die Abnahme eines großen Blutbildes, die Kontrolle der RNA-HIV-Viruslast und des Status der CD4-positiven Helferzellen wie dies ohnehin im Rahmen der HIV- Betreuung üblich ist. Zudem wurde aus verbleibendem Serum 1ml abgenommen, aus welchem in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Universitätsklinik Würzburg der Talspiegel von Uridin im jeweiligen Probandenserum ermittelt wurde. Je nach Gruppenzuteilung wurde der Abnahmezeitpunkt bestimmt.

Bei der ersten Gruppe mit wöchentlicher Dosierung wurde als Talspiegelmesszeitpunkt 24 Stunden nach Einnahme festgelegt. Alle Proben wurden im Labor der Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität zentrifugiert und bei -20°C eingefroren. Die eigentliche Messung der Spiegel erfolgte im Leberlabor der Universität Würzburg. Die Proben wurden in verschraubbare Röhrchen à 1ml pipettiert, beschriftet, vorschriftsmäßig verpackt und in Trockeneis gefüllten Styroporpacketen verschickt.

In Würzburg wurden mit der High-Performance-Liquid-Chromatographie-Methode (HPLC) insgesamt 128 Serumproben ausgewertet und der TAU-Spiegel bis auf 0,05 µmol/l genau bestimmt.

2.3.2 Subjektiver Fragebogen

Um zusätzlich die subjektive Wahrnehmung der Patienten bezüglich Veränderungen Ihrer Lipodystrophie und Polyneuropathie erfassen zu können, wurde Ihnen ein Fragebogen ausgehändigt. Die jeweiligen Fragen konnten auf einer Skala von -10 bis 10, wobei -10 eher schlechter und 10 eher besser darstellte, beantwortet werden. Der Fragebogen war in drei Hauptthemen gegliedert: Im ersten Teil wurde das allgemeine Befinden angesprochen, wobei auch möglichen Veränderungen der Aktivität oder des Appetits miteinbezogen wurden.

Der zweite Teil bezog sich auf die Symptome der Lipodystrophie. Um die verschiedenen Formen der Fettverteilungsstörung im Nachhinein gesondert kontrollieren zu können, wurde getrennt voneinander nach einer potentiellen peripheren Gewebszunahme sowie einer stammbetonten Gewebsabnahme gefragt. Zudem sollte ein persönlicher Gesamteindruck der eigenen Krankheit im Verlauf abgegeben werden (Abbildung 14).

Im letzten Teil des Bogens bewerteten die Patienten die Polyneuropathie. Neben einer Gesamteinschätzung des persönlichen Krankheitsstatus erfolgte eine gezielte Verlaufsbewertung der Schmerzen sowie der Missempfindungen bzw. Gefühlsstörungen, soweit vorhanden (Abbildung 15).

2.3.3 Quantifizierung der Lipodystrophie

2.3.3.1 Hautfaltenmessung (Kalipermetrie)

In Monat 6 wurde bei jedem Patienten das subkutane Fettgewebe an definierten Stellen des Körpers mit Hilfe eines Kalipers gemessen. Die Messungen wurden dreimal pro Lokalisation wiederholt und deren Mittelwert als Ergebnis gewertet. Alle Patienten waren bei der Untersuchung bis auf leichte Unterwäsche entkleidet.

Zur Festlegung der Messpunkte wurde sich an den Standardpunkten von Parizkova orientiert [88], welche wie folgt festgelegt waren:

- maxillär waagrecht unterhalb des rechten Augenwinkels
- am rechten Oberarm über dem Musculus triceps in der senkrechten Mittellinie posterior 15cm über dem Olecranon
- pectoral über dem Musculus pectoralis major im Mittelpunkt der Diagonale zwischen linker Achsel und Mamille
- abdominell über dem Musculus rectus abdominis waagrecht in der Medioklavikularlinie 2-3 cm rechts vom Bauchnabel
- am rechten Oberschenkel ventral über dem Musculus rectus femoris 15 cm über dem Kniegelenk
- am rechten Unterschenkel dorsal 15 cm subpatellar

Zudem legten wir einen weiteren Messpunkt am Unterarm ventral 15 cm unter dem Olecranon fest. Alle Messungen wurden von einer Person vorgenommen und in Millimetern, auf eine Dezimale gerundet, angegeben. Außer der linken pectoralen Messung waren alle Messstellen auf der rechten Seite.

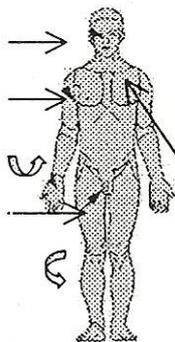


Abbildung 5: Lokalisationen der Hautfaltenmessung

2.3.3.2 Umfangsmessung

Zur Umfangbestimmung wurden die Lokalisationen passend zur Kalipermetrie festgelegt: am Oberarm 15 cm über dem Olecranon, am Unterarm 15 cm unter dem Olecranon, am Oberschenkel 15 cm über dem Kniegelenk und am Unterschenkel 15 cm unter dem Kniegelenk. Alle Messungen wurden rechtsseitig vorgenommen und in Zentimetern auf eine Dezimale gerundet, angegeben.

Zur Wahrnehmung und Darstellung einer Veränderung der Fettverteilung am Rumpf erfolgte je eine Messung um die Taille umbilical und um die Hüfte um beide Spinae iliacae anteriores superiores.

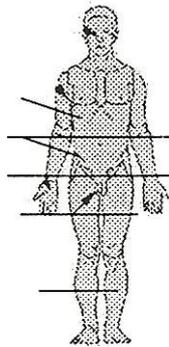


Abbildung 6: Lokalisationen der Umfangsmessungen

2.3.4 Messung der Polyneuropathie

Um das Vorliegen, den Grad und die Veränderung der Polyneuropathie objektiv beurteilen zu können, wurden am Anfang und nach 6 Monaten des Projekts eine ausführliche neurologische Untersuchung sowie eine Nervenleitgeschwindigkeitsmessung (NLG) in der Neurologischen Ambulanz des Klinikums Großhadern der LMU durchgeführt. Da sich die im TAU-Patientenkollektiv vorkommenden Polyneuropathieformen (Medikamenten-assoziiert bzw. die distal-symmetrische sensible Polyneuropathie) vorwiegend an den unteren Extremitäten manifestiert hatten, wurde besonders auf die Messungen an den Beinen geachtet [89].

Die motorische NLG wurde am Nervus peroneus communis der rechten Seite vorgenommen. Hierbei fand die Ableitung mit Hilfe von Oberflächenelektroden über dem M. extensor digitorum longus am lateralen Fußrücken statt und die Reizung in orthodromer Richtung am Fußgelenk zwischen der Sehne des M. hallucis longus und M. extensor digitorum longus unterhalb des Fibulaköpfchens.

Der Stimulus lag bei diesen Patienten je nach Nerv und Körperfett am Ort der Messung zwischen 10 und 100mA.

Linksseitig am Nervus tibialis erfolgte eine weitere Messung, wobei diesmal über dem M. abductor hallucis abgeleitet und am Malleolus medialis und in der Kniekehle gereizt wurde.

Sensorische Messungen erfolgten am rechten Nervus suralis mit Ableitung am Unterrand des lateralen Malleolus und Stimulierung an der Dorsalseite des distalen Unterschenkelmittels in 3-5 verschiedenen Positionen.

Die Amplituden der motorischen Nerven wurden in mV angegeben, die der sensorischen in μ V. Die Nervenleitgeschwindigkeiten waren unabhängig vom Ort der Reizung in der Einheit m/s messbar.

2.4 Statistik

Die Daten wurden mit SPSS (Version PASW 17.0) analysiert. Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die Daten auf eine Normalverteilung überprüft. Waren die Werte normalverteilt und lag eine Varianzhomogenität vor, wurden Mittelwertunterschiede mit t-Tests ermittelt. Bei Werten, die eine Abweichung von der Normalverteilung zeigten, erfolgte die Ermittlung signifikanter Unterschiede mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Wertepaare.

Zur Analyse einer Korrelation zwischen verschiedenen Datenpaaren wurde ein bivariates Korrelationsmodell verwendet. Bei normal verteilten Parametern wurde

der Pearson's Korrelationskoeffizient berechnet. Nicht normal verteilte Werte wurden mittels des Spearman's Korrelationskoeffizienten analysiert. Alle Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Als signifikant wurden Differenzen oder Korrelationen bezeichnet, die einen p-Wert kleiner 0,05 aufwiesen. Zusätzlich wurden Fisher-Tests eingesetzt, um zu prüfen, ob Zusammenhänge zwischen Variablen bestehen.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppenzusammensetzung

Um die Ergebnisse genauer beurteilen zu können, soll an dieser Stelle noch einmal auf die Gruppenzusammensetzung eingegangen werden.

Das Patientenkollektiv bestand aus 18 Patienten, sieben Patienten in der ersten Gruppe, elf Patienten in der 2. Gruppe. Gruppe 1 bestand aus drei Frauen und vier Männern, Gruppe 2 aus elf Männern. Das durchschnittliche Alter lag in Gruppe 1 bei 45 Jahren und in Gruppe 2 bei 52 Jahren. Sechs Patienten der Gruppe 1 hatten eine positive Diagnose bezüglich einer Polyneuropathie, acht Patienten in der Gruppe 2. Sieben Patienten der Gruppe 1 hatten zudem eine diagnostizierte Lipodystrophie, so wie zehn Patienten der Gruppe 2. Alle Patienten wurden in ihrer Vergangenheit oder während der Dauer des Projekts mit NRTIs therapiert. Zum Ausschluss aus dem Projekt führten vorbestehende Erkrankungen wie eine manifeste Laktatazidose, schwere psychiatrische Krankheiten oder eine akute opportunistische Infektion. Chronische Lebererkrankungen wie etwa Hepatitis B oder C führten nicht zum Ausschluss aus dem Projekt

Tabelle 4: Patientendaten zu Beginn der Untersuchungen

Gruppe	1	2	Gesamt
Geschlecht	3 Frauen, 4 Männer	11 Männer	18
Alter	45 ± 9,6 Jahre	52 ± 9,0 Jahre	45 ± 9,8 Jahre
BMI	22 ± 1,5	24 ± 3,9	24 ± 3,4
CD4 Zellen (Mio/µl)	566 ± 322	524 ± 334	540 ± 330
HIV-Infektion (Jahre)	16 ± 4	17 ± 4	16 ± 4
Tx-Dauer (Jahre)	11 ± 4	10 ± 5	10 ± 4
Polyneuropathie	6	8	14
Lipodystrophie	7	10	17
Chronische Hepatitis	4	6	10
GOT (U/l)	36 ± 17	28 ± 7	31 ± 13
GPT (U/l)	42 ± 29	32,1 ± 12	36 ± 21
Cholesterin (mg/dl)	178 ± 25	215 ± 48	201 ± 45
Triglyceride (mg/dl)	220 ± 170	328 ± 248	286 ± 226
Laktat (mmol/l)	1,2 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,5

Sowohl die Patienten der Gruppe 1 als auch die der 2. Gruppe befanden sich mit durchschnittlich $24 \pm 3,4$ (kg/m²) mit ihrem BMI im Normbereich (18-25 kg/m²) und unterschieden sich nicht signifikant (p=2,1). Eine chronische Hepatitis lag bei vier der Teilnehmer in Gruppe 1 vor, während bei sechs Patienten der Gruppe 2 eine chronische Hepatitis bekannt war.

Der Leberfunktionsparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) war in beiden Gruppen erhöht und wies im Mittel einen Wert von 31 U/l (± 13 U/l) auf (Norm <19 U/l).

Sowohl die Cholesterinwerte (Norm 120-200mg/dl), als auch die Triglyceridwerte (Norm 74-169 mg/dl) waren im Gesamtdurchschnitt leicht erhöht.

Weder im Alter, BMI, CD4- Zellzahl, Dauer der HIV-Infektion, Therapiedauer, der oben genannten Blutwerte sowie in der Anzahl der an Polyneuropathie oder Lipodystrophie erkrankten Patienten unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant.

Lediglich in der Geschlechterzuteilung fand sich ein signifikanter Unterschied von $p = 0,02$ (3 Frauen und 4 Männer in Gruppe 1; 11 Männer in Gruppe 2).

Die Therapieschemata der Patienten sind in **Tabelle 5** zusammengestellt.

Tabelle 5: Medikation der Patienten zur Baseline

Gruppe Medikamente	1	2	Gesamt
Tenofovir (TDF)	7 (100%)	7 (63%)	14 (78%)
Lamivudin (3TC)	4 (57%)	9 (82%)	13 (72%)
Emtricitabin (FTC)	1 (14%)	0	1 (6%)
Didanosin (DDI)	0	1 (9%)	1 (6%)
Zidovudin (AZT)	1 (14%)	3 (27%)	4 (22%)
Abacavir (ABC)	0	3 (27%)	3 (17%)
Ritonavir (RTV) pi	3 (43%)	4 (36%)	7 (39%)
Saquinavir pi	1 (14%)	2 (18%)	3 (17%)
Lopinavir (LPV) pi	2 (29%)	1 (9%)	3 (17%)
Indinavir (IDV) pi	1 (14%)	0	1 (6%)
Atazanvir (ATV) pi	3 (43%)	1 (9%)	4 (22%)
Efavirenz (EFV)	0	3 (27%)	3 (17%)
Nevirapin (NVP)	1 (14%)	1 (9%)	2 (11%)

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Therapiezusammensetzung innerhalb der beiden Gruppen.

3.2 TAU-Talspiegelmessung

Die Serumspiegel wurden zu Monat 0, sowie nach 3 und 6 Monaten bestimmt.

Anhand der folgenden Tabellen sollen die Mittelwerte der beiden Gruppen zu den unterschiedlichen Zeitpunkt deskriptiv aufgezeigt werden.

Tabelle 6: Mittelwerte der Talspiegel der beiden Gruppen zu unterschiedlichen Messzeitpunkten

Gruppe Zeitpunkt	1 Mittelwert	2 Mittelwert	Gesamt Mittelwert
Baseline	3,91	5,40	4,66
Monat 3	14,76	21,30	18,03
Monat 6	11,33	12,69	12,01

Vergleicht man die Talspiegel der beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline, nach 3 Monaten und nach einem halben Jahr, lässt sich trotz der unterschiedlichen Dosierung ein Einpendeln erkennen mit leicht erhöhtem Spiegel in Gruppe 2.

Da die Werte für Uridin Baseline und Monat 6 normalverteilt sind, wurden für die beiden Gruppen bezüglich dieser Ergebnisgruppen t-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Da die Werte für den Monat 3 nicht normal verteilt sind, wird im Anschluss zur Sicherheit ein nichtparametrischer Vergleich vorgenommen, der Wilcoxon Test.

Tabelle 7: Vergleich innerhalb der Gruppen Baseline Uridin Talspiegel zu Monat 3 zu Monat 6

Gruppe Zeitpunkt	1	2
Baseline - Monat 3	0,044 Signifikanz	0,007 Signifikanz
Monat 3 - Monat 6	0,476 Signifikanz	0,069 Signifikanz

Es zeigte sich, dass zwischen der Baseline und dem Monat 3 für beide Gruppen signifikante Unterschiede bestehen. (Gruppe 1 $p = 0,04$; Gruppe 2 $p = 0,007$). Die

Unterschiede zwischen Monat 3 und Monat 6 waren dagegen in beiden Gruppen nicht signifikant. (Gruppe 1 $p = 0,476$; Gruppe 2 $p = 0,069$).

Bisher wurden nur die Veränderungen innerhalb einer Gruppe untersucht. Im Folgenden sollen die Gruppen gegenüber gestellt werden. Hierzu werden mehrere t-tests für unabhängige Stichproben angewendet. Die in diesem Zusammenhang durchgeführten Levenetests zeigten stets, dass man von einer Varianzhomogenität bei den Daten ausgehen kann. Die Ergebnisse der t-tests werden in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 8: Vergleich Talspiegel Uridin zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen den Gruppen

	Signifikanz	Mittlere Differenz
Baseline	0,153	-1,424
Monat 3	0,323	-6,543
Monat 6	0,503	-1,361

Anhand der p-Werte kann man bei allen drei Zeitpunkten festhalten, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen. Auffällig ist auch, dass die mittleren Differenzen zwischen den Gruppen mit dem Voranschreiten der Zeit abnehmen, sich die Werte in beiden Gruppen also auf ein immer ähnlicheres Niveau einpendeln.

3.3 Polyneuropathie

3.3.1 Objektiv mit Hilfe der Nervenleitgeschwindigkeitsmessung und neurologischer Untersuchung

Zur objektiven Bestimmung der Intensität der Polyneuropathie wurden am Großteil der Patienten eine Nervenleitgeschwindigkeitsmessung und eine neurologische Untersuchung vorgenommen. Um die Ergebnisse in einen vergleichbaren Kontext zu setzen, wurde einer allgemeinen Verbesserung der Beschwerden die Zahl 1 zugeordnet, einer Verschlechterung die Zahl -1 und waren Geschwindigkeiten und Empfindungen unverändert, die Zahl 0.

In Gruppe 1 zeigte ein Patient ohne anfänglich diagnostizierte Polyneuropathie diesbezüglich keine Veränderung. Bei 3 Patienten konnte eine Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeit festgestellt werden, bei einem eine Verschlechterung. Zwei Patienten nahmen an der Messung nicht teil (n = 5).

Auch in Gruppe 2 befanden sich zwei Teilnehmer ohne anfängliche oder neu auftretende Polyneuropathie. Drei Patienten zeigten eine Verbesserung der NLG, drei eine Verschlechterung und bei dreien trat keine Änderung auf. In Gruppe 2 nahmen alle Patienten an der Messung teil (n= 11).

Erstellt man eine Kreuztabelle, lassen sich diese Ergebnisse bildlich darstellen.

Tabelle 9: Veränderung der Nervenleitgeschwindigkeit innerhalb der jeweiligen Gruppen

NLG \ Gruppe	1	2
Verschlechterung	1 (20%)	3 (27,3%)
Keine Veränderung	1 (20%)	5 (45,5%)
Verbesserung	3 (60%)	3 (27,3%)
Gesamt	5	11

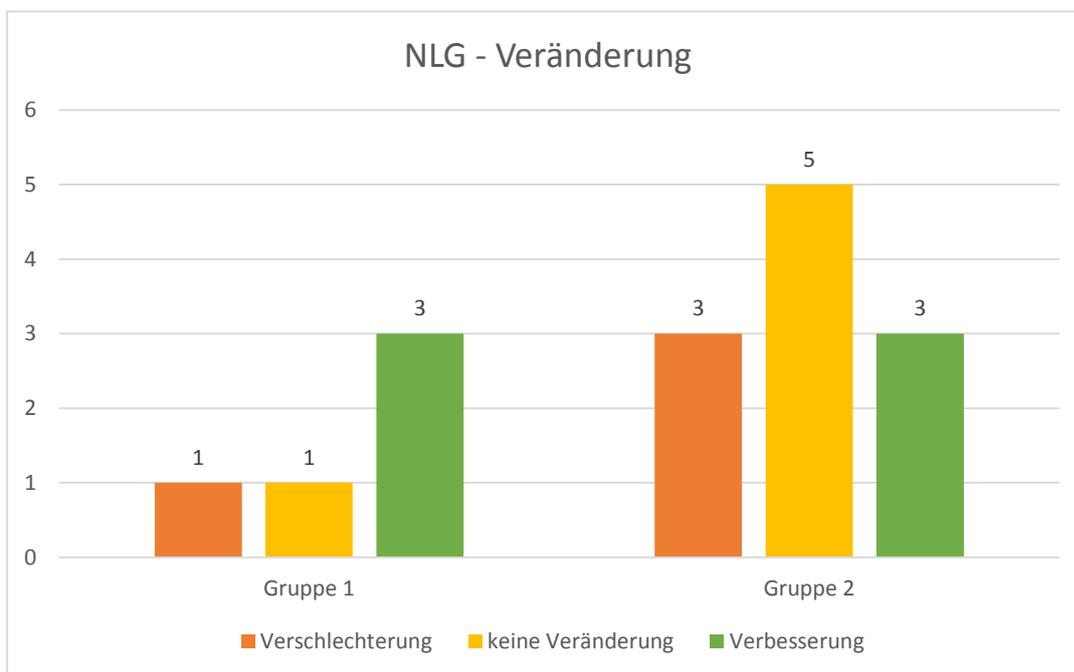


Abbildung 7: Veränderung der Nervenleitgeschwindigkeit innerhalb der Gruppen

60% der Patienten aus Gruppe 1 ziehen einen positiven Nutzen aus der Uridineinnahme. In Gruppe 2 sind es hingegen 27,3 %.

Um nun überprüfen zu können, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resultat der Nervenleitungsgeschwindigkeitsmessung und der jeweiligen Gruppe besteht, wird der sogenannte Fisher Test verwendet. Hierzu müssen die Ergebnisse erneut vereinfacht und in „keine Verbesserung“ und „Verbesserung“ eingeteilt werden. Es ergibt sich folgende Tabelle:

Tabelle 10: vereinfachte Tabelle zur Vorbereitung des Fisher Tests

NLG \ Gruppe	Gruppe		Gesamt
	1	2	
Keine Verbesserung	2 (40,0%)	8 (72,7%)	10
Verbesserung	3 (60,0%)	3 (27,3%)	6
Gesamt	5	11	16

Der dazugehörige Fisher-Test ergab keine Signifikanz ($p=0,299$). Demnach gibt es zwar keinen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen, es ist also in diesem Bezug nicht notwendig eine bestimmte Dosierung einzunehmen, dennoch lässt sich zumindest eine positivere Tendenz in Gruppe 1 erkennen.

Um explizit den Nutzen für Polyneuropathie-Patienten mit Einnahme von DDI und D4T zu erläutern, werden nun diejenigen miteinander verglichen, die diese Medikamente mindestens über einen Zeitraum von 2 Jahren eingenommen haben.

Tabelle 11: Veränderung der Nervenleitgeschwindigkeit innerhalb der Gruppen bei Patienten mit Polyneuropathie und Einnahme von DDI oder D4T

NLG \ Gruppe	1				2				Gesamt
	keine	D4T	DDI	D4T + DDI	Keine	D4T	DDI	D4T + DDI	
Verschlechterung	1	0	-	0	1	1	1	0	4 (25,0%)
Keine Veränderung	1	0	-	0	3	0	0	2	6 (37,5%)
Verbesserung	0	2	-	1	2	0	1	0	6 (37,5%)
Gesamt	2	2	-	1	6	1	2	2	16

Hier lässt sich zumindest in Gruppe 1 zeigen, dass diejenigen die eine Therapie mit D4T und/oder mit DDI hatten, eine Verbesserung angeben.

Da einer der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchungen einen erhöhten Blutzuckerwert von 146 mg/dl hatte und eine diabetische Komponente nicht

ausgeschlossen werden kann, wird dieser in der nächsten Berechnung nicht berücksichtigt.

Tabelle 12: Veränderung der Nervenleitgeschwindigkeit innerhalb der Gruppen ohne Blutzuckererhöhung

NLG \ Gruppe	1	2	Gesamt
Verschlechterung	0	3 (27,3%)	3 (20,0%)
Keine Veränderung	1 (25,0)	5 (45,5%)	6 (40,0%)
Verbesserung	3 (75,0%)	3 (27,3%)	6 (40,0%)

Das Ergebnis ändert sich in Gruppe 1, da hier ein negativer Wert wegfällt. Nun zeigen 75% der Patienten aus Gruppe 1 eine positive Veränderung der Nervenleitgeschwindigkeit.

Alkoholabusus und ein Vitamin B12- Mangel, zwei weitere die Polyneuropathie beeinflussende Faktoren, konnten bei allen Patienten ausgeschlossen werden.

3.3.2 Subjektive Veränderung mit Hilfe eines Fragebogens

Jeder Patient füllte, um seine eigene Einschätzung anzugeben, einen Fragebogen aus. Bezogen auf die Polyneuropathie konnte er auf einer Skala von -10 bis 10 zunächst die Schwere seiner Schmerzen angeben, wobei -10 eine Verschlechterung darstellte und 10 eine Verbesserung. Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurde positiven Angaben eine 1, negativen Angaben eine -1 zugeordnet. Wurden keine Veränderungen angegeben, wurde die 0 belassen.

Tabelle 13: subjektive Veränderung der Schmerzen innerhalb der Gruppen

Gruppe Schmerzen	1	2	Gesamt
Verschlechterung	0	0	0
Keine Veränderung	2 (28,6%)	5 (45,4%)	7 (38,9%)
Verbesserung	5 (71,4%)	6 (54,5%)	11 (61,1%)

Es kann festgehalten werden, dass keiner der 18 Patienten eine Verschlechterung angab, 7 keine Veränderung und 11 eine Verbesserung der Schmerzintensität.

Wegen der kleinen Fallzahl wurde erneut, statt eines Chi-Quadrat Tests ein Fisher Test eingesetzt. Der errechnete p-Wert von 0,637 zeigt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen. Unabhängig der Gruppenzugehörigkeit kann also keine signifikante Veränderung beobachtet werden.

Stellt man nun die beiden Gruppen gegenüber, lässt sich kein Unterschied feststellen. Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 gibt es jeweils einen Patienten mehr, der ein Nachlassen der Schmerzen angibt. In Gruppe 1 sind es zwei Patienten, die keine subjektive Veränderung und fünf, die eine Verbesserung wahrnehmen. In Gruppe 2 geben fünf keine Veränderung der Schmerzen und sechs eine Verbesserung an. Mit dem Chi-Quadrat-Anpassungs-Test getestet, ergibt sich ein p

= 0,257 für Gruppe 1 und ein $p = 0,763$ für Gruppe 2 und beiden Gruppen im Vergleich ein $p = 0,346$.

Auch die Ergebnisse der Fragen zwei und drei wurden zunächst vereinfacht (s.o.).

Bezüglich der Missempfindungen in Armen, Beinen, etc. gab nur ein Patient eine Verschlechterung an (aus Gruppe 2), acht Patienten eine Verbesserung und neun keine Änderung. Vergleicht man die Ergebnisse der beiden Gruppen miteinander, kann mit dem Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden ($p = 0,684$) (siehe auch: Tabelle 24). Um den Unterschied dennoch optisch zu zeigen, anbei ein Blockdiagramm.

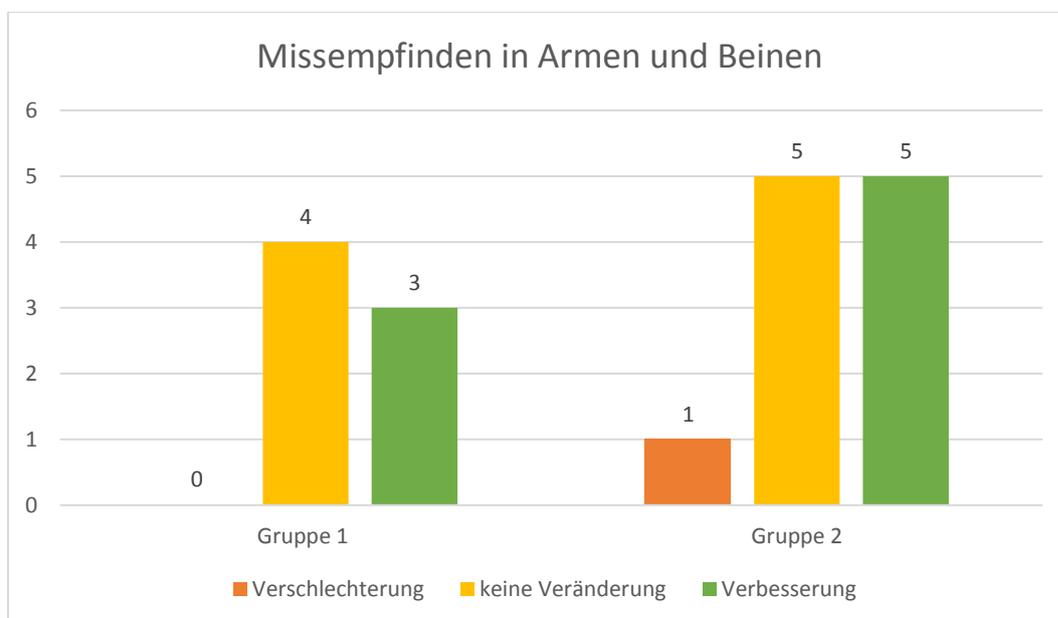


Abbildung 8: Missempfinden in Armen und Beinen Gruppe 1 und Gruppe 2 im Vergleich

Der dritte Punkt des Fragebogens bezog sich auf die Beobachtungen der Patienten zu ihrer Polyneuropathie im Ganzen. Hatten Sie ein eher schlechteres Gefühl, kreuzten sie eine Zahl im negativen Bereich an, ein eher positives, eine Zahl im positiven Bereich. Auch hier wurden die Ergebnisse vereinfacht.

Keiner der Patienten empfand eine Verschlechterung. In Gruppe 1 gaben fünf Patienten eine Verbesserung an, zwei keine Veränderung, in Gruppe 2 sechs

Patienten eine Verbesserung, fünf keine Veränderung. Vergleicht man die Äußerungen der beiden Gruppen, kann festgestellt werden, dass in Gruppe 1 im Verhältnis mehr Patienten eine Verbesserung angaben, als in Gruppe 2. Dies verdeutlicht das folgende Balkendiagramm.

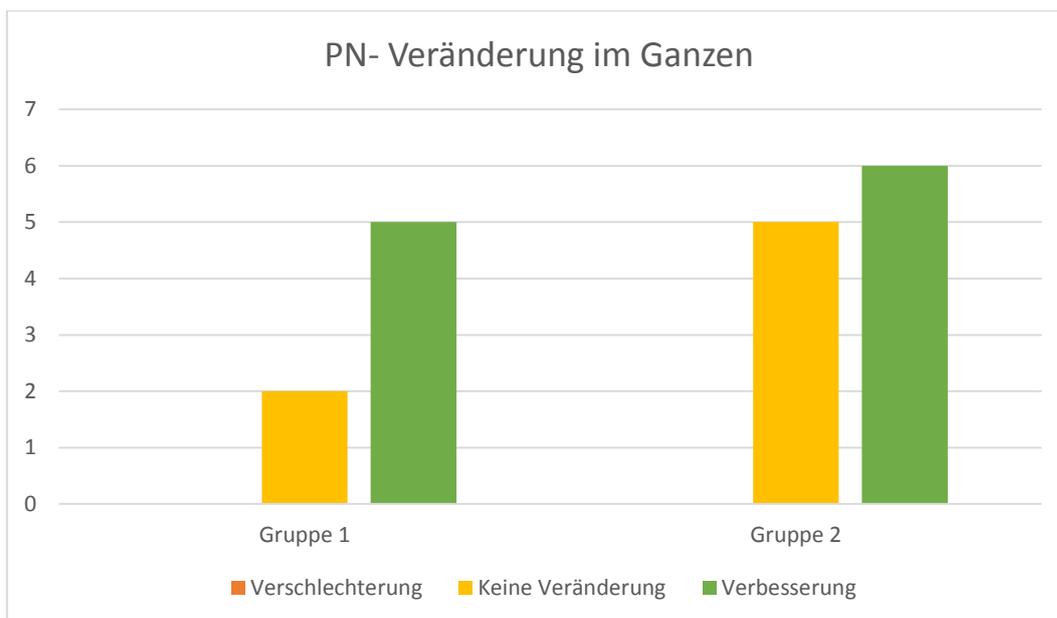


Abbildung 9: Subjektive Veränderung der Polyneuropathie im Ganzen

Mit dem Chi-Quadrat-Anpassungstest getestet, ergibt sich sowohl kein signifikantes Ergebnis innerhalb der beiden Gruppen ($p = 0,257$ in Gruppe 1, $p = 0,763$ in Gruppe 2), als auch kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen zueinander ($p = 0,474$). Auch mit dem Fisher-Test lässt sich kein signifikantes Ergebnis nachweisen ($p = 0,637$).

3.4 Lipodystrophie

Die Prävalenz der Lipodystrophie betrug nach klinischer Diagnostik durch die behandelnden Ärzte der Infektionsambulanz zu Beginn des Projektes in Gruppe 1 100 % ($n=7$) und in Gruppe 2 91% ($n=11$).

Die Patienten wurden zu Beginn der Beobachtung sowie im Verlauf hinsichtlich klinischer Zeichen einer peripheren Lipoatrophie, fazialen Lipoatrophie und zentralen Lipoakkumulation untersucht.

Dabei wurde eine Patientengruppe mit klinischen Zeichen einer fazialen Atrophie (n = 8), bestehend aus 3 Patienten in Gruppe 1 und 5 Patienten in Gruppe 2, einer peripheren Lipoatrophie (n=11), bestehend aus 5 Patienten in Gruppe 1 und 6 Patienten in Gruppe 2 und einer Gruppe mit Zeichen einer zentralen Lipoakkumulation (n= 9), bestehend aus 5 Patienten in Gruppe 1 und 4 Patienten in Gruppe 2, unterschieden.

3.4.1 Objektiv

3.4.1.1 Lipoakkumulationsbestimmung mit Hilfe der Taillenumfangsmessung

Ein Parameter zur Quantifizierung der Lipoakkumulation ist der Taillenumfang. Dieser ist sensitiver und spezifischer als die bisher verwendete „Waist-to-Hip“-Ratio, die das Verhältnis des Taillenumfangs zum Hüftumfang misst [89]. Vergleicht man nun die beiden Datensätze Taillenumfang vor und nach Einstellung der Dosis, unabhängig der Gruppenzuteilung, lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen ($p = 0,794$). Allerdings ist eine leichte positive Tendenz zur Taillenreduzierung im Durchschnitt von 90,09 auf 89,56cm zu beobachten (siehe Tabelle 25 im Anhang).

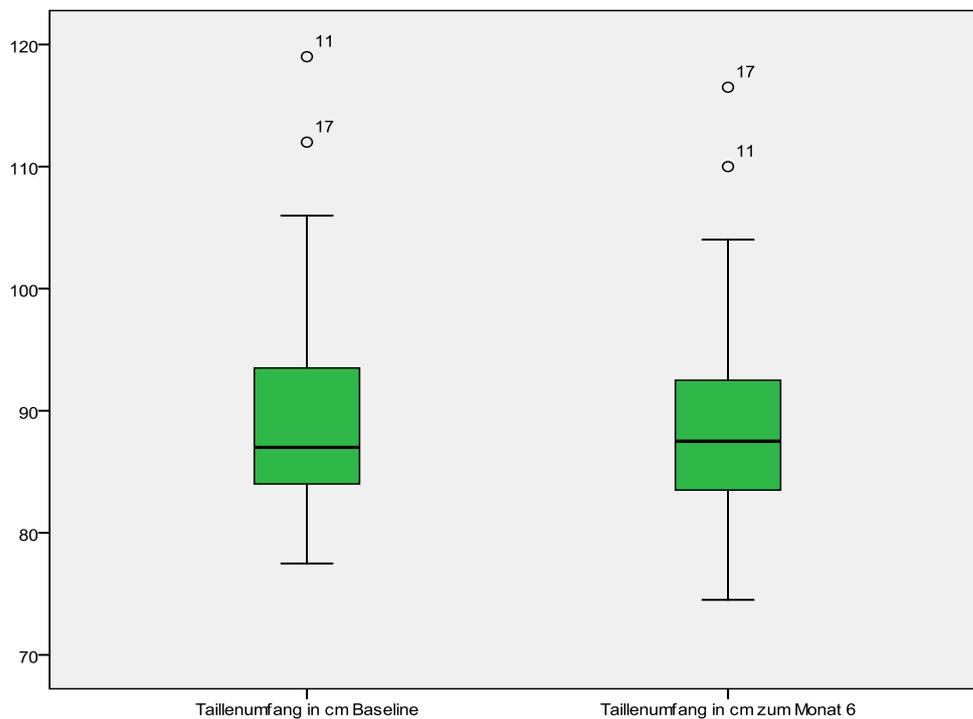


Abbildung 10: Veränderung des Taillenumfangs innerhalb von 6 Monaten unabhängig von der Dosierung

Führt man eine Sensitivitätsanalyse durch, vergleicht man also nur die Datensätze derjenigen Patienten, die laut Definition an einer Lipoakkumulation leiden, verändert sich dieses Ergebnis nur geringfügig. In Gruppe 1 leiden fünf Patienten an einer Lipoakkumulation, in Gruppe 2 vier. Mit dem Wilcoxon- Test getestet, verändert sich der durchschnittliche Taillenumfang von 94,50cm auf 93,17cm, was keine Signifikanz ergibt ($p = 0,476$).

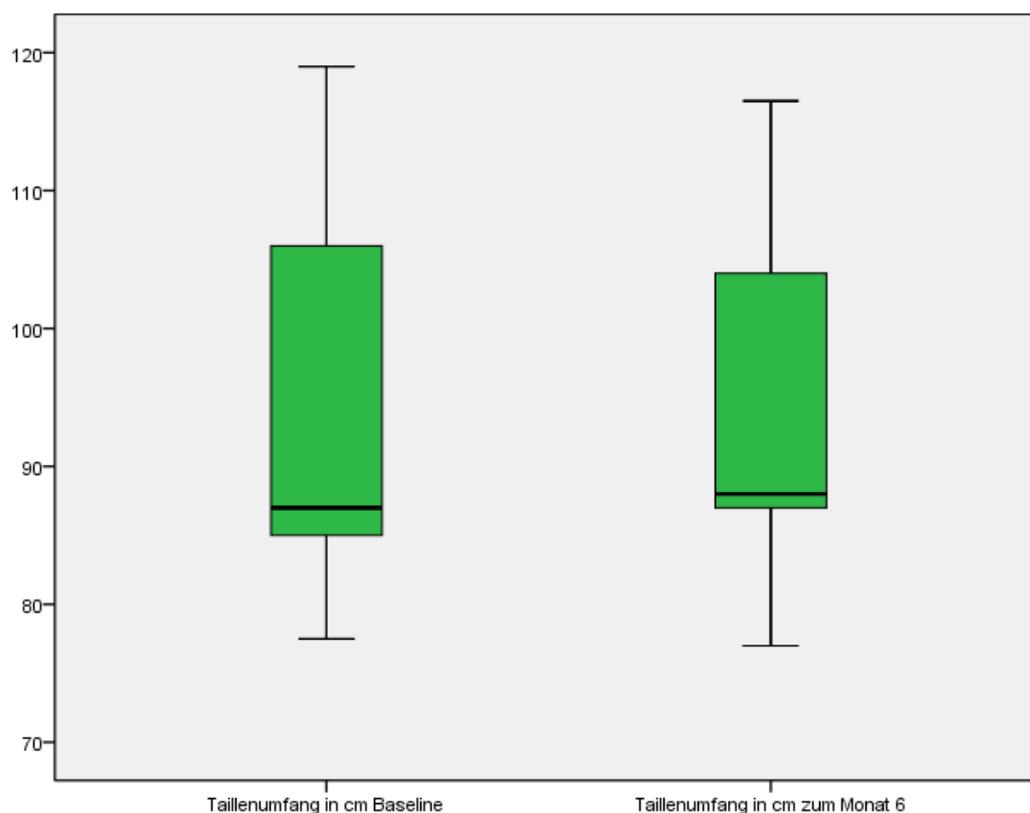


Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse bezüglich des Taillenumfangs bei diagnostizierter Lipoakkumulation

Nach Feststellung der Normalverteilung der Werte des Taillenumfangs zur Baseline und zum Monat 6 werden nun die Werte der beiden Gruppen mit dem t-Test für verbundene Stichproben miteinander verglichen. Auch hier lässt sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der beiden Gruppen feststellen (Gruppe 1 $p = 0,742$, Gruppe 2 $p = 0,710$) feststellen.

Um zu prüfen, ob es Unterschiede zwischen beiden Gruppen gibt, muss für die beiden Zeitpunkte jeweils ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt werden. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Zur Baseline betrug der p-Wert 0,160 und zum Monat 6 0,222. In dem anschließenden Boxplot Diagramm lässt sich eine leicht positive Tendenz der Gruppen zur Taillenreduzierung ersehen.

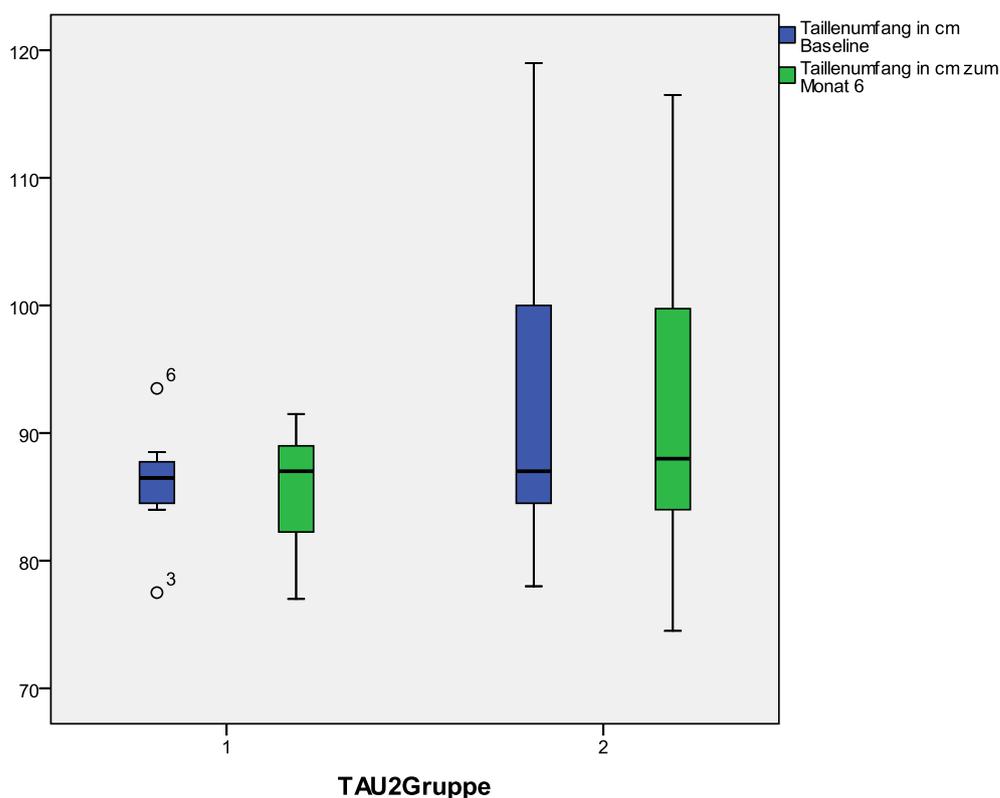


Abbildung 12: Vergleich der Veränderung des Taillenumfangs Monat 0 zu Monat 6 der Gruppen miteinander

Berücksichtigt man in der Berechnung nur die Patienten mit diagnostizierter Lipoakkumulation, fällt diese Tendenz schwächer aus.

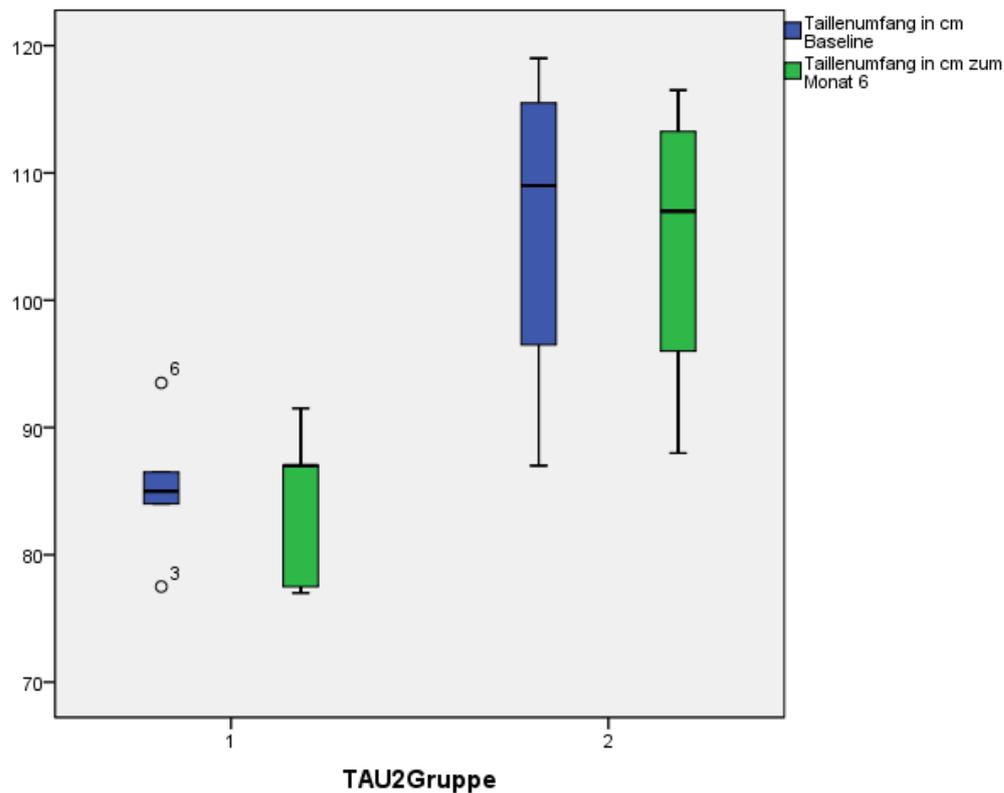


Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse bezüglich des Taillenumfangs bei diagnostizierter Lipoakkumulation der Gruppen zueinander

Die anschließenden Ergebnisse des t-Tests bei der Sensitivitätsanalyse zeigen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied innerhalb der beiden Gruppen (Gruppe 1 $p = 0,601$ Gruppe 2 $p = 0,664$). Bei erneuter Testung mit unabhängigen t-Tests, zeigt sich jedoch, dass es zwischen den beiden Gruppen zu beiden Zeitpunkten signifikante Unterschiede gibt.

Tabelle 14: Sensitivitätsanalyse im zeitlichen Zusammenhang zwischen den Gruppen

Gruppe	1	2
Zeitpunkt	Mittelwert des Taillenumfangs	Mittelwert des Taillenumfangs
Baseline	85,30 ± 5,73 cm	106,00 ± 13,74 cm
Monat 6	84,00 ± 6,43 cm	104,63 ± 12,20 cm

An der obigen Tabelle lässt sich erkennen, dass Gruppe 2 jeweils deutlich höhere Mittelwerte aufweist. Der p-Wert beim t-Test für die Baseline beträgt dabei 0,018 und für den Monat 6 0,013.

Vergleicht man nur die Männer mit und ohne diagnostizierte Lipoakkumulation mit dem t-Test für verbundene Stichproben miteinander, kann eine signifikante Veränderung des Taillenumfangs in Gruppe 1 aufgezeigt werden ($p = 0,086$, Gruppe 2 $p = 0,710$). Betrachtet man dann aber die erhobenen Daten, stellt man fest, dass es sich hier um eine Taillenumfang- Zunahme von 86,75 auf 89,12cm handelt.

3.4.1.1.1 Lippoakkumulationsbestimmung unter Einbezug des BMIs

Im Folgenden soll nun die allgemeine Gewichtsveränderung mit Hilfe des BMIs in Bezug zur Fettumverteilung gesetzt werden. Dazu wurden zunächst für beide Gruppen Wilcoxon-Tests durchgeführt um zu prüfen, ob es signifikante Unterschiede des BMI zwischen der Baseline und dem Monat 6 gibt.

In Gruppe 1 sank der durchschnittliche BMI von 22,27 auf 21,96, in Gruppe 2 von 24,43 auf 24,22. Diese Veränderungen waren beide nicht signifikant (Gruppe 1 $p=0,933$ und Gruppe 2 $p=0,286$; siehe hierzu die

Tabelle 26 im Anhang).

Erfasst man nun die Daten derjenigen mit Lipoakkumulation, stieg der durchschnittliche BMI von 22,34 auf 22,35 an in Gruppe 1, während er in Gruppe

2 von 28,10 auf 27,77 absank (Dieser Unterschied des BMIs ist nicht signifikant (Tabelle 27)).

Schließt man die Frauen aus den Berechnungen aus, ändert sich das Ergebnis kaum (Gruppe 1: 23,12 auf 22,39, Gruppe 2: 24,42 auf 24,22).

Tabelle 15: Veränderung des BMIs der Männer

Gruppe Zeitpunkt	1 Mittelwert des BMI	2 Mittelwert des BMI
Baseline	23,13 ± 1,44	24,43 ± 4,18
Monat 6	22,39 ± 1,70	24,22 ± 4,20
t-Test	p = 0,352	p = 0,275

Daraus lässt sich zumindest für Gruppe 1 sagen, dass die Reduzierung des Taillenumfangs nicht auf einer allgemeinen Reduzierung des Gewichts beruht, da sich eine nicht-signifikante Erhöhung des BMIs bei mit Lipoakkumulation diagnostizierten Patienten nachweisen lässt.

Um zu prüfen, ob sich der BMI der beiden Gruppen zueinander signifikant verändert hat, wurde schließlich noch ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Hierbei ergaben sich keine signifikanten p-Werte (Baseline: p = 0,214; Monat 6: p = 0,195). Bei beiden Zeitpunkten konnte dabei von einer Varianzhomogenität ausgegangen werden.

3.4.1.2 Darstellung der Veränderung der Lipoatrophie durch Messung der maxillären Hautfalte, der Triceps-Hautfalte und des Oberschenkelumfangs

Grundlage der Beobachtung bildeten die Patienten, bei denen entweder eine reine Lipoatrophie oder Zeichen einer Lipoatrophie in Kombination mit einer Lipoakkumulation zu beobachten war.

3.4.1.2.1 Periphere Lipoatrophie

Entsprechend der Arbeit von Jacobson et al [90] orientierten wir uns bei der Auswertung an der Hautfalte über dem Musculus Triceps. Deren Definition einer peripheren Lipoatrophie ab einer Triceps Hautfalte kleiner der 10. Perzentile (Pztl.) der NHANES-Referenzwerte des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) der WHO für Alter und Geschlecht traf auf unsere Patienten, in denen zur Baseline Zeichen einer Lipoatrophie vorlagen in 100% der Fälle zu [91]. In Monat 6 stimmte die Definition mit 73% der lipoatropfen Patienten überein. Die Perzentilen der NHANES lassen sich für Männer und Frauen aus den folgenden Tabellen entnehmen.

Tabelle 16: Triceps-Hautfaltenmessungen der NHANES für Männer ab dem 20. Lebensjahr (USA, 1988-1992)

Perzentilen Non Hispanic White Men	5. Perzentile	10. Perzentile	Standard- abweichung
20-29 Jahre	5,3	5,9	mm ± 0,35
30-39 Jahre	5,9	7,1	mm ± 0,34
40-49 Jahre	6,3	7,1	mm ± 0,33
50-59 Jahre	6,8	7,6	mm ± 0,33
60-69 Jahre	7,5	8,1	mm ± 0,31
70-79 Jahre	6,4	7,4	mm ± 0,29
20 Jahre und älter (Mittelwert)	5,9	7,0	mm ± 0,16

Tabelle 17: Triceps-Hautfaltenmessungen der NHANES für Frauen ab dem 20. Lebensjahr (USA, 1988-1992)

Perzentilen Non Hispanic White Woman	5. Perzentile	10. Perzentile	Standard- Abweichung
20-29 Jahre	10,1	11,0	mm ± 0,5
30-39 Jahre	10,2	12,3	mm ± 0,48
40-49 Jahre	11,0	14,3	mm ± 0,46
50-59 Jahre	14,5	16,4	mm ± 0,44
60-69 Jahre	12,5	14,8	mm ± 0,44
70-79 Jahre	11,2	12,5	mm ± 0,38
20 Jahre und älter (Mittelwert)	10,8	12,7	mm ± 0,21

Somit gab es in dem Patientenkollektiv in Gruppe 1 fünf, in Gruppe 2 sechs Patienten mit Lipoatrophie der Arme und Beine. Alle hier verwendeten Daten sind nach dem Kolmogorov- Smirnov- Test normalverteilt.

Unabhängig von der Dosisverteilung kann man mit dem t-Test für gepaarte Stichproben einen signifikanten Unterschied ($p = 0,049$) der *Triceps-*

Hautfaltendicke nach sechs Monaten Einnahme des Uridins erkennen. Dieser bezieht sich jedoch auf eine Abnahme der Hautfaltendicke (im Durchschnitt von 6,61 cm auf 6,04 cm). In Gruppe 1 nahm die Triceps- Hautfalte von durchschnittlich 7,56 cm auf 7,35 cm ab, in Gruppe 2 von 5,82 cm auf 4,97 cm. Prozentual ist dies eine Abnahme um 2,78% in Gruppe 1 und um 14,60% in Gruppe 2, welche als signifikant bezeichnet werden kann ($p = 0,05$) (siehe Tabelle 29).

Ein weiterer Parameter zur Darstellung der peripheren Lipoatrophie sind für die unteren Extremitäten die Oberschenkelumfänge. Auch zur Berechnung der Oberschenkelumfänge wurden nur die Daten derjenigen Patienten genutzt, die eine Lipoatrophie der Arme und Beine aufwiesen. Nach Feststellung der Normalverteilung ergab sich mit dem t-Test für verbundene Stichproben unabhängig der Dosierung, kein signifikanter Unterschied zwischen dem gemessenen Umfang vom Monat 0 zu Monat 6 ($p = 0,513$). Der durchschnittliche Wert sank von 45,07 cm auf 44,53 cm ab (Tabelle 30). Auch innerhalb der Gruppen ließ sich kein signifikantes Ergebnis zeigen. In Gruppe 1 änderte sich der durchschnittliche Wert von 44,80 cm auf 44,56 cm, in Gruppe 2 von 45,30 cm auf 44,50 cm. Diese Unterschiede waren beide nicht signifikant. Für Gruppe 1 ergab sich hierbei ein p-Wert von 0,723 und für Gruppe 2 ein p-Wert von 0,603 (siehe im Anhang

Tabelle 31 Tabelle 30).

3.4.1.2.2 Faziale Lipoathrophie

In Gruppe 1 lassen sich drei Patienten mit definierter fazialer Atrophie feststellen, in Gruppe 2 fünf. Nimmt man ausschließlich deren Daten mit in die Berechnung, lässt sich nach Feststellung der Normalverteilung zeigen, dass sich im Verlauf von sechs Monaten kein signifikanter Unterschied ergab, jedoch eine deutliche positive Tendenz zur Zunahme der maxillären Hautfalte. Der durchschnittliche Wert nahm in Gruppe 1 von 7,13cm auf 8,83cm zu, in Gruppe 2 von 5,96cm auf 7,62cm.

Prozentual gesehen, entspricht dies in Gruppe 1 einer Zunahme von 19,3% und in Gruppe 2 von 21,8% (siehe Tabelle 32).

Bestätigt wird dies durch den nichtparametrischen Wilcoxon Test (Gruppe 1 $p=0,109$ / Gruppe 2 $p= 0,068$). Dieser Test ist aufgrund der kleinen Stichprobengröße dem t-Test vorzuziehen.

Unabhängig von der Dosierung, also bei allen 8 Patienten, zeigt sich, ebenfalls mit dem Wilcoxon Test, eine signifikante Zunahme der maxillären Hautfalte. ($p=0,018$) (siehe im Anhang

Tabelle 33). Dies drückt sich auch in den folgenden Mittelwerten aus.

Tabelle 18: Zunahme der maxillären Hautfalte unabhängig der Dosierung bei diagnostizierter Lipoathrophie (n = 8)

Zeitpunkt der Messung	Mittelwert der maxillären Hautfalte
Baseline	6,40cm
Monat 6	8,08cm

Werden in die Berechnungen die Daten aller 18 Patienten miteinbezogen, lässt sich nach Feststellung der Normalverteilung die Zunahme im t-Test als signifikant bezeichnen (siehe Tabelle 34).

3.4.2 Subjektive Bestimmung der Veränderung der Lipodystrophie durch Auswertung des Fragebogens

Der am Ende des Projekts ausgehändigte Fragebogen sollte auch die subjektiven Einschätzungen der Patienten bezüglich der „Gewebzunahme an erwünschten Stellen wie Arme, Beine, Wangen, etc.“, der „Gewebabnahme an gewünschten Regionen wie Bauch, Brust, Nacken, etc.“ und „Veränderungen bezüglich der Lipodystrophie allgemein“ in die Ergebnisfindung miteinbeziehen. Hierbei wurden die Antworten aller 17 Patienten berücksichtigt, die irgendeine Art der

Lipodystrophie aufwiesen. Anhand der folgenden Tabellen lassen sich die Häufigkeiten der angegebenen Antworten nachvollziehen.

Tabelle 19: Veränderung der Lipodystrophie im Allgemeinen

Gruppe Veränderung	1	2	Gesamt
Verschlechterung	0	0	0
Keine Veränderung	3 (42,9%)	3 (30,0%)	6 (35,3%)
Verbesserung	4 (57,1%)	7 (70,0%)	11 (64,7%)

Tabelle 20: Gewebszunahme an den gewünschten Körperstellen

Gruppe Veränderung	1	2	Gesamt
Verschlechterung	0	0	0
Keine Veränderung	2 (28,6%)	3 (30,0%)	5 (29,4%)
Verbesserung	5 (71,4%)	7 (70,0%)	12 (70,6%)

Tabelle 21: Gewebsabnahme an den gewünschten Körperstellen

Gruppe Veränderung	1	2	Gesamt
Verschlechterung	2 (28,6%)	1 (10,0%)	3 (17,6%)
Keine Veränderung	4 (57,1%)	7 (70,0%)	11 (64,7%)
Verbesserung	1 (14,3%)	2 (20,0%)	3 (17,6%)

Hieraus wird ersichtlich, dass in Gruppe 2 70% eine Verbesserung der Symptome der Lipodystrophie angaben, hingegen in Gruppe 1 nur 57,1%. Bei den Antworten zur Gewebszunahme an den gewünschten Stellen, wie z.B. an Armen, Beinen oder im Gesicht kam es zu einem ausgeglichenen Ergebnis zwischen den beiden Gruppen (ca.70%). Zu der Frage, ob es während der halbjährigen Einnahme von Triacetyluridin zu einer Gewebsabnahme an den gewünschten Stellen, wie zum Beispiel am Bauch kam, gaben in Gruppe 1 28,6% eine Verschlechterung gegenüber 10,0% in der 2. Gruppe an. Keine Veränderung empfanden 57,1% in

Gruppe 1, 70,0% in Gruppe 2, eine Verbesserung beobachteten in Gruppe 1 14,3% und 20,0% in Gruppe 2.

Um festzustellen, ob diese Ergebnisse signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen darstellen, wurden Chi-Quadrat-Tests für jede Frage durchgeführt.

Zu keiner der drei abgefragten Kriterien ließ sich eine Signifikanz ($p = 0,585$; $p = 0,949$, $p = 0,611$) feststellen.

4 Diskussion

Nachdem sich die Hypothese einer potentiell kurativen Wirkung von Triacetyluridin auf die Krankheitsbilder der HIV-assoziierten Lipodystrophie und Polyneuropathie als Nahrungsergänzung im Triacetyluridin-Projekt (TAU-Projekt) tendenziell bestätigte, wurde von den teilnehmenden Patienten um eine Fortsetzung des Projekts gebeten. Es sollte nun eine Optimierung der Dosierung von Triacetyluridin angestrebt werden. Hierzu wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 mit einer wöchentlichen Einnahme von 7 g Triacetyluridin und Gruppe 2 mit einer täglichen Einnahme von 3 g Triacetyluridin.

Zu zuvor festgelegten Zeitpunkten innerhalb der 6 monatigen Projektdauer wurden unterschiedliche Tests durchgeführt mit dem Ziel, Veränderungen in den oben angesprochenen Krankheitsbildern aufzuzeigen. Im Folgenden werden nun die einzelnen Ergebnisse in Abhängigkeit der Pharmakokinetik (Talspiegelmessung) und – dynamik (Wirkung) diskutiert.

4.1 Talspiegel

Zunächst konnte gezeigt werden, dass sich die Talspiegel in beiden Gruppen signifikant innerhalb von drei Monaten erhöhten, dann allerdings der Unterschied zum 6. Monat keine Signifikanz mehr aufwies. Die Spiegel pendelten sich unabhängig der Gruppeneinteilung ein (9,167 $\mu\text{mol/l}$ in Gruppe 1 und 13,8 $\mu\text{mol/l}$ in Gruppe 2). Zwar wurden in der Gruppe 2 mit der täglichen Einnahme von 3g Triacetyluridin insgesamt höhere Werte erreicht, dies stellte jedoch keine signifikante, sondern nur eine tendenzielle Steigerung des Talspiegels zu den Werten der Gruppe 1 dar. Um festzustellen, ob es sich hierbei um einen Sättigungswert handeln könnte und keine höheren Talspiegel erreichbar sind, müssten in einer erneuten Testung noch höhere Dosen eingenommen werden.

In einer an der Universitätsklinik in Freiburg im Jahre 2005 durchgeführten Studie wurden die Spiegel von Mitocnol (NucleomaxX) untersucht. Es wurde eine 24h Untersuchung an gesunden Probanden durchgeführt. [84]

Nach Angaben des Herstellers enthalten 36g NucleomaxX 17% Nucleoside, folglich 6,12g. Allerdings kann nicht eruiert werden, um welche Nucleoside es sich dabei handelt und welche anderen Inhaltsstoffe beigemischt sind. Geht man von dieser Studie aus, zeigt sich bei einem gesunden Probanden ein Triacetylspiegel von $5,6 \pm 1,1 \mu\text{M}$ ohne jegliche Einnahme eines spiegel erhöhendes Mittels. In unserer Untersuchung betrug der vergleichbare Baselinemittelwert, obwohl in unserem Projekt HIV-positive Patienten untersucht wurden, $5,5 \mu\text{M}$, was also gut miteinander übereinstimmt.

In der Freiburger Studie nahmen nun die 8 Probanden (4 Männer und 4 Frauen) eine Dosis von 36g NucleomaxX in 200ml Orangensaft ein, also 6,12g Nucleoside (s.o.) vergleichend in Gruppe 1 7g Triacetyluridin wöchentlich und Gruppe 2 3g täglich. Nach 24h zeigte sich ein Spiegel von $7,5 \pm 1,6 \mu\text{M}$. Leider gibt es keine Studien, die die Spiegel über einen längeren Zeitraum beobachten, wie in unserem Projekt. Auch wird immer NucleomaxX verwendet und nicht Triacetyluridin, wie in dieser Arbeit.

In unserer Arbeit nahm Gruppe 1 7g Triacetyluridin wöchentlich ein und erreichte nach 3 Monaten einen Talspiegel von $7,4 \mu\text{M}$ im Mittelwert ($9,167 \mu\text{M}$ nach 6 Monaten) und Gruppe 2 bei täglicher Einnahme von 3 g Triacetyluridin einen Spiegel von $13,025 \mu\text{M}$ ($13,8 \mu\text{M}$ nach 6 Monaten).

Somit könnte zumindest vermutet werden, dass die Bioverfügbarkeit des Triacetyluridins nicht vom HIV-Status des Menschen abhängig ist, bzw. durch das HI-Virus beeinträchtigt wird. Allerdings sollten hierzu weitere Studien mit vor allem längeren Einnahmezeiten durchgeführt werden.

Da trotz unterschiedlicher Einnahme ähnliche Talspiegel zustande kommen, könnte der Patient bezüglich der Talspiegel individuell entscheiden, welche Einnahmeart ihm besser zusagt. Sei es eine einmalige Gabe pro Woche mit einer höheren Dosierung oder eine tägliche Einnahme niedriger dosiert.

Eine wichtige Studie, mit der diese Arbeit verglichen werden muss, ist eine im „Antiviral Therapy“ veröffentlichte Studie, in der Uridin doppelblind und Placebo kontrolliert verabreicht wurde [80]. 18 HIV-positive Patienten nahmen bis zum Ende der Studie teil, 9 in der Placebo Gruppe und 9 bekamen NucleomaxX (= 36g mit 17% Nukleosiden) 3-mal täglich an 10 aufeinander folgenden Tagen einmal im Monat für 3 Monate. Auch hier zeigte sich mit $5,2 \mu\text{mol/l} \pm 0,5$ ein ähnlicher Ausgangswert (= Baseline-Spiegel) des Uridin-Talspiegels wie bei den gesunden Patienten.

An Tag 71 stieg der Uridinspiegel signifikant zur Baseline in der Uridingruppe auf $16,9 \pm 1,9 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) an. Allerdings lässt sich aus den veröffentlichten Daten keine Erkenntnis ziehen, wie der weitere Verlauf der Spiegel aussah. Auch in unserem Projekt zeigte sich im 3. Monat ein deutlich signifikanter Anstieg der Uridinspiegel, jedoch dann bei weiterer Einnahme ein Absinken und Einpendeln der Werte. Dies könnte zum Beispiel ein Hinweis auf ein Sättigungsphänomen sein und würde eine höhere Dosierung zum Erreichen höherer Spiegel unsinnig machen. Ob denn eine höhere Dosierung überhaupt notwendig und sinnvoll ist, um bestmögliche Ergebnisse zu erreichen, soll in der weiteren Diskussion „Wirkung des Triacetyluridins“ erörtert werden.

4.2 Antiretrovirale Therapie

Die Patienten in unserem Kollektiv wiesen eine mittlere HAART-Therapiedauer von 10 ± 4 Jahren auf, in denen die jeweilige Zusammensetzung der ART bereits mehrfach gewechselt wurde. Jeder Patient hatte so im Vorfeld des Projekts schon

eine große Anzahl von Therapeutika eingenommen, so dass sich der Rückschluss der klinischen Erkrankung auf eine spezielle Substanzklasse als schwierig erwies.

Wir konnten in unserem Kollektiv keine signifikante Korrelation zwischen der aktuellen Einnahme oder Vortherapie mit einzelnen NRTIs oder PIs und dem Auftreten einer Lipodystrophie oder Polyneuropathie feststellen.

Aufgrund der inhomogenen Verteilung der aktuellen Therapeutika und der Vortherapie und der vergleichsweise kleinen Größe unseres Patientenkollektivs war es nicht möglich einen direkten Zusammenhang zwischen einer Substanzklasse und der klinischen Erkrankung zu ziehen. Diese Schwierigkeit einer retrospektiven Identifikation von Nebenwirkungen einzelner Substanzen der HAART wird von diversen Arbeitsgruppen beschrieben [92].

4.3 Wirkung der jeweiligen Dosierung

Die folgende Tabelle soll zu Beginn einen Überblick über die unterschiedlichen Wirkungen der beiden Dosierungen verdeutlichen.

Tabelle 22: Wirkung bei unterschiedlicher Dosierung

Dosierung	7g pro Woche	3g täglich
Talspiegel	Kein Unterschied zur Gruppe 2	Kein Unterschied zur Gruppe 1
Nervenleitgeschwindigkeit	Verbesserung	Keine Veränderung
Polyneuropathie subjektiv	Verbesserung Leicht deutlicher als in Gruppe 2	Verbesserung
Lipoakkumulation	Keine Veränderung	Keine Veränderung

Lipoatrophie fazial	Verbesserung	Verbesserung
	Kein Unterschied zur Gruppe 2	Kein Unterschied zur Gruppe 1
<i>Triceps</i>	Verschlechterung	Verschlechterung
Oberschenkel	Keine Veränderung	Keine Veränderung
BMI	Abnahme	Abnahme
Lipoatrophie subjektiv allgemein	Verbesserung	Starke Verbesserung
Gewünschte Zunahme	Verbesserung	Verbesserung
	Kein Unterschied zur Gruppe 2	Kein Unterschied zur Gruppe 1
Gewünschte Abnahme	Keine Veränderung	Keine Veränderung

Betrachtet man die Tabelle, zeigt sich unabhängig der Dosierung sowohl eine Veränderung bezüglich der Polyneuropathie als auch der Lipoatrophie nach Einnahme des Triacetyluridins.

Folglich könnte man eine Hypothese aufstellen, dass eine Dosierung von sowohl 7g in der Woche als auch 3g täglich zunächst ausreichend ist, um eine Wirkung zu erzielen. Ein Talspiegel von mindestens 11,48 µmol/l wäre also anzustreben.

Die Ergebnisse bezüglich der Lipodystrophie zeigen hier vor allem eine Verbesserung, d.h. eine Zunahme des Unterhautfettgewebes im fazialen Bereich, jedoch unabhängig der Dosierung und einer insgesamt Reduzierung des BMI in beiden Gruppen. Auch sonst unterscheiden sich die Ergebnisse kaum zwischen den

Gruppen von einer subjektiven Beurteilung der Patienten abgesehen, die eine stärkere Verbesserung der Lipoatrophie im Allgemeinen bei einer 3g Einnahme täglich sehen. Ein möglicher Grund hierfür könnte ein Placeboeffekt sein. Eine tägliche, also regelmäßige Einnahme eines Medikaments, mit täglicher Erinnerung, dass ein Medikament gegen das Problem eingenommen wird, könnte hier einen Vorteil gegenüber einer wöchentlichen Einnahme sein. Zur Kontrolle dieses Effekts müssten doppel-blinde Studien durchgeführt werden.

Möchte man dieses Ergebnis in die aktuelle Studienlage einordnen, ist dies aufgrund unterschiedlicher Nachweismethoden äußerst schwierig. Trotzdem soll hier zunächst die schon oben erwähnte Studie von Sutinen und Walker von 2007 zum Vergleich genutzt werden. [80]

In dieser Studie konnte eine signifikante Zunahme des Extremitäten Fettgewebes nachgewiesen werden. Die genutzten Messmethoden beinhaltete sowohl MRI, als auch DEXA und einfaches Wiegen der Patienten. In unserem Projekt wurden im Gegenteil dazu ein Abnehmen des Armfettgewebes und keine Veränderung des Oberschenkelfettgewebes gemessen. Allerdings wurden hierzu unterschiedliche Messmethoden genutzt: bei uns eine Umfangsmessung an einem vorgegeben Punkt, in der erwähnten Studie DEXA und MRI. Die vorhanden Spiegel lassen sich jedoch gut vergleichen bis zum Monat 3 (Gruppe 1 14,76 $\mu\text{mol/l}$; Gruppe 2 21,30 $\mu\text{mol/l}$, im Mittel: 18,03 $\mu\text{mol/l}$). Auch zeigten sich in dieser Studie eine allgemeine Gewichtszunahme der Probanden (BMI von 24,4 auf 25,1), sowie eine Zunahme des stammbetonten Fettgewebes von 24,1% auf 27,2%. Diese Unterschiede könnten zum einen an den unterschiedlichen Messzeiten liegen. Leider gibt es keine Umfangsmessungen bzw. subkutane Messungen in unserem Projekt im 3. Monat. Zum anderen könnte es an der unterschiedlichen Dosierung liegen, die bei dieser Studie deutlich höher lag, wobei ähnliche Talspiegel erreicht wurden. Zudem nahmen die Patienten während der Studie weiter die gleiche HAART ein, während in unserem Projekt die Medikation teilweise geändert wurde. Und natürlich könnte

es auch an den unterschiedlichen Messmethoden liegen. Auch hier zeigt sich ein deutlicher Bedarf an weiteren Studien, vor allem Langzeitstudien.

Eine groß angelegte Placebo kontrollierte Langzeitstudie über ein Jahr mit 165 Patienten genannt A5229, wurde 2010 veröffentlicht und soll auch hier mit unseren Daten verglichen werden [93]. 59% der Probanden nahmen bis zuletzt teil. 108g des schon beschriebenen NucleomaxX wurden alle 48h eingenommen. Dies beträgt einer Dosierung von Triacetyluridins von 18,36g in 48h. Im Vergleich hierzu nahmen unsere Patienten in Gruppe 1 nur 4,5% dieser Dosierung ein, Gruppe 2 nur 3,8%, was einer deutlich geringeren Dosierung entspricht. In A5229 konnte im 6. Monat eine signifikante Verbesserung des Extremitäten Fettgewebes festgestellt werden, die sich auch signifikant von der Kontrollgruppe unterschied. Allerdings stellten sich diese Verbesserungen im Verlauf der Studie ein, so dass keine weitere Verbesserung mehr im 12. Monat festgestellt wurde. Dieser Verlauf zeigt sich auch andeutungsweise in unserer Arbeit, da ein deutlicherer Unterschied der Talspiegel zum Beispiel im Monat 3 ersichtlich ist, während im Monat 6 ein Einpendeln bei einem deutlich niedrigeren Wert zu sehen ist. Auch in dieser Studie wurden andere Messmethoden wie DEXA und MRI verwendet. Zudem war in dieser Studie die Einnahmedauer der tNRTIs nicht bekannt, so dass eine unterschiedlich lange Exposition von tNRTIs möglich ist und andere Lipoatrophie begünstigende Schritte wie zum Beispiel ein Wechsel von AZT zu TDF, die Ansprache des Fettgewebes auf Triacetyluridin erschwert hat. [94].

Bezüglich der Polyneuropathie zeigt sich eine deutlichere Verbesserung in Gruppe 1. Leider gibt es zum Nutzen des Triacetyluridins bei Polyneuropathie nur eine Studie an Mäusen. [83] Hier wurde ein Nutzen von Uridin nachgewiesen, indem den Mäusen Zalcitabin oder Zidovudin, mit oder ohne Beigabe von Mitocnol, verabreicht wurde. Es konnte sowohl nachgewiesen werden, dass Uridin die von ZDV und ddC hervorgerufene mitochondriale Toxizität dämpfen kann.

Unsere Daten aus der Nervenleitgeschwindigkeitsmessung und Patientenbefragung zu den Veränderungen ihrer Polyneuropathie sind aktuell die einzigen existierenden menschlichen Daten.

Tendenziell lässt sich hier ein größerer Benefit in Gruppe 1 sehen. Hypothetisch könnte dies andeuten, dass eine höhere Dosierung mit Pausen zwischen den Gaben das Ansprechen des neurologischen Gewebes steigert.

5 Zusammenfassung und Wertung der Ergebnisse

Obwohl aktuell eine weitaus bessere Überlebenschance als noch vor 15 Jahren besteht, ist HIV weiterhin eine, nicht zuletzt aufgrund der Nebenwirkungen mancher Medikamente, die Lebensqualität einschränkende Erkrankung. Nebenwirkungen, wie Lipodystrophie und Polyneuropathie, die durch die mitochondriale Toxizität der Medikamente ausgelöst werden, sollen durch die Substitution von Uridin bekämpft werden können. Hierbei wird davon ausgegangen, dass durch die Substitution die Störung der Atmungskette und damit verbundene Störung des Stoffwechsels unterbunden bzw. abgeschwächt werden kann und oben genannte Nebenwirkungen verringert werden können. Frühere Untersuchungen zeigten erste Erfolge, so dass das Ziel dieser Arbeit nun eine Annäherung an die optimale Dosierung des Ernährungszusatzmittels Triacetyluridins ist. Hierzu wurden zwei Patientengruppen mit unterschiedlicher Dosierung zu verschiedenen Zeitpunkten verglichen.

Die Talspiegel zeigten zunächst einen signifikanten Anstieg in beiden Gruppen und pendelten sich nach einem halben Jahr ein, so dass keine signifikante Erhöhung gemessen werden konnte. Bezüglich der Veränderungen der Polyneuropathie konnte weder durch die Nervenleitgeschwindigkeitsmessung, noch durch die subjektive Befragung ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Nur tendenziell ließ sich ein größerer Benefit einer bestimmten Dosierung (Gruppe 1) zuordnen. Hypothetisch könnte dies andeuten, dass eine höhere Dosierung mit Pausen zwischen den Gaben das Ansprechen des neurologischen Gewebes steigert.

Zur Erfassung der Veränderung der Lipoakkumulation wurde der Taillenumfang gemessen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied, jedoch eine leichte Tendenz zur gewollten Tailldenreduzierung in beiden Gruppen. Auch bestand kein signifikanter Unterschied der Gruppen zueinander.

Die Veränderung der Lipoatrophie wurde durch diverse Hautfalten- und Umfangsmessungen nachvollzogen. Während die maxilläre Hautfalte tendenziell in beiden Gruppen zunahm, verloren die Patienten jedoch subkutanes Fettgewebe am *Triceps* und am Oberschenkel an Umfang. Diese Ergebnisse spiegelten sich auch im subjektiven Empfinden der Patienten wieder. Die Gewebsabnahme an den gewünschten Stellen wurde im Fragebogen in beiden Gruppen als eher schlecht, die Gewebszunahme hingegen als gut beurteilt.

Es konnte außerdem im TAU- Projekt gezeigt werden, wie hoch die Uridin-Plasmaspiegel steigen und damit die Bioverfügbarkeit nach Einnahme von TAU.

In vergleichbaren Studien wurde eine Wirkung des Uridins erst ab einem Spiegel von 50 $\mu\text{mol/l}$ [77, 95] bewiesen. In unserem Projekt hingegen trat eine Wirkung schon bei niedrigeren Spiegeln ein.

Zwar kann mit diesem Projekt aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, der Messmethoden, sowie der Einschlusskriterien keine definitive Aussage zur Dosierung von Triacetyluridin gegeben werden. Tendenziell kann man jedoch zumindest in die Richtung einer höheren Dosierung mit Einnahmepausen argumentieren, nicht zuletzt weil es für die meisten Patienten eine einfachere und angenehmere Einnahmeart bedeuten würde. Auch weisen die Talspiegel dauerhaft bei ähnlich erzielter Wirkung in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf.

Weitere in dieser Arbeit aufkommende Fragen sollten in zukünftigen Studien beantwortet werden. Ist bei einem größeren Patientenkollektiv ein Talspiegel von 12 $\mu\text{mol/l}$ auch ausreichend, um eine Wirkung zu erzielen? Kann es ein Sättigungsphänomen geben, so dass sich der Spiegel nach einiger Zeit trotz höherer Dosierungen immer einpendeln wird?

Insgesamt sollten doppelblind und Placebo-kontrollierte Studien stattfinden mit größeren Patientenkollektiven, einer möglichst einheitlichen Medikation und

keinem Wechsel der Medikamente während der Studie. Außerdem sollten möglichst objektivierbare Messmethoden wie DEXA und MRI angewandt werden.

6 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Bogner für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung, sowie unendliche Geduld während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein Dank der AIDS-Hilfe und Betroffenenorganisation Projekt Information e.V., ohne deren Unterstützung es gar nicht möglich gewesen wäre.

Herr Dr. Lapa, Frau Schick und Frau Klein danke ich für die zahlreichen fachlichen Gespräche, Ratschläge und Anmerkungen, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken ließen.

Besonders möchte ich zuletzt auch meiner Familie danken, die mich unermüdlich stärkten und motivierten und Zeit gaben, an meiner Dissertation zu arbeiten.

7 Literaturverzeichnis

1. Barre-Sinoussi, F., et al., *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science, 1983. **220**(4599): p. 868-71.
2. Popovic, M., et al., *Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS*. Science, 1984. **224**(4648): p. 497-500.
3. Dr. med. Jamela Seedat, D.m.U.M., *Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2014*. Epidemiologisches Bulletin, 2015. **45**.
4. Klatzmann, D., et al., *T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV*. Nature, 1984. **312**(5996): p. 767-8.
5. Deng, H., et al., *Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1*. Nature, 1996. **381**(6584): p. 661-6.
6. Feng, Y., et al., *HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor*. Science, 1996. **272**(5263): p. 872-7.
7. Chan, D.C., et al., *Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein*. Cell, 1997. **89**(2): p. 263-73.
8. Chun, T.W., et al., *Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection*. Nature, 1997. **387**(6629): p. 183-8.
9. Michael T. Madigan, J.M.M., Jack Parker, *Brock biology of microorganisms*. 2001: Werner Goebel.
10. Beyer, D., *Aufbau und Vermehrung des HIV*, wikipedia, Editor. 1997.
11. Hoffmann, R., Kamps, ed. *HIV.NET 2008*. Vol. 2008. 2008, Steinhäuser Verlag. 101- 161.
12. Youle, M., *Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients*. J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(6): p. 1195-205.
13. Root, M.J., M.S. Kay, and P.S. Kim, *Protein design of an HIV-1 entry inhibitor*. Science, 2001. **291**(5505): p. 884-8.
14. Kilby, J.M., et al., *Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry*. Nat Med, 1998. **4**(11): p. 1302-7.
15. Kilby, J.M., et al., *The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-*

- mediated virus fusion, in HIV-infected adults.* AIDS Res Hum Retroviruses, 2002. **18**(10): p. 685-93.
16. Nair, V., *HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy.* Rev Med Virol, 2002. **12**(3): p. 179-93.
 17. Lataillade, M. and M.J. Kozal, *The hunt for HIV-1 integrase inhibitors.* AIDS Patient Care STDS, 2006. **20**(7): p. 489-501.
 18. Wolfe, A.L., et al., *The role of manganese in promoting multimerization and assembly of human immunodeficiency virus type 1 integrase as a catalytically active complex on immobilized long terminal repeat substrates.* J Virol, 1996. **70**(3): p. 1424-32.
 19. Scottoline, B.P., et al., *Disruption of the terminal base pairs of retroviral DNA during integration.* Genes Dev, 1997. **11**(3): p. 371-82.
 20. Engelman, A., K. Mizuuchi, and R. Craigie, *HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer.* Cell, 1991. **67**(6): p. 1211-21.
 21. Lutzke, R.A., C. Vink, and R.H. Plasterk, *Characterization of the minimal DNA-binding domain of the HIV integrase protein.* Nucleic Acids Res, 1994. **22**(20): p. 4125-31.
 22. Espeseth, A.S., et al., *HIV-1 integrase inhibitors that compete with the target DNA substrate define a unique strand transfer conformation for integrase.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(21): p. 11244-9.
 23. Min, S., et al., *Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults.* AIDS, 2011. **25**(14): p. 1737-45.
 24. van Lunzen, J., et al., *Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial.* Lancet Infect Dis, 2012. **12**(2): p. 111-8.
 25. Kronenberg, A., H.M. Riehle, and H.F. Gunthard, *Liver failure after long-term nucleoside antiretroviral therapy.* Lancet, 2001. **358**(9283): p. 759-60.
 26. Barrios, A., et al., *Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients.* AIDS, 2004. **18**(6): p. 960-3.
 27. Carr, A. and R. Garsia, *Managing HIV. Part 3: Mechanisms of disease. 3.5 How HIV leads to hypersensitivity reactions.* Med J Aust, 1996. **164**(4): p. 227-9.
 28. Loiseau-Peres, S., et al., *Osteopenia in patients infected by the human immunodeficiency virus. A case control study.* Joint Bone Spine, 2002. **69**(5): p. 482-5.
 29. Wilde, J.T., *Protease inhibitor therapy and bleeding.* Haemophilia, 2000. **6**(5): p. 487-90.
 30. Evans, S.R., et al., *Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors.* AIDS, 2011. **25**(7): p. 919-28.

31. Gonzalez-Duarte, A., J. Robinson-Papp, and D.M. Simpson, *Diagnosis and management of HIV-associated neuropathy*. *Neurol Clin*, 2008. **26**(3): p. 821-32, x.
32. Brew, B.J., S. Tisch, and M. Law, *Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy*. *AIDS*, 2003. **17**(7): p. 1094-6.
33. 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.
34. Saag, M.S., et al., *Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial*. *JAMA*, 2004. **292**(2): p. 180-9.
35. 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.
36. Grunfeld, C., et al., *Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipodystrophy*. *AIDS*, 2010. **24**(11): p. 1717-26.
37. Srinivasa, S. and S.K. Grinspoon, *Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients*. *Eur J Endocrinol*, 2014. **170**(5): p. R185-202.
38. Meraviglia, P., et al., *Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index*. *AIDS*, 2002. **16**(15): p. 2089-93.
39. Mallon, P.W., et al., *Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy*. *AIDS*, 2003. **17**(7): p. 971-9.
40. John, M., D. Nolan, and S. Mallal, *Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome*. *Antivir Ther*, 2001. **6**(1): p. 9-20.
41. Mallal, S.A., et al., *Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection*. *AIDS*, 2000. **14**(10): p. 1309-16.
42. Noor, M.A., et al., *Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men*. *AIDS*, 2001. **15**(7): p. F11-8.
43. Montes, M.L., et al., *Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors*. *J Antimicrob Chemother*, 2005. **55**(5): p. 800-4.
44. Grinspoon, S. and A. Carr, *Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(1): p. 48-62.
45. Brinkman, K., et al., *Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy*. *Lancet*, 1999. **354**(9184): p. 1112-5.

46. Lewis, W., B.J. Day, and W.C. Copeland, *Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective*. Nat Rev Drug Discov, 2003. **2**(10): p. 812-22.
47. Walker, U.A., B. Setzer, and N. Venhoff, *Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors*. AIDS, 2002. **16**(16): p. 2165-73.
48. Becher, F., et al., *Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients*. AIDS, 2003. **17**(4): p. 555-61.
49. Payne, B.A., et al., *Mitochondrial aging is accelerated by anti-retroviral therapy through the clonal expansion of mtDNA mutations*. Nat Genet, 2011. **43**(8): p. 806-10.
50. Dolin, R., et al., *2',3'-Dideoxyinosine in patients with AIDS or AIDS-related complex*. Rev Infect Dis, 1990. **12 Suppl 5**: p. S540-9; discussion S549-51.
51. Saint-Marc, T. and J.L. Touraine, *The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy*. AIDS, 1999. **13**(15): p. 2188-9.
52. Arnaudo, E., et al., *Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy*. Lancet, 1991. **337**(8740): p. 508-10.
53. Nils Venhoff, U.A.W., *mitochondriale Toxizität*. HIV Buch 2013/2014, 2013: p. 307.
54. Angermuller, S. and M. Loffler, *Localization of dihydroorotate oxidase in myocardium and kidney cortex of the rat. An electron microscopic study using the cerium technique*. Histochem Cell Biol, 1995. **103**(4): p. 287-92.
55. Loffler, M., et al., *Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides*. Mol Cell Biochem, 1997. **174**(1-2): p. 125-9.
56. Gattermann, N., et al., *Severe impairment of nucleotide synthesis through inhibition of mitochondrial respiration*. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2004. **23**(8-9): p. 1275-9.
57. Birkus, G., M.J. Hitchcock, and T. Cihlar, *Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(3): p. 716-23.
58. Lim, S.E. and W.C. Copeland, *Differential incorporation and removal of antiviral deoxynucleotides by human DNA polymerase gamma*. J Biol Chem, 2001. **276**(26): p. 23616-23.
59. McComsey, G.A., et al., *Improvements in lipodystrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine*. AIDS, 2005. **19**(1): p. 15-23.
60. Garrabou, G., et al., *Mitochondrial damage in adipose tissue of untreated HIV-infected patients*. AIDS, 2011. **25**(2): p. 165-70.

61. Mallon, P.W., et al., *In vivo, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA*. J Infect Dis, 2005. **191**(10): p. 1686-96.
62. de Mendoza, C., et al., *Changes in mitochondrial DNA copy number in blood cells from HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2004. **20**(3): p. 271-3.
63. Cote, H.C., et al., *Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients*. N Engl J Med, 2002. **346**(11): p. 811-20.
64. Miro, O., et al., *Mitochondrial effects of HIV infection on the peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients who were never treated with antiretrovirals*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(5): p. 710-6.
65. Li, M., et al., *Antiretroviral therapy-induced toxicity is associated with increased mRNA expression of telomerase*. J Clin Pharmacol, 2015. **55**(10): p. 1119-24.
66. McComsey, G.A., et al., *Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(2): p. 263-70.
67. Maagaard, A., et al., *Mitochondrial (mt)DNA changes in tissue may not be reflected by depletion of mtDNA in peripheral blood mononuclear cells in HIV-infected patients*. Antivir Ther, 2006. **11**(5): p. 601-8.
68. Sternfeld, T., et al., *[(13)C]Methionine breath test as a marker for hepatic mitochondrial function in HIV-infected patients*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2009. **25**(12): p. 1243-8.
69. Maagaard, A. and D. Kvale, *Long term adverse effects related to nucleoside reverse transcriptase inhibitors: clinical impact of mitochondrial toxicity*. Scand J Infect Dis, 2009. **41**(11-12): p. 808-17.
70. McComsey, G., et al., *Analysis of the mitochondrial DNA genome in the peripheral blood leukocytes of HIV-infected patients with or without lipoatrophy*. AIDS, 2002. **16**(4): p. 513-8.
71. Cote, H.C., *Possible ways nucleoside analogues can affect mitochondrial DNA content and gene expression during HIV therapy*. Antivir Ther, 2005. **10 Suppl 2**: p. M3-11.
72. Becroft, D.M. and L.I. Phillips, *Hereditary Orotic Aciduria and Megaloblastic Anaemia: A Second Case, with Response to Uridine*. Br Med J, 1965. **1**(5434): p. 547-52.
73. Zilly, M., et al., *Liquid chromatographic method for the determination of uridine in human serum*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004. **803**(2): p. 345-51.
74. Connolly, N., E. Manders, and S. Riddler, *Suction-assisted lipectomy for lipodystrophy*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2004. **20**(8): p. 813-5.
75. Ashour, O.M., et al., *Effect of 5-(phenylselenenyl)acyclouridine, an inhibitor of uridine phosphorylase, on plasma concentration of uridine*

- released from 2',3',5'-tri-O-acetyluridine, a prodrug of uridine: relevance to uridine rescue in chemotherapy.* Cancer Chemother Pharmacol, 2000. **46**(3): p. 235-40.
76. Hidalgo, M., et al., *Phase I and pharmacologic study of PN401 and fluorouracil in patients with advanced solid malignancies.* J Clin Oncol, 2000. **18**(1): p. 167-77.
77. Walker, U.A., et al., *Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells.* Antivir Ther, 2003. **8**(5): p. 463-70.
78. Walker, U.A., et al., *Uridine abrogates the adverse effects of antiretroviral pyrimidine analogues on adipose cell functions.* Antivir Ther, 2006. **11**(1): p. 25-34.
79. Banasch, M., et al., *Uridine supplementation enhances hepatic mitochondrial function in thymidine-analogue treated HIV-infected patients.* AIDS, 2006. **20**(11): p. 1554-6.
80. Sutinen, J., et al., *Uridine supplementation for the treatment of antiretroviral therapy-associated lipoatrophy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Antivir Ther, 2007. **12**(1): p. 97-105.
81. McComsey, G.A., et al., *Uridine supplementation in HIV lipoatrophy: pilot trial on safety and effect on mitochondrial indices.* Eur J Clin Nutr, 2008. **62**(8): p. 1031-7.
82. Venhoff, N., et al., *Pharmacokinetics of zidovudine and lamivudine during oral uridine supplementation with NucleomaxX.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. **48**(1): p. 114-6.
83. Venhoff, N., et al., *Oral uridine supplementation antagonizes the peripheral neuropathy and encephalopathy induced by antiretroviral nucleoside analogues.* AIDS, 2010. **24**(3): p. 345-52.
84. Venhoff, N., et al., *Uridine pharmacokinetics of mitocnol, a sugar cane extract.* AIDS, 2005. **19**(7): p. 739-40.
85. Weinberg, M.E., et al., *Enhanced uridine bioavailability following administration of a triacetyluridine-rich nutritional supplement.* PLoS One, 2011. **6**(2): p. e14709.
86. Jensen, J.E., et al., *Triacetyluridine (TAU) decreases depressive symptoms and increases brain pH in bipolar patients.* Exp Clin Psychopharmacol, 2008. **16**(3): p. 199-206.
87. Klivenyi, P., et al., *Neuroprotective effects of oral administration of triacetyluridine against MPTP neurotoxicity.* Neuromolecular Med, 2004. **6**(2-3): p. 87-92.
88. Parizkova J, B.P., *Relationship between skinfold thickness measured by Harpenden caliper and densitometric analysis of total body fat in men* Human Biology, 1971. **43**: p. 16-21.
89. Hoffmann, R., Kamps, ed. *HIV.NET2008*. Vol. 2008. 2008, Steinhäuser Verlag. 667-670.

90. Jacobson, D.L., et al., *Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women.* Clin Infect Dis, 2005. **40**(12): p. 1837-45.
91. *Normwerte des National Health and Examination Survey der WHO,* <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes>.
92. Lichtenstein, K.A., *Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. **39**(4): p. 395-400.
93. McComsey, G.A., et al., *Uridine supplementation in the treatment of HIV lipodystrophy: results of ACTG 5229.* AIDS, 2010. **24**(16): p. 2507-15.
94. Fisher, M., et al., *A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **51**(5): p. 562-8.
95. Sommadossi, J.P., et al., *Uridine reverses the toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in normal human granulocyte-macrophage progenitor cells in vitro without impairment of antiretroviral activity.* Antimicrob Agents Chemother, 1988. **32**(7): p. 997-1001.
96. *Antiretrovirale Medika mente Stand März 2016.* Deutsche AIDS-Hilfe e.V., 2016.

8.2 Tabellen

Tabelle 23: HIV- Medikamente im Überblick [96]

Handelsname	Abkürzung	Substanzname
NRTI - Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Emtriva®	FTC	Emtricitabin
Epivir®	3TC	Lamivudin
Retrovir®	AZT	Zidovudin/Azidothymidin
Videx®	DDI	Didanosin
Viread®	TDF	Tenofovir
Zerit®	D4T	Stavudin
Ziagen®	ABC	Abacavir
NNRTI - Nicht-nukleosidische Reversetranskriptasehemmer		
Sustiva®	EFV	Efavirenz
Edurant®	RPV	Rilpivirin
Viramune®	NVP	Nevirapin
Intelence®	ETV	Etravirin
Proteasehemmer		
Aptivus®	TPV	Tipranavir
Invirase®	SQV	Saquinavir
Kaletra®	LPV	Lopinavir/Ritonavir
Norvir® (als Booster)	RTV	Ritonavir
Prezista®	DRV	Darunavir
Reyataz®	ATV	Atazanavir
Telzir® (Lexiva®)	FPV	Fosamprenavir
Entry Inhibitoren		

Fuzeon®	ENF, T-20	Enfuvirtid
Celsentri® (Selzentry®)	MRC	Maraviroc
Integrasehemmer		
Isentress®	RAL	Raltegravir
Vitekta®	EVG	Elvitegravir
Tivicay®	DLG	Dolutegravir
Fixkombinationen		
Kivexa®	KVX	Abacavir/ Lamivudin
Truvada®	TVD	Tenofovir/ Emtricitabin
Combivir®	CBV	Azidothymidin/ Lamivudin
Trizivir®	TZV	Azidothymidin/ Abacavir/ Lamivudin
Atripla®	ATP	Efavirenz/ Tenofovir/ Emtricitabin
Eviplera®	TDF/FTC/RPV	Tenofovir/Emtricitabin/Rilpivirin
Triumeq®	DTG/ABC/3TC	Lamivudin/Abacavir/Dolutegravir
Stribild®	STB	Tenofovir/Emtricitabin/ELV/CB
Evotaz®	ATV/COB	In der EU zugelassen, aber nicht in Deutschland
Genovoya®	TAF/FTC/EVG/COB	Tenofovir, Emtricitabin/Elvitegravir/Cobicistad
Odefsey (USA)	TAF/FTC/RPV	Tenofovir/Emtricitabin/Rilpivirin
Rezolsta®	DRV/COB	In der EU zugelassen, aber nicht in Deutschland

Tabelle 24: Nachweis Missempfinden subjektiv im Fragebogen

Gruppe Miss- empfinden	1	2	Gesamt	
-1	0	1	1	
0	4	5	9	
1	3	5	8	p = 0,684

Tabelle 25: Veränderung des Taillenumfangs allgemein (n=18) nach 6 Monaten (p=0,794)

	Baseline	Monat 6
Taillenumfang	90,09 (77,50- 119,00)	89,56 (74,50-116,50)

Tabelle 26: Veränderung des BMI innerhalb der Gruppen deskriptiv

Zeitpunkt \ Gruppe	1	2
Baseline	22,27 (19,80-24,20)	24,43 (17,10- 31,80)
Monat 6	21,96 (19,84-24,11)	24,22 (16,76- 32,08)
Wilcoxon Test	p = 0,933	p = 0,286

Tabelle 27: BMI Veränderung innerhalb der Gruppen mit Lipoakkumulation

Zeitpunkt \ Gruppe	1 (n=5)	2 (n=4)
Baseline	22,34± 1,86	28,10± 2,79
Monat 6	22,35± 1,65	27,78± 2,99
T- Test	p = 0,959	p = 0,401

Tabelle 28: signifikante Abnahme der der Triceps Hautfalte von der Baseline zum Monat 6 unabhängig der Dosierung (n = 11)

	Baseline	Monat 6
Mittelwert	6,61 ± 1,78	6,04 ± 1,72
Signifikanz	0,049	

Tabelle 29: signifikante Abnahme der Triceps Hautfalte in Gruppe 2

Zeitpunkt \ Gruppe	1	2
Baseline	7,56	5,82
Monat 6	7,35	4,97

t - Test	p = 0,580	p = 0,05
-----------------	-----------	----------

Tabelle 30: keine signifikante Änderung der Oberschenkelumfänge bei Lipoatrophie unabhängig der Dosierung (n = 11)

	Baseline	Monat 6
	45,07 ± 3,46	45,53 ± 4,56
t - Test	p = 0,513	

Tabelle 31: keine signifikante Änderung der Oberschenkelumfänge bei Lipoatrophie und Gruppenzuteilung (n = 11)

Gruppe	1 (n = 5)	2 (n = 6)
Zeitpunkt		
Baseline	44,80 ± 3,42	45,30 ± 3,81
Monat 6	44,56 ± 2,84	44,50 ± 5,93
t- Test	p = 0,723	p = 0,603

Tabelle 32: Maxilläre Hautfalte mit Gruppenzuteilung aber fazialer Atrophie n = 8

Gruppe	1 (n = 3)	2 (n = 5)
Zeitpunkt		
Baseline	7,13 ± 1,79	5,96 ± 1,13
Monat 6	8,83 ± 3,03	7,62 ± 1,24
Wilcoxon	p = 0,109	p = 0,068

Tabelle 33: Wilcoxon Test zum Nachweis der Signifikanz der Änderung der maxillären Hautfalte unabhängig der Dosierung bei diagnostizierter Lipoatrophie (n = 8)

	Baseline	Monat 6	Wilcoxon
Mittelwert	6,55	8,23	p = 0,018

Tabelle 34: Signifikanter Unterschied der maxillären Hautfalte unabhängig der Diagnose (n = 18)

	Baseline	Monat 6	t- Test
Mittelwert	6,97 ± 1,41	9,04 ± 2,06	p = 0,000

9 Eidesstaatliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Wirkung und Einfluss unterschiedlicher Dosierungen von Triacetyluridin als Nahrungsergänzung auf Lipodystrophie und Polyneuropathie bei HIV-Infizierten Patienten“

Selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 24.4.2017

Julia Klein