



Aus der Medizinischen Poliklinik - Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München

ehem. Direktor: Prof. Dr. D. Schlöndorff
komm. Direktor: Prof. Dr. M. Reincke

Infektiologie

Leitender Oberarzt: Prof. Dr. J. Bogner

Entwicklung metabolischer und morphologischer Nebenwirkungen nach dem
Wechsel von nukleosidischen auf nukleotidische Komponenten in der
antiretroviralen Therapie bei HIV-positiven Patienten

Dissertation

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

vorgelegt von

Georg Julian Claas

aus

Marburg (Lahn)

Jahr

2007

1

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Bogner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Eberle

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.05.2007

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
<i>Tabellenverzeichnis</i>	6
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	8
<i>Einleitung</i>	9
<i>Therapie</i>	9
Nukleosidanaloga:	9
Nukleotidanaloga:	11
Nicht-Nukleosidanaloga:	12
Protease-Inhibitoren:	13
<i>Nebenwirkungen</i>	14
Laktatazidose:	14
Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie:	14
Lipodystrophiesyndrom:	15
<i>Fragestellung:</i>	18
<i>Patienten und Methoden</i>	20
<i>Patienten:</i>	20
Einschluss- und Ausschlusskriterien:	20
Aufteilung der Patienten in Gruppen:	21
<i>Dokumentation der Daten:</i>	22
Basisdokumentation:	22
Verlaufsdokumentation:	22
Befunderhebung:	22
<i>Datenverarbeitung:</i>	24
Statistisches Verfahren:	24
<i>Labortechnische Methoden:</i>	25
CD4-Zellzahl:	25
HI-Viruslast:	26
Mikroalbumin im Urin:	26
Kreatinin im Serum:	26
Phosphat im Serum:	26
Triglyzeride und Cholesterin mit Differenzierung:	26
Laktat im Serum:	27

Glucose im Serum:	27
HbA1c:	27
Insulin:	27
Folsäure:	27
Vitamin B12:	27
Harnsäure:	27
Bicarbonat:	27
<i>Methode der morphometrischen Messungen:</i>	28
Hautfaltendicke-Messungen:	28
Umfangsmessungen:	28
<i>Ergebnisse</i>	30
<i>Labor:</i>	30
CD4-Zellzahl:	30
HI-Viruslast:	32
Cholesterin:	32
Triglyzeride:	38
LDL-Cholesterin:	40
HDL-Cholesterin:	42
Mikroalbumin im Urin:	44
Kreatinin im Serum:	46
Phosphat:	49
Harnsäure:	51
Bicarbonat:	54
Laktat:	54
Glucose:	56
Insulin:	56
HbA1c:	56
Vitamin B12:	58
Folsäure:	58
<i>Anthropometrische Messungen:</i>	61
Umfangsmessungen:	61
Hautfaltendicke-Messungen:	64
<i>Diskussion</i>	67
<i>Labor:</i>	67
Immunologisch / Virologisch:	67
Glucosestoffwechsel:	69
Lipidstoffwechsel:	73
Nephrotoxizität:	75

<i>Anthropometrische Messungen:</i>	78
<i>Zusammenfassung</i>	80
<i>Literaturverzeichnis</i>	82
<i>Anhang</i>	93
<i>Danksagung:</i>	93
<i>Veröffentlichungen:</i>	93
<i>Lebenslauf:</i>	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CD4-Zellzahl (pro μ l) in der Switch-Gruppe	30
Tabelle 2: CD4-Zellzahl (pro μ l) in der Kontroll-Gruppe	31
Tabelle 3: Cholesterin (mg/dl) in der Switch-Gruppe	33
Tabelle 4: Cholesterin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe	34
Tabelle 5: Cholesterin (mg/dl) bei Switch von Zerit [®] auf Viread [®]	35
Tabelle 6: Cholesterin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe für Switch von Zerit [®] auf Viread [®]	35
Tabelle 7: Cholesterin (mg/dl) bei Switch von Videx [®] auf Viread [®]	36
Tabelle 8: Cholesterin (mg/dl) bei Switch von Zerit [®] /Videx [®] auf Viread [®] /Videx [®]	36
Tabelle 9: Cholesterin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe f. Switch von Zerit [®] /Videx [®] auf Viread [®] /Videx [®]	37
Tabelle 10: Triglyzeride (mg/dl) in der Switch-Gruppe	38
Tabelle 11: Triglyzeride (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe	39
Tabelle 12: LDL-Cholesterin (mg/dl) in der Switch-Gruppe	40
Tabelle 13: LDL-Cholesterin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe	41
Tabelle 14: LDL-Cholesterin (mg/dl) bei Switch von Zerit [®] auf Viread [®]	41
Tabelle 15: HDL-Cholesterin (mg/dl) in der Switch-Gruppe	42
Tabelle 16: HDL-Cholesterin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe	43
Tabelle 17: Mikroalbumin im Urin (mg/dl) in der Switch-Gruppe	44
Tabelle 18: Mikroalbumin im Urin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe	45
Tabelle 19: Serum-Kreatinin (mg/dl) in der Switch-Gruppe	46
Tabelle 20: Serum-Kreatinin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe	47
Tabelle 21: Serum-Kreatinin (mg/dl) bei Switch von Zerit [®] auf Viread [®]	47
Tabelle 22: Serum-Kreatinin (mg/dl) bei Switch von Zerit [®] /Videx [®] auf Viread [®] /Videx [®]	48
Tabelle 23: Phosphat (mg/dl) in der Switch-Gruppe	49
Tabelle 24: Phosphat (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe	50
Tabelle 25: Harnsäure (mg/dl) in der Switch-Gruppe	51
Tabelle 26: Harnsäure (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe	52
Tabelle 27: Harnsäure (mg/dl) bei Switch von Zerit [®] auf Viread [®]	52
Tabelle 28: Harnsäure (mg/dl) bei Switch von Zerit [®] /Videx [®] auf Viread [®] /Videx [®]	53
Tabelle 29: Laktat (mmol/l) in der Switch-Gruppe	54
Tabelle 30: Laktat (mmol/l) in der Kontroll-Gruppe	55
Tabelle 31: HbA1c (%) in der Switch-Gruppe	56
Tabelle 32: HbA1c (%) in der Kontroll-Gruppe	57
Tabelle 33: HbA1c (%) bei Switch von Zerit [®] /Videx [®] auf Viread [®] /Videx [®]	57
Tabelle 34: Folsäure (ng/dl) in der Switch-Gruppe	59
Tabelle 35: Folsäure (ng/dl) in der Kontroll-Gruppe	59

Tabelle 36: Morphometrische Messungen (Umfang in cm) in der Switch-Gruppe	62
Tabelle 37: Morphometrische Messungen (Umfang in cm) in der Kontroll-Gruppe	63
Tabelle 38: Morphometrische Messungen (Hautfaltendicke in mm) in der Switch-Gruppe	65
Tabelle 39: Morphometrische Messungen (Hautfaltendicke in mm) in der Kontroll-Gruppe	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mittelwerte der CD4-Zellzahl / μ l	31
Abbildung 2: Mittelwerte der Cholesterinspiegel in mg/dl	34
Abbildung 3: Mittelwerte der Triglyzeridspiegel in mg/dl	39
Abbildung 4: Mittelwerte der HDL-Cholesterinspiegel in mg/dl	43
Abbildung 5: Mittelwerte der Kreatinin-Serumspiegel in mg/dl	48
Abbildung 6: Mittelwerte der Harnsäurespiegel in mg/dl	53
Abbildung 7: Mittelwerte der Laktat-Serumspiegel in mmol/l	55
Abbildung 8: Mittelwerte der HbA1c-Werte in %	58
Abbildung 9: Mittelwerte der Folsäure-Werte in ng/dl	60

Einleitung

Therapie

Mit der Einführung der so genannten hoch aktiven antiretroviralen Therapie (HAART) in die Behandlung HIV-positiver Patienten durch die Zulassung der Proteaseinhibitoren im Jahr 1996 ergab sich eine neue Situation: Durch die rasche Senkung der Morbidität sowie der Mortalität durch HIV von 29,4 Todesfällen/100 Patientenjahre in 1995 auf 8,8 Todesfälle/100 Patientenjahre in 1997 (27;71) wurden mit einem Male Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralen Therapie merkbar, die zuvor aufgrund der schnellen Progredienz der Erkrankung zum Vollbild AIDS und dem Tod der Patienten nicht oder nur wenig aufgefallen waren. Zu den akuten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden, Völlegefühl oder Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen, sowie allgemeiner Müdigkeit kamen durch die hochdosierte Medikamenteneinnahme verursachte chronische Nebenwirkungen wie Laktatazidose, Dyslipidämie, Lipodystrophie, Myelotoxizität und Polyneuropathie. So rückte mit der Dauer der Behandlung neben der Effektivität der Therapie ihre Toxizität immer mehr in das Blickfeld des Interesses und nimmt heute einen hohen Stellenwert ein.

Da sich aufgrund geringerer Resistenzentwicklung die Kombination mindestens dreier antiretroviral wirksamer Medikamente in der Behandlung HIV-positiver Patienten durchgesetzt hat, müssen die verschiedenen Nebenwirkungsspektren der unterschiedlichen Substanzklassen genauer betrachtet und beachtet werden.

Nukleosidanaloga:

Die Nukleosidanaloga werden auch als Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) bezeichnet. Ihr Angriffspunkt ist das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase. Als alternative Substrate konkurrieren sie mit den physiologischen Nukleosiden, von denen sie sich durch geringe Modifikationen im

Zuckermolekül (Ribose) unterscheiden. Durch den Einbau der Nukleosidanaloga in die DNS-Kette kommt es zum Abbruch derselben, da keine Phosphodiesterbrücken zur Doppelstrangstabilisierung der Zuckerkette aufgebaut werden können.

Alle NRTIs werden von der Zelle unverändert aufgenommen und erst durch eine intrazelluläre Phosphorylierung wirksam. AZT (Zidovudin, Retrovir[®]) und D4T (Stavudin, Zerit[®]) sind Thymidin-Analoga, DDC (Zalcitabin, HIVID[®]), FTC (Emtricitabin, Emtriva[®]) und 3TC (Lamivudin, Epivir[®]) sind Cytidin-Analoga. DDI (Didanosin, Videx[®]) ist ein Inosin-Analogon, das in Didesoxyadenosin umgewandelt wird, Abacavir (Ziagen[®]) ein Guanosin-Analogon. Es bestehen relativ starke Kreuzresistenzen unter den Nukleosidanaloga. Sie sind einfach einzunehmen, da bei den meisten Substanzen aufgrund der relativ langen intrazellulären Halbwertszeit die einmal tägliche Einnahme ausreicht. Die Verträglichkeit ist insgesamt recht gut. Häufige Beschwerden in den ersten Wochen der Einnahme sind Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Probleme, die von leichtem Völlegefühl bis hin zu Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen variieren können.

Nukleosidanaloga verursachen allerdings auch ein sehr breites Spektrum von Langzeitnebenwirkungen, das von Myelotoxizität, Laktatazidosen und Polyneuropathie bis hin zu Pankreatitiden reicht. Auch die Lipodystrophie, die zunächst ausschließlich auf die Einnahme von Proteaseinhibitoren zurückgeführt wurde, kann aufgrund vielfältiger Störungen des Fettstoffwechsels durch Nukleosidanaloga entstehen (32). Die Langzeitnebenwirkungen sind hierbei wahrscheinlich mit der mitochondrialen Toxizität der Wirkstoffe zu erklären, die 1999 erstmals beschrieben wurde (9). Denn auch Mitochondrien benötigen Nukleoside für ihren Stoffwechsel. Dieser wird durch den Einbau falscher Nukleoside ebenfalls gestört, wodurch die Mitochondrien nicht mehr voll funktionstüchtig werden. Neuere Daten aus Klinik und Laborversuchen lassen annehmen, dass es zwischen den einzelnen Substanzen deutliche Unterschiede in

der Stärke der mitochondrialen Toxizität gibt: D4T zum Beispiel ist deutlich toxischer als Abacavir.

Nukleotidanaloga:

Die Nukleotidanaloga oder auch NtRTIs haben wie die Nukleosidanaloga die Reverse Transkriptase als Zielenzym. Einziger zur Zeit zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassener Vertreter dieser Gruppe ist TDF (Tenofovir disoproxil fumarate, Viread[®]). Es besitzt neben dem Zucker und der Nukleinbase noch einen Phosphorsäure-Rest (deshalb die Bezeichnung als Nukleotid).

In den 902- und 907-Studien, in denen Tenofovir zu einer bestehenden HAART hinzugegeben wurde, senkte die Substanz die Viruslast nach 48 Wochen um etwa 0,6 Logstufen (88;91). Die Nebenwirkungsraten von Tenofovir waren in diesen beiden Studien jedoch lediglich so hoch wie im jeweiligen Placeboarm. In der doppelblinden 903-Studie, in der Tenofovir bei therapie-naiven Patienten gegen D4T (Stavudin, Zerit[®]) getestet wurde (mit einer Backbone-Therapie aus 3TC und Efavirenz), zeigte sich eine zumindest gleichwertige antivirale Potenz (31). Die Verträglichkeit im Tenofovir-Arm war dabei jedoch deutlich besser, vor allem in Bezug auf Polyneuropathie und Lipidveränderungen.

Diese Beobachtungen decken sich mit den Labordaten, die zeigen, dass Tenofovir in seiner phosphorylierten Form eine nur geringe Affinität zur mitochondrialen Polymerase- γ besitzt (94). Tenofovir ist seit 2001 in Deutschland zur Behandlung HIV-infizierter Patienten zugelassen.

Mit breiterem Einsatz traten seitdem allerdings auch neue Probleme zutage. So scheint es Interaktionen zwischen Tenofovir und dem Abbau von DDI (Didanosin, Videx[®]) durch Hemmung der Purinnukleotid-Phosphorylase zu geben. Eine Reduktion der DDI-Dosis (auf 250 mg) ist daher unbedingt notwendig (51). Außerdem gab es einige Fälle von Nierenversagen unter Tenofovir-Therapie, die zum Beispiel im Rahmen eines Fanconi-Syndroms, einem Defekt des proximalen

Tubulustransports, auftraten (49;72;86). Im Rahmen eines virologischen Therapieversagens tritt bei Behandlung mit Tenofovir außerdem häufig die so genannte K65R-Mutation auf, die eine problematische Nukleosidanaloga-Resistenz darstellt (48).

Nicht-Nukleosidanaloga:

Zielenzym der Nicht-Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs) ist wie bei den Nukleosidanaloga das viruseigene Enzym Reverse Transkriptase. NNRTIs binden jedoch direkt und nicht kompetitiv an das Enzym in einem Bereich des Moleküls, der nahe an der Substratbindungsstelle für Nukleoside liegt. Dadurch findet eine Konfigurationsänderung des Enzyms statt, durch die die katalytisch aktive Bindungsstelle der Reversen Transkriptase blockiert wird. Es können nun weniger Nukleoside binden; die DNS-Polymerisation wird deutlich verlangsamt. NNRTIs müssen im Gegensatz zu den NRTIs nicht erst von der Zelle aktiviert werden.

Die drei bislang verfügbaren NNRTIs Nevirapin, Delavirdin und Efavirenz zeigten schon früh die eindeutige Überlegenheit einer Dreifachtherapie gegenüber einer Zweifach-NRTI-Therapie (21;78). Eine funktionelle Monotherapie mit NNRTIs, also das bloße Hinzufügen zu einem versagenden Regime, ist jedoch nahezu wirkungslos (23). Außerdem ist die Gefahr von Kreuzresistenzen zwischen den einzelnen NNRTIs nicht nur sehr hoch, diese können auch sehr schnell auftreten. So kann eine Punktmutation an der Position 103 (K103N) genügen, um die ganze Medikamentenklasse unwirksam werden zu lassen. NNRTI-haltige Regime sind daher sehr vulnerabel und man sollte bei insuffizienter Virussuppression mit der Therapieumstellung nicht zu lange warten.

Sowohl Nevirapin als auch Efavirenz werden durch das Cytochrom P450-System verstoffwechselt (61). Nevirapin ist ein Induktor, Efavirenz sowohl Induktor als auch Inhibitor der Cytochrom-P-450-Isoenzyme. Wechselwirkungen mit anderen

über dieses System metabolisierten Substanzen müssen also besonders beachtet werden.

Protease-Inhibitoren:

Die Proteaseinhibitoren (PIs) hemmen das Protein HIV-Protease, welches ein virales Makromolekül, das so genannte gag-pol-Polypolprotein, in seine funktionellen Untereinheiten spaltet. Wird die Protease gehemmt, so unterbleibt die proteolytische Aufspaltung bzw. Reifung des Proteins und es entstehen Viruspartikel, die nicht infektiös sind. Proteaseinhibitoren haben seit 1996 die Behandlung HIV-infizierter Patienten revolutioniert. In mindestens drei großen Studien mit klinischen Endpunkten wurde die Wirksamkeit von Indinavir (Crixivan[®]), Ritonavir (Norvir[®]) und Saquinavir (Invirase[®], Fortovase[®]) nachgewiesen (12;36). Neben insbesondere gastrointestinalen Nebenwirkungen und der hohen Tablettenzahl gibt es bei allen PIs Probleme in der Langzeitbehandlung. Diese liegen hauptsächlich in der Verursachung von Lipodystrophie und Dyslipidämie (68). Doch auch wenn die PIs wegen dieser Langzeitprobleme in die Kritik geraten sind, bleiben sie vor allem bei vorbehandelten Patienten ein essentieller Bestandteil der HAART. Dies gilt umso mehr mit wachsendem Wissen um die mitochondriale Toxizität von Nukleosidanaloga und der Einführung neuer, einfach einzunehmender PIs.

Nebenwirkungen

Laktatazidose:

Die wohl akut lebensbedrohlichste der Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralen Therapie ist die Laktatazidose. Eine asymptomatische Hyperlaktatämie tritt bei ca. 15% der mit NRTI behandelten Patienten auf (15). Ein gehäuftes Vorkommen zeigt sich bei Patienten, die mit D4T und/oder DDI behandelt werden (40). Als weitere Risikofaktoren für die Laktatazidose werden höheres Alter, niedrige CD4-Zellzahl, erhöhte Triglyzeride im Plasma sowie Lipoatrophie angesehen (7). Es wird angenommen, dass NRTIs eine mitochondriale Toxizität durch Inhibition der mitochondrialen DNA-Polymerase- γ auslösen, was zu einer verminderten Synthese der ATP herstellenden mitochondrialen Enzyme führt. Die klinischen Symptome der Laktatazidose wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust und Atemnot sind sehr unspezifisch und können akut oder schleichend auftreten.

Lebensbedrohliche Laktatazidosen treten jedoch zumeist ohne vorherige länger andauernde symptomatische Hyperlaktatämien auf (8), (97) und haben ab Serumlaktatspiegeln von über 10 mmol/l eine Mortalität von ca. 80% (13;15), (28). Aufgrund der Unvorhersagbarkeit von schweren Laktatazidosen mit ihrer hohen Mortalität muss also versucht werden, die Serumlaktatspiegel der Patienten von vorneherein auf normalem Niveau zu halten und mögliche Risikofaktoren auszuschalten.

Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie:

Hypertriglyzeridämie in Verbindung mit niedrigen HDL- und LDL-Cholesterinspiegeln wurde schon vor Einführung der HAART regelmäßig bei HIV-infizierten Patienten beobachtet (34). Hypercholesterinämien und Hypertriglyzeridämien (92), (93) treten zwar insbesondere in Zusammenhang mit der Einnahme von Protease-Inhibitoren (PIs) auf, sie sind jedoch auch in der

Therapie mit NRTIs bekannte Nebenwirkungen.

So ist bekannt, dass vor allem Therapieregime, die als NRTI-Komponente Stavudin enthalten, mit frühem und statistisch signifikantem Anstieg von Triglyzerid- und Cholesterinspiegeln assoziiert sind (31).

Es zeigte sich beispielsweise in der Gilead 903 Studie, dass die Therapie mit Stavudin plus 3TC/Efavirenz mit signifikant höheren LDL-Konzentrationen assoziiert war als Tenofovir plus 3TC/Efavirenz.

Zwar scheint nach der bisherigen Studienlage HAART nicht zu einem dramatischen Anstieg der Herzinfarkttrate zu führen, jedoch haben HIV-infizierte Patienten auch unabhängig von der HAART ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil (64-66). So liegt zum Beispiel der Anteil der Raucher bis zu dreimal höher als in der Normalbevölkerung. Eine Minimierung der bestehenden Risikofaktoren beinhaltet daher auch eine Optimierung der antiretroviralen Therapie in diesem Sinne.

Lipodystrophiesyndrom:

Das HIV-assoziierte Lipodystrophiesyndrom ist eine häufige Nebenwirkung antiretroviraler Behandlung. Es beinhaltet morphologische und metabolische Veränderungen, von denen sich vor allem erstere oft negativ auf die Adhärenz der Patienten auswirken. Über die Langzeitkonsequenzen der metabolischen Veränderungen in Bezug auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos kann derzeit nur spekuliert werden. Trotz der Relevanz des Lipodystrophie-Syndroms in der Behandlung HIV-positiver Patienten sind grundlegende Faktoren wie Pathogenese, Diagnose und Therapie noch nicht oder nur unzureichend geklärt. Vieles deutet auf eine multifaktorielle Genese hin, in der sowohl die HIV-Infektion, die antiretrovirale Therapie als auch patienteneigene Faktoren eine Rolle spielen (67). Die heterogene Ausprägung des Syndroms erschwert nicht nur eine formale Definition, sondern macht auch wissenschaftliche Studien schwer

vergleichbar. Des Weiteren gibt es bisher keine standardisierte Methode, Veränderungen der Fettverteilung objektiv zu messen. Mit Hilfe radiologischer Methoden wie DEXA-Scan und MRT lässt sich zwar Fettgewebe gut darstellen, sie eignen sich jedoch nicht, um Veränderungen in der Fettverteilung zu überwachen (58). Letztendlich bleibt es dem subjektiven Urteil des Untersuchers überlassen, welche Veränderungen vorliegen müssen, um eine Lipodystrophie zu diagnostizieren. Therapeutische Strategien zeigten bisher keinen oder nur sehr begrenzten Erfolg. Die Behandlungsversuche umfassen generelle Empfehlungen wie Diät, körperliche Betätigung etc., einen Wechsel der antiretroviralen Therapie (z. B. den Austausch des PIs gegen NNRTIs oder Austausch von Stavudin/D4T gegen andere NRTIs) sowie die Therapie mit metabolisch wirksamen Medikamenten.

Der Begriff Lipodystrophie-Syndrom wurde in der Beschreibung von Nebenwirkungen antiretroviraler Therapien schon früh verwandt für eine Kombination aus Fettverteilungsstörungen und metabolischen Veränderungen (16). Klinisch lassen sich sowohl ein variabel ausgeprägter Verlust subkutanen Fettgewebes (vor allem im Gesicht, an den Extremitäten und am Gesäß), als auch eine Akkumulation von viszeralem Fettgewebe feststellen. Lipoatrophie und Hypertrophie von Fettgewebe können isoliert vorkommen, oft wird jedoch eine Kombination aus beiden beobachtet.

Die Prävalenz des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms wurde in Querschnittsuntersuchungen mit bis zu 50% angegeben (59). Es wird häufiger bei Patienten diagnostiziert, die mit einem PI behandelt werden. In anderen Untersuchungen, die vor allem die Selbstperzeption der Patienten berücksichtigten, war insbesondere die Lipoatrophie signifikant mit der Einnahme von D4T (Stavudine, Zerit[®]) korreliert, nicht jedoch mit der von PIs (18). Das Risiko für lipodystrophe Veränderungen steigt in jedem Fall mit der Dauer der Therapie sowie mit dem Alter der Patienten, dem Ausmaß des Immundefekts und einer

vorbestehenden Hypertriglyzeridämie (17;42). Es kann sich allerdings auch unter der Behandlung der akuten HIV-Infektion und sogar während einer so genannten Postexpositionsprophylaxe entwickeln. Die Fettverteilungsstörungen treten manchmal schon kurz nach Therapieeinleitung oder -umstellung auf. Die Progredienz der einzelnen klinischen Komponenten des Lipodystrophie-Syndroms ist unterschiedlich. So kann der subkutane Fettverlust unter ausschließlicher Behandlung mit NRTIs auftreten, entwickelt sich jedoch schneller während der Dreifachtherapie mit NRTIs und PIs.

Bei der Zusammenstellung einer HAART sollte deshalb, insbesondere mit Blick auf die durch morphologische Veränderungen eventuell resultierende Adhärenzprobleme, darauf geachtet werden, nach Möglichkeit Medikamente zu verwenden, die nach derzeitigem Wissensstand keine oder nur geringe morphologische Veränderungen hervorrufen.

Fragestellung:

Es soll untersucht werden, inwieweit sich eine Umstellung der antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Patienten auf die Entwicklung der durch diese Medikamente verursachten metabolischen und morphologischen Nebenwirkungen auswirkt. Dazu soll ein Patientenkollektiv mit einer stabilen HAART, welche die NRTI's Stavudine (D4T) und/oder Didanosin (DDI) beinhaltet, mit einem anderen Patientenkollektiv verglichen werden, bei welchem eine Komponente dieser HAART gegen das NtRTI Tenofovir ausgewechselt wurde.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Hat die Umstellung der Therapie auf das NtRTI Tenofovir Auswirkungen auf metabolische Nebenwirkungen?
- Hat diese Umstellung Auswirkungen auf auf diese Nebenwirkungen zurückgeführte morphologische Veränderungen?
- Hat die Umstellung der Therapie Auswirkungen auf das immunologische und virologische Ansprechen der Patienten?
- Bilden sich neue, vorher bei diesen Patienten nicht beobachtete Nebenwirkungen unter der Therapie mit Tenofovir aus?

Es gibt dabei folgende Möglichkeiten:

- Es gibt keinen Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven. Das heißt, die Patienten profitieren, was den jeweils untersuchten Parameter angeht, nicht von einer Therapieumstellung.
- Nach Umstellung der Therapie verändert sich der untersuchte Parameter zum Positiven und bleibt in der Kontrollgruppe unverändert. Das ließe annehmen, dass es eine Korrelation zwischen Verbesserung der Laborparameter und der Therapieumstellung gibt.
- Nach Umstellung der Therapie verändert sich der untersuchte Parameter

zum Negativen und bleibt in der Kontrollgruppe unverändert, was auf negative Nebenwirkungen der neu eingestellten Therapie schließen ließe.

Patienten und Methoden

Patienten:

Einschluss- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien waren neben einer Didanosin (DDI) und/oder Stavudin (D4T) beinhaltenden HAART die Einwilligung des Patienten, eine Lebenserwartung von mehr als 9 Monaten sowie für teilnehmende Frauen eine sichere Kontrazeption über den Zeitraum der Untersuchung.

Als Ausschlusskriterien wurden eine dokumentierte Resistenz oder Unverträglichkeit auf den Wirkstoff Tenofovir betrachtet. Ebenso wurden Patienten mit Leberzirrhose, akuter Virushepatitis und/oder bis auf das dreifache der Norm erhöhten Leberenzymen nicht in die Untersuchung aufgenommen. Eine bestehende Schwangerschaft oder schwere psychiatrische Erkrankung waren gleichfalls Gründe für einen Ausschluss. Nicht zuletzt wurden Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Erhöhung des Serum-Kreatinins über 1,4 mg/dl ausgeschlossen.

Waren die Einschluss-Kriterien erfüllt, wurde der jeweilige Patient über die Möglichkeit informiert, an der Untersuchung teilnehmen zu können, wobei mögliche Risiken sowie erwartete Vorteile erörtert wurden.

Insbesondere Patienten mit HAART-assoziierten Nebenwirkungen wie Hyperlaktämie, Fettstoffwechselstörungen (Lipodystrophie) oder Übelkeit wurde ein Wechsel der Therapie nahe gelegt, um in diesen Punkten möglicherweise eine Besserung zu erzielen.

Patienten mit einem stabilen Therapieregime ohne symptomatische Nebenwirkungen und ohne den Wunsch eines Therapiewechsels wurden nach Einwilligung in die Kontrollgruppen aufgenommen.

Aufteilung der Patienten in Gruppen:

Die 54 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden in zwei Kohorten eingeteilt:

Kohorte 1 besteht aus 43 Patienten, deren bisheriges Therapieregime die NRTI's Stavudin (n=16 Patienten) oder Didanosin (n=9 Patienten) enthielt und die an deren Stelle je das NtRTI Tenofovir bekamen. Bei Patienten, die sowohl Stavudin als auch Didanosin erhielten (n=18 Patienten) wurde Stavudin durch Tenofovir ersetzt und Didanosin in angepasster Dosis von 250mg weiter gegeben. Im Folgenden wird die Kohorte, in der die Medikation geändert wurde, als Ganzes auch „Switch-Gruppe“ genannt.

Kohorte 2: Patienten, die stabil auf Stavudin (n=7) oder die Kombination aus Stavudin und Didanosin (n=4) eingestellt waren und keinen Wechselwunsch hatten, wurden diese belassen. Diese Kohorte wird im Folgenden auch als „Kontroll-Gruppe“ bezeichnet. Eine Randomisierung war dabei nicht möglich, trotzdem soll die Entwicklung in der Kontroll-Gruppe mit der in der Switch-Gruppe verglichen werden.

Dokumentation der Daten:

Zur Datenerfassung in der Zeit von Februar 2003 bis August 2004 wurden in der Infektionsambulanz und Tagesklinik der Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München insgesamt 54 HIV-positive Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Bei Aufnahme eines jeden Patienten wurde ein für diese Untersuchung entwickelter Dokumentationsbogen angelegt und der Patientenakte hinzugefügt. Jeder Patient wurde über die Untersuchung aufgeklärt und angehalten, regelmäßig zu den üblichen vierteljährlichen Kontrolluntersuchungen zu erscheinen. Bei diesen Kontrollen sollten der jeweilige Abschnitt des Dokumentationsbogens ausgefüllt und die entsprechenden Untersuchungen durchgeführt werden.

Basisdokumentation:

Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Untersuchung wurden folgende Untersuchungen erstmalig durchgeführt:

- Umfangreiche Labordiagnostik
- Hautfaltendicke-Messung mithilfe eines Kaliperometers
- Umfangsmessung an den Extremitäten und am Stamm
- Photodokumentation

Verlaufsdokumentation:

In Abständen von 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten zum Einschlusstag wurde den Patienten abermals Blut abgenommen und untersucht. Die morphometrischen Untersuchungen sowie die Photodokumentation wurden halbjährlich wiederholt.

Befunderhebung:

Diese setzte sich aus den erhobenen Laborparametern, den morphometrischen

Untersuchungen und der Photodokumentation zusammen.

Datenverarbeitung:

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten wurden aus den Krankenakten und den dazugehörigen Dokumentationsbögen der Infektionsambulanz und Tagesklinik der Medizinischen Poliklinik, Klinikum Innenstadt, der LMU München entnommen. Diese Daten wurden alle in eine Microsoft Excel-Datenbank übertragen.

Zur weiteren Bearbeitung wurde diese Datenbank in das Statistikprogramm SPSS übernommen und dort im Hinblick auf die jeweils benötigten Angaben in mehrere Folgedateien aufgeteilt. Dabei wurden zur Überprüfung der korrekten Übertragung der Daten stichprobenartig einzelne Datenfelder mit der Ursprungsdatenbank verglichen.

Statistisches Verfahren:

Um zu überprüfen, ob für bestimmte Variablen in den einzelnen Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten vorliegt, wurde der T-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt. In diesem Test wird die Wahrscheinlichkeit P dafür ermittelt, dass die Nullhypothese („die beiden Variablen sind voneinander unabhängig“) akzeptiert werden muss. Liegt die Wahrscheinlichkeit P unter 0,05, so wird gemäß internationalen Übereinkünften davon ausgegangen, dass eine statistische Signifikanz für einen systematischen Zusammenhang beider Variablen vorliegt. Sind die P-Werte kleiner 0,01 oder 0,001, spricht man von hochsignifikanten Zusammenhängen. Aufgrund der Vielzahl an Zielgrößen sind die ermittelten P-Werte deskriptiv zu interpretieren.

Labortechnische Methoden:

Die CD4-Zellzahl sowie die HIV-Viruslast wurden im Labor der Tagesklinik und Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik, Klinikum Innenstadt, der LMU-München bestimmt. Alle weiteren Werte außer Insulin, welches im Endokrinologischen Labor Ziemssenstrasse bestimmt wurde, wurden im Zentrallabor der Medizinischen Klinik, Ziemssenstrasse 1 bestimmt.

CD4-Zellzahl:

Die CD4-Zellzahl wurde mit Hilfe des TriTEST der Firma Becton Dickinson und Durchflusszytometrie (FACS, Fluorescence-Activated Cell Sorting) bestimmt. Dabei werden 20µl des Testreagenz mit Fluorochrom markierten Antikörpern gegen CD-(Cluster of Differentiation)-Zelloberflächenbestandteilen zu 50µl einer antikoagulierten Vollblut-Probe des Patienten gegeben. Die fluoreszenzmarkierten Antikörper binden spezifisch an diese Antigene auf der Zelloberfläche von Leukozyten. Nach einer Inkubationszeit von 15 Minuten werden 450µl 1fache FACS Lysing Solution hinzu pipettiert und abermals 15 Minuten inkubiert. Die Lösung wird dann in ein Durchflusszytometer gegeben, wo sie durch eine Kapillare geleitet wird, wodurch ein Strom einzelner Zellen entsteht. Dieser wird in der Kapillare an einem Laserstrahl (Argonlaser mit 488nm Wellenlänge) vorbeigeführt. Fluoreszenzmarkierte Zellen werden vom Laserstrahl angeregt und strahlen aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften, wie Größe, Form, Oberfläche und Granularität, Licht mit unterschiedlicher Qualität und Quantität ab. Das optische Detektionssystem und die Elektronik des Durchflusszytometers quantifizieren die Fluoreszenz- und Streulichtemissionen jeder einzelnen Zelle. Die ermittelten Informationen werden verrechnet und graphisch dargestellt, wodurch die Anzahl von Zellen mit bestimmten Eigenschaften bestimmt werden kann.

HI-Viruslast:

Die Bestimmung der HI-Viruslast wurde mit Hilfe des VERSANT HIV-1 RNA 3.0 Assays der Firma Bayer durchgeführt. Dies ist ein Sandwich-Nucleinsäure-Hybridisierungstest für die Direktquantifizierung von HIV-1 RNA im Humanplasma. Dafür wird zunächst HIV-1 durch Zentrifugation aus dem Plasma konzentriert. Dann wird die genomische RNA des HIV-1 aus den Virionen isoliert und mittels einer Reihe spezifischer synthetischer Oligonukleotid-Fangsonden auf einer Nachweisplatte gebunden. Ein Set von Zielsonden und Vorverstärkersonden bindet an verschiedene Regionen des pol-Genes der viralen RNA und hybridisiert wiederum mit den Verstärkersonden, was einen verzweigten Komplex ergibt. Dieser wird mit einem Chemilumineszenz-Substrat inkubiert. Die darauf folgende Lichtemission ist direkt proportional zur Menge der HIV-1 RNA in jeder Probe. Die Ergebnisse werden vom Messgerät als Lumineszenzmessung in relativen Lichteinheiten (RLU) registriert. Anhand einer Standardkurve der Lichtemission von Proben mit bekannten HIV-1 RNA-Konzentrationen kann für jede Probe die HIV-1 RNA-Konzentration bestimmt werden.

Mikroalbumin im Urin:

Bestimmt mit Integra 700 (Roche) mittels Immunturbidimetrie.

Kreatinin im Serum:

Bestimmt mit Integra 800 (Roche) mittels Jaffé-Reaktion.

Phosphat im Serum:

Bestimmt mit Integra 800 (Roche) mittels direkter Phosphomolybdatmethode.

Triglyzeride und Cholesterin mit Differenzierung:

Bestimmt mit Integra 800 (Roche) mittels GPO/PAP-Methode (Triglyzeride), CHOD/PAP-Methode (Cholesterin), homogenem enzymatischen Farbttest (HDL) und Berechnung über Friedewald-Formel (LDL) bzw. enzymatischem Farbttest (direkte Messung des HDL).

Laktat im Serum:

Bestimmung mittels enzymatischer Kolorimetrie mit Laktatoxidase.

Glucose im Serum:

Bestimmt mit Integra 800 (Roche) mittels Hexokinase-Methode.

HbA1c:

Bestimmt mit Integra 800 (Roche) mittels immunologischer Methode.

Insulin:

Bestimmt mit RIA (Jod 125) der Firma Adaltis

Folsäure:

Bestimmt mit Centaur (Bayer Diagnostics) mittels Immunchemilumineszenz.

Vitamin B12:

Bestimmt mit Centaur (Bayer Diagnostics) mittels Immunchemilumineszenz.

Harnsäure:

Bestimmt mit Integra 800 (Roche) mittels enzymatischer Kolorimetrie mit Uricase.

Bicarbonat:

Bestimmt mit Integra 800 (Roche) mittels Phosphoenolpyruvatcarboxylase und Malatdehydrogenase.

Methode der morphometrischen Messungen:

Beide Messungen wurden zu den angegebenen Zeitpunkten nach Möglichkeit immer von derselben Person durchgeführt, um durch differierende Messgewohnheiten entstehende Fehler zu vermeiden.

Hautfaltendicke-Messungen:

Die morphometrische Messung der Hautfaltendicke und die Umfangsmessungen wurden bei Aufnahme des Patienten in die Untersuchung, nach sechs und abschließend nach zwölf Monaten durchgeführt. Mit Hilfe eines Harpenden-Calipers wurde an sieben definierten Körperstellen die Dicke der mit dem Gerät zu greifenden Hautfalten gemessen. Diese Körperstellen waren im Einzelnen:

- Maxillär rechts und links: Hautfalte über Atrophie (vertikal)
- Oberarm rechts (Triceps): dorsal, Mitte zwischen Acromion und Olecranon (vertikal)
- Unterarm rechts: dorsal, zwischen Handgelenk und Olecranon (vertikal)
- Pectoral rechts: diagonale Falte zwischen vorderer Axillarlinie und Mamille
- Abdominell: 2 cm rechts des Nabels (horizontal)
- Oberschenkel rechts: ventral, 20cm über Kniegelenksspalt (vertikal)
- Unterschenkel rechts: dorsal, 15cm unter Kniegelenksspalt (vertikal)

Umfangsmessungen:

Die Umfangsmessungen erfolgten zu den gleichen Zeitpunkten wie die Hautfaltendicke-Messungen mit einem Metermaß an sechs definierten Körperstellen. Im Einzelnen waren dies:

- Oberarm rechts: Mitte zwischen Acromion und Olecranon
- Unterarm rechts: zwischen Handgelenk und Olecranon
- Taille: auf Höhe des Nabels

- Hüfte: auf Höhe der Spinae iliaca ant. sup.
- Oberschenkel rechts: 20cm über dem Kniegelenksspalt
- Unterschenkel rechts: 15 cm unter dem Kniegelenksspalt

Ergebnisse

Labor:

CD4-Zellzahl:

Es war keine statistisch signifikante Veränderung der CD4-Zellzahl / μ l zu beobachten. Die Mittelwerte in der Switch-Gruppe waren jedoch tendenziell steigend, während sie in der Kontrollgruppe annähernd gleich blieben.

Switch-Gruppe:

Tabelle 1: CD4-Zellzahl (pro μ l) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
CD4 Baseline - CD4 Monat 1	17,33	133,913	,424
CD4 Baseline - CD4 Monat 3	-13,68	122,398	,478
CD4 Baseline - CD4 Monat 6	-17,76	105,639	,307
CD4 Baseline - CD4 Monat 9	6,60	112,885	,732
CD4 Baseline - CD4 Monat 12	-46,26	157,377	,091

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 2: CD4-Zellzahl (pro μl) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
CD4 Baseline - CD4 Monat 1	-53,55	104,174	,119
CD4 Baseline - CD4 Monat 3	-67,82	128,093	,110
CD4 Baseline - CD4 Monat 6	-27,00	90,988	,399
CD4 Baseline - CD4 Monat 9	-27,75	94,882	,435
CD4 Baseline - CD4 Monat 12	-45,13	110,679	,287

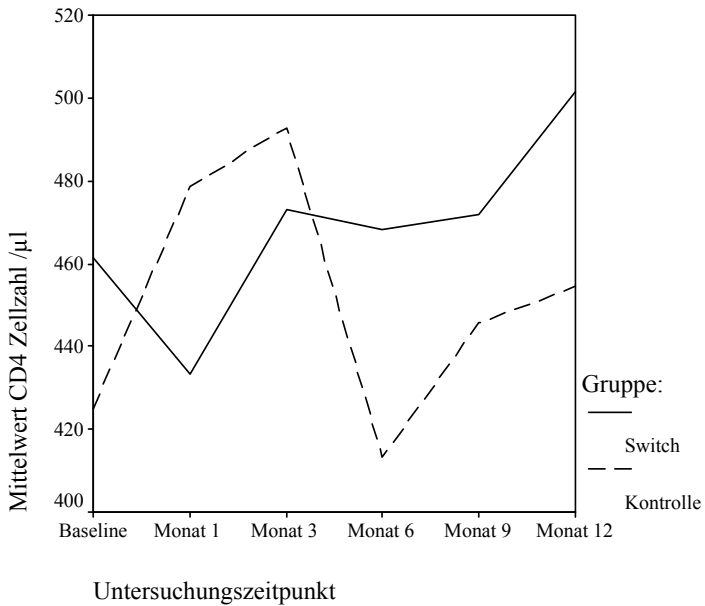


Abbildung 1: Mittelwerte der CD4-Zellzahl / μl

HI-Viruslast:

Die Ergebnisse der Viruslastbestimmung können auf zwei verschiedene Weisen betrachtet werden. Zum einen kann man jede zu einem bestimmten Zeitpunkt festgestellte Viruslast $\geq 50/\mu\text{l}$ als positiven Event zählen, ließe damit jedoch die Erkenntnis außer acht, dass so genannte Blips (ein kurzzeitig begrenztes Ansteigen der Viruslast) selbst bei suffizient behandelten HIV-positiven Patienten immer wieder vorkommt und allem Anschein nach keine weiterreichenden Auswirkungen auf den Therapieerfolg hat. Zum anderen kann man festlegen, dass nur als positiver Event gewertet wird, wenn die Viruslast in mehr als einer aufeinander folgenden Untersuchung die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ μl überschreitet.

Die Auswertung der Entwicklung der Viruslast erfolgte mit Hilfe des χ -Quadrat-Tests, der zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen eingesetzt wird.

Es ergaben sich weder signifikante Veränderungen bei Betrachtung der absoluten Anzahl von Patienten mit messbarer Viruslast, noch Unterschiede zwischen der Switch- und Kontrollgruppe, was die Anzahl der Patienten mit mehr als einmal messbar erhöhter Viruslast in Folge angeht.

Im Einzelnen hatten in der Switch-Gruppe 8 von 43 Patienten zur Baseline eine messbare Viruslast. In Monat 6 waren es 5 von 40 ($p=0,32$) und in Monat 12 waren es 6 von 36 ($p=0,76$).

In der Kontrollgruppe war bei 2 von 11 Patienten zur Baseline die Viruslast messbar. In Monat 6 bei 2 von 9 ($p=0,75$) und in Monat 12 bei 0 von 8 ($p=0,18$).

Die Anzahl der Patienten, die im Verlauf des Beobachtungszeitraumes mehr als einmal in Folge eine messbare Viruslast aufwiesen, betrug in der Switch-Gruppe 7 von 43 und in der Kontroll-Gruppe 3 von 11, was ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ausmacht ($p=0,32$).

Cholesterin:

Die Cholesterinspiegel sanken in der Switch-Gruppe signifikant im Vergleich zum

Baseline-Wert. Lediglich in Monat 9 war die Senkung der Cholesterinspiegel in der Switch-Gruppe nicht signifikant. In der Kontrollgruppe gab es keinerlei signifikante Veränderung. Betrachtet man die Untergruppen, so stellte sich heraus, dass die Signifikanz für die Switch-Gruppe als Ganzes allein durch teils hochsignifikante Senkungen der Cholesterinwerte in der Gruppe zustande kam, die von Zerit[®] auf Viread[®] umgestellt wurde. Die anderen Untergruppen der Switch-Gruppe (von Videx[®] auf Viread[®] und von Zerit[®]/Videx[®] auf Viread[®]/Videx[®]) zeigten zwar tendenziell auch eine Senkung der Cholesterinspiegel, jedoch keine statistisch signifikante.

Switch-Gruppe

Tabelle 3: Cholesterin (mg/dl) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standardabweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 1	20,18	48,397	,013
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 3	15,59	47,739	,043
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 6	21,43	62,243	,036
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 9	2,53	49,338	,760
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 12	22,41	63,909	,035

Kontroll-Gruppe

Tabelle 4: Cholesterin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 1	9,82	27,254	,260
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 3	-8,64	33,548	,413
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 6	-1,56	27,776	,871
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 9	1,63	37,259	,905
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 12	1,56	40,823	,912

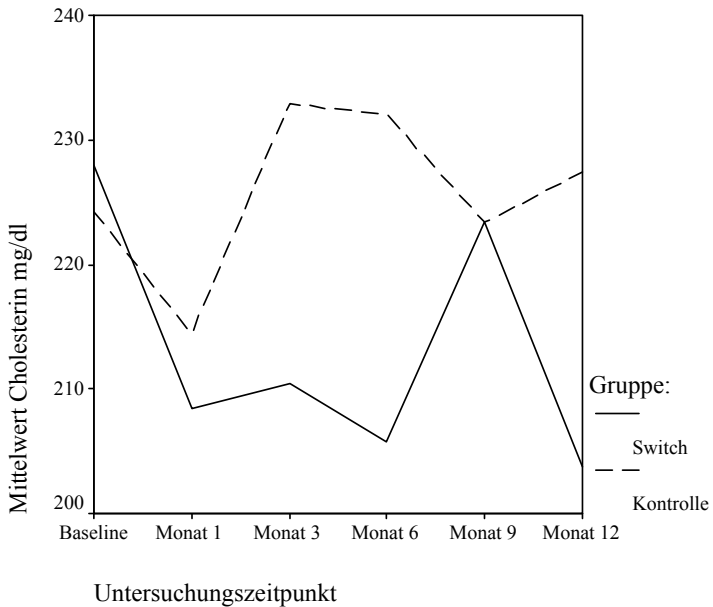


Abbildung 2: Mittelwerte der Cholesterinspiegel in mg/dl

Switch-Gruppe von Zerit[®] auf Viread[®]:

Tabelle 5: Cholesterin (mg/dl) bei Switch von Zerit[®] auf Viread[®]

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 1	28,21	32,650	,007
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 3	24,69	29,298	,004
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 6	31,06	34,362	,003
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 9	20,77	39,712	,084
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 12	24,20	43,209	,048

Kontroll-Gruppe für Switch von Zerit[®] auf Viread[®]:

Tabelle 6: Cholesterin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe für Switch von Zerit[®] auf Viread[®]

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 1	6,86	21,373	,429
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 3	-2,71	36,573	,851
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 6	-10,50	26,121	,370
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 9	-9,60	44,343	,654
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 12	4,83	36,444	,758

Switch-Gruppe von Videx® auf Viread®:

Tabelle 7: Cholesterin (mg/dl) bei Switch von Videx® auf Viread®

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 1	35,13	87,162	,292
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 3	35,67	72,516	,178
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 6	37,11	111,517	,347
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 9	-35,14	76,545	,270
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 12	53,00	108,476	,209

Switch-Gruppe von Zerit®/Videx® auf Viread®/Videx®:

Tabelle 8: Cholesterin (mg/dl) bei Switch von Zerit®/Videx® auf Viread®/Videx®

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 1	6,53	31,732	,409
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 3	-4,81	40,501	,641
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 6	1,73	41,728	,874
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 9	4,19	33,481	,624
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 12	5,44	47,997	,657

Kontroll-Gruppe für Switch von Zerit®/Videx® auf Viread®/Videx®:

Tabelle 9: Cholesterin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe f. Switch von Zerit®/Videx® auf Viread®/Videx®

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 1	15,00	38,807	,496
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 3	-19,00	29,178	,284
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 6	16,33	25,697	,386
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 9	20,33	9,292	,063
Cholesterin Baseline - Cholesterin Monat 12	-5,00	57,000	,893

Triglyzeride:

Die Triglyzerid-Spiegel sanken weder in der Switch- noch in der Kontroll-Gruppe signifikant. Es war jedoch eine Tendenz zu niedrigeren Triglyzeridspiegeln in der Switch-Gruppe zu beobachten. Auch in den Untergruppen ergab sich keine statistisch signifikante Veränderung, die Switch-Untergruppe von Videx® auf Viread® schien allerdings am meisten durch einen Wechsel der Therapie zu profitieren, da dort die Triglyzerid-Spiegel am stärksten eine Tendenz zu Senkung zeigten.

Switch-Gruppe:

Tabelle 10: Triglyzeride (mg/dl) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standardabweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Triglyzeride Baseline - Triglyzeride Monat 1	15,87	193,917	,612
Triglyzeride Baseline - Triglyzeride Monat 3	30,00	179,968	,292
Triglyzeride Baseline - Triglyzeride Monat 6	49,53	323,313	,339
Triglyzeride Baseline - Triglyzeride Monat 9	-79,53	379,528	,217
Triglyzeride Baseline - Triglyzeride Monat 12	72,41	402,544	,268

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 11: Triglyzeride (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Triglyzeride Baseline - Triglyzeride Monat 1	72,73	185,000	,222
Triglyzeride Baseline - Triglyzeride Monat 3	46,73	184,882	,421
Triglyzeride Baseline - Triglyzeride Monat 6	2,67	126,838	,951
Triglyzeride Baseline - Triglyzeride Monat 9	40,50	300,073	,714
Triglyzeride Baseline - Triglyzeride Monat 12	83,67	197,694	,240

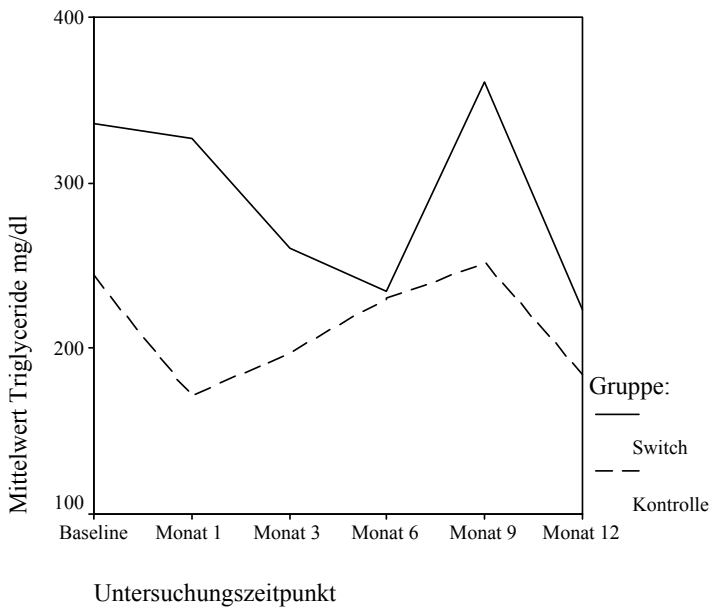


Abbildung 3: Mittelwerte der Triglyzeridspiegel in mg/dl

LDL-Cholesterin:

Es waren weder in der Switch- noch in der Kontrollgruppe signifikante Änderungen der LDL-Cholesterinspiegel festzustellen. Beim Betrachten der Untergruppen fällt jedoch wieder auf, dass in der Gruppe mit Switch von Zerit[®] auf Viread[®] die LDL-Cholesterinspiegel signifikant sanken (mit Ausnahme von Monat 12), was sich hier allerdings nicht auf die Signifikanz in der Switch-Gruppe als Ganzes auswirkt.

Switch-Gruppe:

Tabelle 12: LDL-Cholesterin (mg/dl) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der	Standard-	Signifikanz
	Differenz	abweichung	(2-seitig)
			p=
LDL Baseline – LDL Monat 1	13,11	34,526	,055
LDL Baseline – LDL Monat 3	8,58	29,638	,117
LDL Baseline – LDL Monat 6	10,43	35,038	,114
LDL Baseline – LDL Monat 9	-32,79	247,364	,522
LDL Baseline – LDL Monat 12	7,38	27,871	,165

Kontroll-Gruppe:**Tabelle 13:** LDL-Cholesterin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
LDL Baseline – LDL Monat 1	7,78	20,741	,293
LDL Baseline – LDL Monat 3	-6,75	14,059	,217
LDL Baseline – LDL Monat 6	-3,25	14,489	,546
LDL Baseline – LDL Monat 9	6,80	23,742	,557
LDL Baseline – LDL Monat 12	6,33	13,909	,315

Switch-Gruppe von Zerit® auf Viread®:**Tabelle 14:** LDL-Cholesterin (mg/dl) bei Switch von Zerit® auf Viread®

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
LDL Baseline – LDL Monat 1	29,00	34,163	,013
LDL Baseline – LDL Monat 3	18,07	30,132	,036
LDL Baseline – LDL Monat 6	29,92	35,015	,010
LDL Baseline – LDL Monat 9	31,27	37,283	,019
LDL Baseline – LDL Monat 12	7,38	27,675	,355

HDL-Cholesterin:

Die HDL-Cholesterinspiegel sanken in der Switch-Gruppe in Monat 1, 3 und 6 im Vergleich zum Baseline-Wert signifikant. In Monat 9 und 12 war die Veränderung nicht mehr signifikant und lag im Bereich des Baseline-Wertes. Wiederum war die Abnahme der Werte in der Untergruppe mit Therapiewechsel von Zerit® auf Viread® am stärksten ausgeprägt, während es in den anderen Switch-Untergruppen keine statistisch signifikanten Veränderungen gab. In den Kontrollgruppen ließen sich keine signifikanten Veränderungen beobachten.

Switch-Gruppe:

Tabelle 15: HDL-Cholesterin (mg/dl) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standardabweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
HDL Baseline - HDL Monat 1	3,71	9,464	,021
HDL Baseline - HDL Monat 3	3,76	10,360	,031
HDL Baseline - HDL Monat 6	5,33	9,845	,003
HDL Baseline - HDL Monat 9	2,10	15,581	,466
HDL Baseline - HDL Monat 12	-,60	11,818	,766

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 16: HDL-Cholesterin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
HDL Baseline - HDL Monat 1	-2,91	10,232	,368
HDL Baseline - HDL Monat 3	-8,30	11,334	,046
HDL Baseline - HDL Monat 6	-3,33	18,601	,605
HDL Baseline - HDL Monat 9	,00	6,658	1,000
HDL Baseline - HDL Monat 12	-3,63	9,826	,331

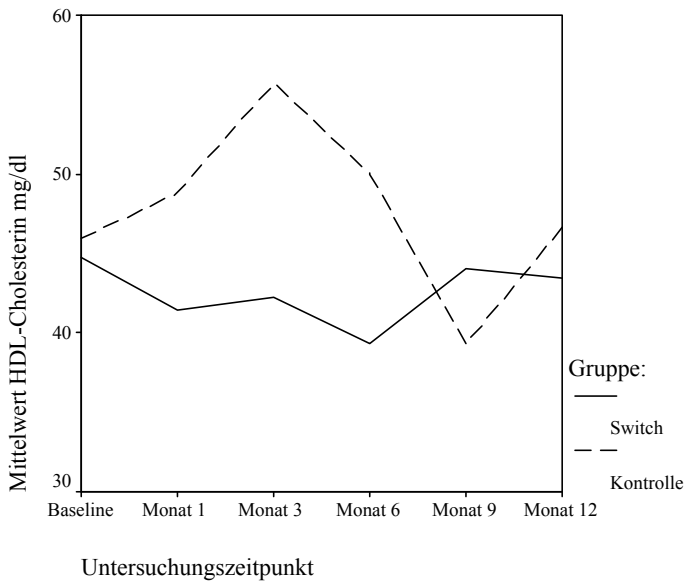


Abbildung 4: Mittelwerte der HDL-Cholesterinspiegel in mg/dl

Mikroalbumin im Urin:

Es ließen sich in Switch- und Kontrollgruppe keinerlei statistisch signifikante Veränderungen für Mikroalbumin im Urin feststellen. Eine Tendenz war nicht feststellbar.

Switch-Gruppe:

Tabelle 17: Mikroalbumin im Urin (mg/dl) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standardabweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Mikroalbumin (Urin) Baseline - Mikroalbumin (Urin) Monat 1	-5,750	42,6816	,452
Mikroalbumin (Urin) Baseline - Mikroalbumin (Urin) Monat 3	1,932	7,8126	,179
Mikroalbumin (Urin) Baseline - Mikroalbumin (Urin) Monat 6	-,607	7,2357	,655
Mikroalbumin (Urin) Baseline - Mikroalbumin (Urin) Monat 9	-7,979	18,2802	,073
Mikroalbumin (Urin) Baseline - Mikroalbumin (Urin) Monat 12	,004	8,9588	,998

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 18: Mikroalbumin im Urin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard- abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Mikroalbumin (Urin) Baseline - Mikroalbumin (Urin) Monat 1	1,544	6,1865	,475
Mikroalbumin (Urin) Baseline - Mikroalbumin (Urin) Monat 3	3,450	12,4045	,457
Mikroalbumin (Urin) Baseline - Mikroalbumin (Urin) Monat 6	-,450	9,8851	,901
Mikroalbumin (Urin) Baseline - Mikroalbumin (Urin) Monat 9	6,000	12,6694	,413
Mikroalbumin (Urin) Baseline - Mikroalbumin (Urin) Monat 12	-,920	2,1707	,397

Kreatinin im Serum:

In der Switch-Gruppe zeigte sich in Monat 1, 3, 9, und 12 eine teils hochsignifikante Steigerung des Kreatinin-Wertes im Serum. In der Kontroll-Gruppe ließ sich weder insgesamt, noch in den Untergruppen eine signifikante Änderung feststellen. Bei Betrachtung der Switch-Untergruppen fällt in der Untergruppe mit Switch von Zerit[®] auf Viread[®], insbesondere aber in der Untergruppe mit Switch von Zerit[®]/Videx[®] auf Viread[®]/Videx[®], ein statistisch signifikanter Anstieg des Serum-Kreatinins auf.

Switch-Gruppe:

Tabelle 19: Serum-Kreatinin (mg/dl) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der	Standard-	Signifikanz
	Differenz	abweichung	(2-seitig)
			p=
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 1	-,026	,0715	,031
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 3	-,034	,0794	,009
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 6	-,005	,0944	,736
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 9	-,057	,0850	,000
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 12	-,071	,1011	,000

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 20: Serum-Kreatinin (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der	Standard-	Signifikanz
	Differenz	abweichung	(2-seitig)
			p=
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 1	,009	,0539	,588
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 3	-,036	,0924	,221
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 6	,033	,0866	,282
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 9	,000	,0756	1,000
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 12	-,022	,0667	,347

Switch-Gruppe von Zerit® auf Viread®:

Tabelle 21: Serum-Kreatinin (mg/dl) bei Switch von Zerit® auf Viread®

	Mittelwert der	Standard-	Signifikanz
	Differenz	abweichung	(2-seitig)
			p=
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 1	-,036	,0842	,136
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 3	-,019	,0981	,456
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 6	,000	,0845	1,000
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 9	-,067	,1073	,054
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 12	-,079	,0893	,006

Switch-Gruppe von Zerit®/Videx® auf Viread®/Videx®:

Tabelle 22: Serum-Kreatinin (mg/dl) bei Switch von Zerit®/Videx® auf Viread®/Videx®

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 1	-,018	,0728	,332
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 3	-,050	,0632	,006
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 6	,007	,1033	,806
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 9	-,044	,0727	,029
Kreatinin Baseline - Kreatinin Monat 12	-,063	,1088	,036

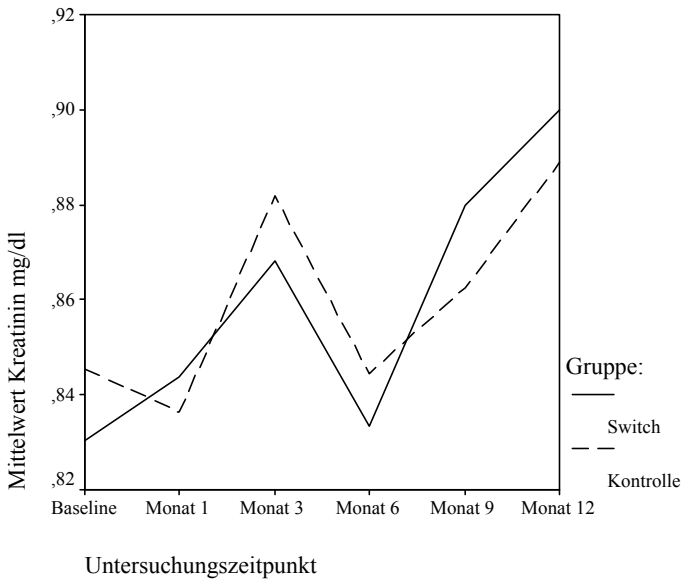


Abbildung 5: Mittelwerte der Kreatinin-Serumspiegel in mg/dl

Phosphat:

Bei den Serum-Phosphat-Werten gab es weder in den Haupt- noch Untergruppen der Switch-Gruppe oder Kontroll-Gruppe signifikante Veränderungen. Es sind auch keine Tendenzen ablesbar.

Switch-Gruppe:

Tabelle 23: Phosphat (mg/dl) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
Phosphat Baseline - Phosphat Monat 1	-,585	4,6337	,474
Phosphat Baseline - Phosphat Monat 3	,200	,6472	,076
Phosphat Baseline - Phosphat Monat 6	,068	,5307	,463
Phosphat Baseline - Phosphat Monat 9	,120	,7006	,400
Phosphat Baseline - Phosphat Monat 12	-,038	,6478	,755

Kontroll-Gruppe:**Tabelle 24:** Phosphat (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der	Standard-	Signifikanz
	Differenz	abweichung	(2-seitig)
Phosphat Baseline - Phosphat Monat 1	,011	,6566	,961
Phosphat Baseline - Phosphat Monat 3	-,088	,5463	,664
Phosphat Baseline - Phosphat Monat 6	-,129	,5823	,580
Phosphat Baseline - Phosphat Monat 9	,400	,3391	,058
Phosphat Baseline - Phosphat Monat 12	-,120	,6870	,716

Harnsäure:

Die Harnsäurespiegel sanken in der Switch-Gruppe ab Monat 3 bis 12 signifikant. In der Kontrollgruppe konnte keine signifikante Veränderung beobachtet werden. Bei näherem Blick auf die Switch-Untergruppen zeigt sich, dass insbesondere in den Gruppen, deren Therapieregime zuvor Zerit[®] enthielt, nach Umstellung sinkende Harnsäurespiegel festzustellen waren. In der Switch-Untergruppe Videx[®] auf Viread[®] zeigte sich zwar auch eine Tendenz zu niedrigeren Harnsäurespiegeln, jedoch keine statistisch signifikante.

Switch-Gruppe:

Tabelle 25: Harnsäure (mg/dl) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 1	,207	1,0534	,307
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 3	,46	,972	,012
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 6	,841	1,0983	,000
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 9	1,08	,911	,000
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 12	,780	1,1990	,001

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 26: Harnsäure (mg/dl) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 1	-,157	1,1208	,723
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 3	-,10	,952	,790
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 6	-,040	,5320	,875
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 9	,14	,513	,575
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 12	,340	,5683	,252

Switch-Gruppe von Zerit® auf Viread®:

Tabelle 27: Harnsäure (mg/dl) bei Switch von Zerit® auf Viread®

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 1	,340	1,2295	,405
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 3	,72	,994	,023
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 6	1,055	1,4828	,040
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 9	1,48	1,036	,017
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 12	,733	1,1773	,054

Switch-Gruppe von Zerit®/Videx® auf Viread®/Videx®:

Tabelle 28: Harnsäure (mg/dl) bei Switch von Zerit®/Videx® auf Viread®/Videx®

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 1	-,017	1,0886	,959
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 3	,30	,874	,306
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 6	,600	,7141	,036
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 9	,74	,802	,024
Harnsäure Baseline - Harnsäure Monat 12	,840	,8343	,011

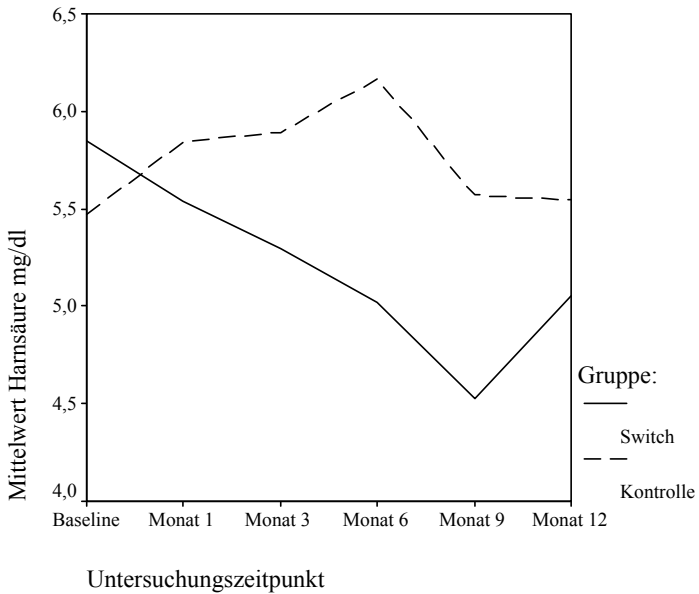


Abbildung 6: Mittelwerte der Harnsäurespiegel in mg/dl

Bicarbonat:

Die Bicarbonat-Spiegel veränderten sich in keiner der Gruppen signifikant.

Laktat:

Die Laktatwerte sanken in der Switch-Gruppe in Monat 6 und 9 signifikant. Es war zu allen Zeitpunkten ein im Vergleich zum Baseline-Wert niedrigerer Mittelwert für Laktatspiegel in der Switch-Gruppe festzustellen. In der Kontroll-Gruppe gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Switch-Gruppe:

Tabelle 29: Laktat (mmol/l) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard- abweichung	Signifikanz (2-seitig)
Laktat Baseline - Laktat Monat 1	,013	1,0204	,937
Laktat Baseline - Laktat Monat 3	,215	,8290	,105
Laktat Baseline - Laktat Monat 6	,311	,8440	,029
Laktat Baseline - Laktat Monat 9	,353	,8341	,028
Laktat Baseline - Laktat Monat 12	,285	,8963	,055

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 30: Laktat (mmol/l) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standardabweichung	Signifikanz (2-seitig)
Laktat Baseline - Laktat Monat 1	-,045	,8664	,865
Laktat Baseline - Laktat Monat 3	-,036	,6423	,855
Laktat Baseline - Laktat Monat 6	,133	,9287	,678
Laktat Baseline - Laktat Monat 9	-,186	,3132	,168
Laktat Baseline - Laktat Monat 12	,063	,3249	,603

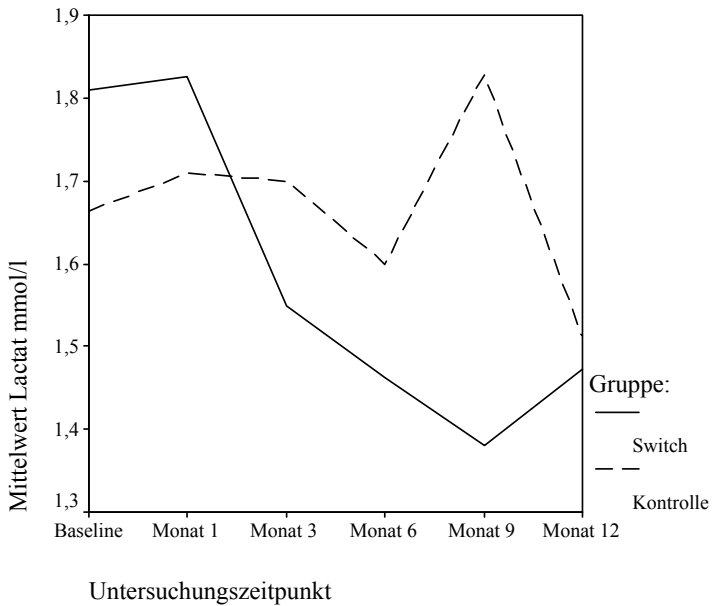


Abbildung 7: Mittelwerte der Laktat-Serumspiegel in mmol/l

Glucose:

Es gab keine statistisch signifikante Veränderung der Blutzuckerspiegel in der Switch- oder Kontroll-Gruppe.

Insulin:

Es gab keine statistisch signifikante Veränderung der Insulinspiegel in der Switch- oder Kontroll-Gruppe.

HbA1c:

Die HbA1c-Werte stiegen in der Switch-Gruppe teilweise hochsignifikant an. In der Kontrollgruppe blieben sie unverändert. Bei Betrachtung der Untergruppen fällt auf, dass insbesondere in der Switch-Untergruppe von Zerit[®]/Videx[®] auf Viread[®]/Videx[®] die HbA1c-Werte in den Monaten 6 bis 12 signifikant anstiegen.

Switch-Gruppe:

Tabelle 31: HbA1c (%) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 1	-,129	,7327	,307
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 3	-,150	,7444	,248
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 6	-,244	,3131	,000
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 9	-,327	,3628	,000
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 12	-,400	,8422	,016

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 32: HbA1c (%) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard- abweichung	Signifikanz (2-seitig)
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 1	,050	,2799	,586
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 3	-,050	,3689	,678
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 6	,175	,3536	,204
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 9	-,117	,2787	,352
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 12	,100	,2828	,426

Switch-Gruppe von Zerit®/Videx® auf Viread®/Videx®:**Tabelle 33: HbA1c (%) bei Switch von Zerit®/Videx® auf Viread®/Videx®**

	Mittelwert der Differenz	Standard- abweichung	Signifikanz (2-seitig)
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 1	-,300	1,0424	,268
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 3	-,371	1,1090	,232
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 6	-,183	,1946	,008
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 9	-,482	,3894	,002
HbA1c Baseline - HbA1c Monat 12	-,708	1,1594	,048

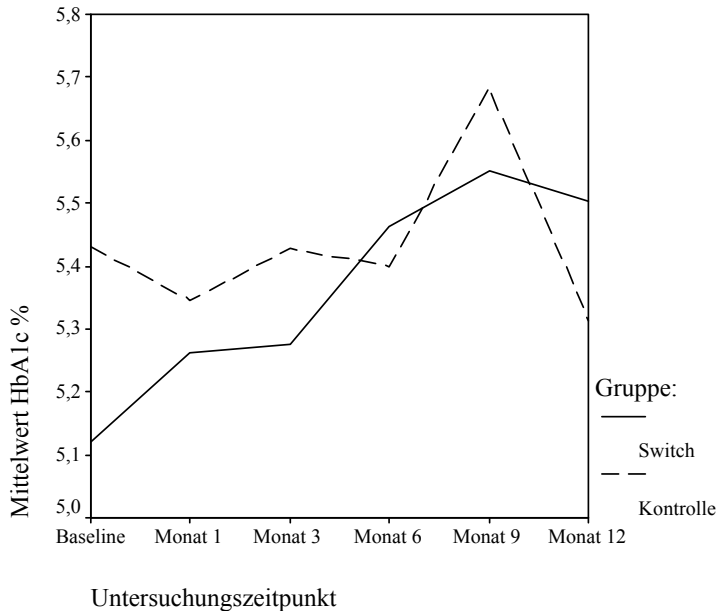


Abbildung 8: Mittelwerte der HbA1c-Werte in %

Vitamin B12:

Es gab keine statistisch signifikante Veränderung der Vitamin B12-Spiegel in der Switch- oder Kontroll-Gruppe.

Folsäure:

Für Folsäure ergab sich in der Switch-Gruppe nur für Monat 3 und 6 eine signifikante Senkung der Werte. In der Kontroll-Gruppe stiegen die Folsäure-Werte in Monat 1 signifikant an. Zu den weiteren Zeitpunkten ergaben sich weder in der Switch- noch in der Kontroll-Gruppe signifikante Veränderungen. Es lässt sich jedoch in der Switch-Gruppe eine Tendenz zu niedrigeren Folsäure-Spiegeln feststellen, während sie in der Kontroll-Gruppe eher auf einem stabilen Niveau blieben.

Switch-Gruppe:

Tabelle 34: Folsäure (ng/dl) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Folsäure Baseline - Folsäure Monat 1	,911	4,9501	,277
Folsäure Baseline - Folsäure Monat 3	2,824	4,4336	,001
Folsäure Baseline - Folsäure Monat 6	1,983	4,4647	,021
Folsäure Baseline - Folsäure Monat 9	1,354	4,2863	,135
Folsäure Baseline - Folsäure Monat 12	1,141	7,9977	,465

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 35: Folsäure (ng/dl) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard-abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Folsäure Baseline - Folsäure Monat 1	-1,533	1,6210	,022
Folsäure Baseline - Folsäure Monat 3	-2,267	4,2854	,151
Folsäure Baseline - Folsäure Monat 6	,514	4,3234	,764
Folsäure Baseline - Folsäure Monat 9	-,850	4,7092	,742
Folsäure Baseline - Folsäure Monat 12	-2,550	7,7611	,457

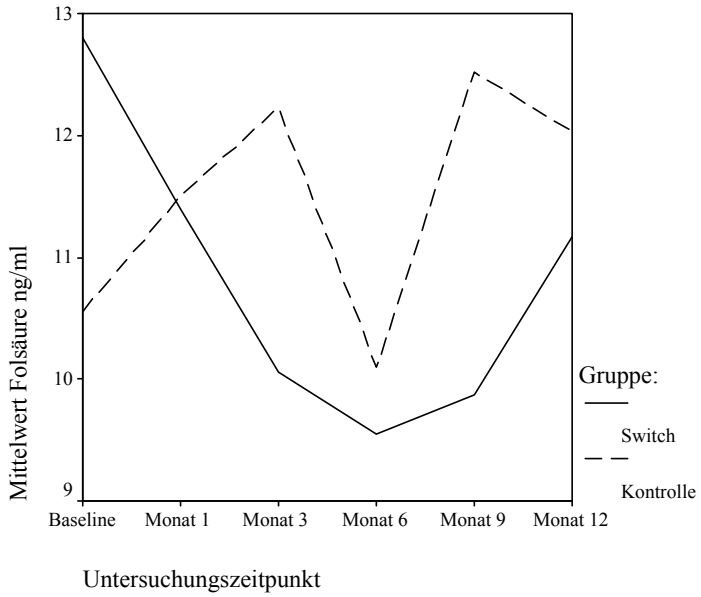


Abbildung 9: Mittelwerte der Folsäure-Werte in ng/dl

Anthropometrische Messungen:

Umfangsmessungen:

Die morphometrischen Umfangs-Messungen lieferten kaum statistisch signifikante Ergebnisse. Es sind jedoch vereinzelt Tendenzen ablesbar. Die einzigen signifikanten Veränderungen waren eine Zunahme des Unterarm-Umfangs in der Switch-Gruppe und eine Abnahme des Taillen-Umfangs in der Kontroll-Gruppe. Tendenzen waren in der Switch-Gruppe eine Abnahme des Oberarm-Umfangs und eine Zunahme des Taillen- und Oberschenkel-Umfangs. In der Kontroll-Gruppe schien es einen Trend zur Zunahme des Unterschenkel-Umfangs zu geben.

Switch-Gruppe:

Tabelle 36: Morphometrische Messungen (Umfang in cm) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard- abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Oberarm Baseline - Oberarm Monat 6	,3030	1,6814	,308
Oberarm Baseline - Oberarm Monat 12	,4630	1,4539	,110
Unterarm Baseline - Unterarm Monat 6	,0697	1,3696	,772
Unterarm Baseline - Unterarm Monat 12	-1,4333	1,9614	,001
Taille Baseline - Taille Monat 6	-,5147	4,1896	,479
Taille Baseline - Taille Monat 12	-,429	4,887	,646
Hüfte Baseline - Hüfte Monat 6	1,8382	6,9202	,131
Hüfte Baseline - Hüfte Monat 12	,1607	7,2954	,908
Oberschenkel Baseline - Oberschenkel Monat 6	-,7188	5,2654	,446
Oberschenkel Baseline - Oberschenkel Monat 12	-,8333	5,6091	,447
Unterschenkel Baseline - Unterschenkel Monat 6	,2576	1,4849	,327
Unterschenkel Baseline - Unterschenkel Monat 12	,0370	1,7093	,911

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 37: Morphometrische Messungen (Umfang in cm) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard- abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Oberarm Baseline - Oberarm Monat 6	-,5000	,9636	,186
Oberarm Baseline - Oberarm Monat 12	1,6000	1,6355	,094
Unterarm Baseline - Unterarm Monat 6	-,4375	1,3999	,406
Unterarm Baseline - Unterarm Monat 12	,0000	4,2426	1,000
Taille Baseline - Taille Monat 6	,6250	3,5330	,632
Taille Baseline - Taille Monat 12	5,400	4,189	,045
Hüfte Baseline - Hüfte Monat 6	1,0000	3,4226	,436
Hüfte Baseline - Hüfte Monat 12	,0000	2,0000	1,000
Oberschenkel Baseline - Oberschenkel Monat 6	-1,6250	3,6621	,250
Oberschenkel Baseline - Oberschenkel Monat 12	-,2000	4,6851	,929
Unterschenkel Baseline - Unterschenkel Monat 6	-,0625	1,4985	,909
Unterschenkel Baseline - Unterschenkel Monat 12	-,4000	1,6355	,614

Hautfaltendicke-Messungen:

Es gab in der Switch-Gruppe in Monat 6 verglichen mit dem Baseline-Wert teilweise hochsignifikante Zunahmen der Hautfaltendicke maxillär und an den Extremitäten. Pectoral und abdominell gab es auch eine Zunahme der Hautfaltendicke, die jedoch nicht signifikant war. In Monat 12 waren die Veränderungen (womöglich wegen zu geringer Fallzahlen) nicht mehr signifikant. In der Kontrollgruppe gab es in Monat 6 eine signifikante Zunahme der Hautfaltendicke maxillär und am Unterarm, jedoch des Weiteren keine signifikanten Veränderungen.

Switch-Gruppe:

Tabelle 38: Morphometrische Messungen (Hautfaltendicke in mm) in der Switch-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard- abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Maxillär Baseline - Maxillär Monat 6	-1,741	2,529	,000
Maxillär Baseline - Maxillär Monat 12	,811	2,339	,329
Triceps Baseline - Triceps Monat 6	-1,9286	4,0259	,008
Triceps Baseline - Triceps Monat 12	1,2778	3,6496	,324
Unterarm Baseline - Unterarm Monat 6	-2,1912	2,1847	,000
Unterarm Baseline - Unterarm Monat 12	-,1667	,7071	,500
Pectoral Baseline - Pectoral Monat 6	-,871	4,634	,274
Pectoral Baseline - Pectoral Monat 12	-,056	1,667	,923
Abdominell Baseline - Abdominell Monat 6	-1,1143	6,2850	,302
Abdominell Baseline - Abdominell Monat 12	1,2778	3,7509	,337
Oberschenkel Baseline - Oberschenkel Monat 6	-1,8500	4,6483	,032
Oberschenkel Baseline - Oberschenkel Monat 12	-1,444	5,908	,484
Unterschenkel Baseline - Unterschenkel Monat 6	-3,2118	3,4947	,000
Unterschenkel Baseline - Unterschenkel Monat 12	-1,689	3,286	,162

Kontroll-Gruppe:

Tabelle 39: Morphometrische Messungen (Hautfaltendicke in mm) in der Kontroll-Gruppe

	Mittelwert der Differenz	Standard- abweichung	Signifikanz (2-seitig)
			p=
Maxillär Baseline - Maxillär Monat 6	-2,188	2,478	,041
Maxillär Baseline - Maxillär Monat 12	-,750	,354	,205
Triceps Baseline - Triceps Monat 6	-1,1250	4,8825	,535
Triceps Baseline - Triceps Monat 12	n.v.	n.v.	n.v.
Unterarm Baseline - Unterarm Monat 6	-1,6250	1,9226	,048
Unterarm Baseline - Unterarm Monat 12	-,5000	,7071	,500
Pectoral Baseline - Pectoral Monat 6	,813	3,991	,583
Pectoral Baseline - Pectoral Monat 12	3,000	,707	,105
Abdominell Baseline - Abdominell Monat 6	1,4375	5,9187	,514
Abdominell Baseline - Abdominell Monat 12	3,5000	2,1213	,258
Oberschenkel Baseline - Oberschenkel Monat 6	3,8000	12,8950	,503
Oberschenkel Baseline - Oberschenkel Monat 12	n.v.	n.v.	n.v.
Unterschenkel Baseline - Unterschenkel Monat 6	-,5833	4,2827	,752
Unterschenkel Baseline - Unterschenkel Monat 12	n.v.	n.v.	n.v.

Diskussion

Labor:

Immunologisch / Virologisch:

Unter einem virologischen Therapieerfolg wird allgemein verstanden, dass die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml gesenkt bzw. unter dieser Marke gehalten wird. Dem liegt die Erkenntnis zugrunde, dass eine antiretrovirale Therapie umso dauerhafter wirkt, je schneller und vor allem tiefer die Viruslast abfällt (52;74;76). Die Grenze von 50 Kopien/ml ist dabei willkürlich gewählt und wird hauptsächlich bedingt durch die derzeit verfügbaren Meßmethoden. Es ist dabei nicht bewiesen, ob beispielsweise 60 Kopien/ml tatsächlich ungünstiger sind als 30 Kopien/ml und damit als ein geringerer Therapieerfolg zu werten sind. Außerdem müssen bei diesen niedrigen Werten mögliche Messungenauigkeiten berücksichtigt werden. Sinkt die Viruslast jedoch im Verlauf der Therapie nie unter eine Grenze von 400 Kopien/ml, so ist das relative Risiko für ein Therapieversagen (definiert als Anstieg der Viruslast auf über 5.000 Kopien/ml) 20 Mal höher als bei Patienten, die eine Viruslast unter 20 Kopien/ml erreicht hatten (77).

Des Weiteren haben nur einmalig auf geringe Werte (bis 1000 Kopien/ml) angestiegene Werte der Viruslast ("Blips") häufig keine immunologisch-virologische Relevanz (38;62;63;90). Es gibt jedoch Analysen, in denen das Risiko für späteres Therapieversagen nach 18 Monaten für Patienten mit Blips in etwa verdoppelt war (33). Es erscheint logisch, dass auf lange Sicht Unterschiede bestehen und Patienten mit gelegentlichen Blips allein wegen, wenn auch nur kurzzeitig, erhöhter Replikationsaktivität der HI-Viren Gefahr laufen, Resistenzen zu entwickeln. Nach dem jetzigen Wissensstand sollten Blips jedoch keinen Anlass zur Änderung der HAART geben, da bei der Blip-Entstehung offensichtlich immunologische Mechanismen eine größere Rolle zu spielen scheinen als

Resistenz- oder Compliance-Probleme (24;60). So können aufgrund interkurrierender Infekte sowohl die Viruslast kurzzeitig ansteigen, als auch die CD4-Zellzahl abfallen.

In dieser Untersuchung, in der die Therapie von Patienten mit stabiler HAART nicht wegen virologischen oder immunologischen Versagens, sondern wegen zu befürchtender oder bereits aufgetretener Langzeittoxizität umgestellt wurde, sollte unter anderem auch festgestellt werden, ob nach Therapieumstellung weiterhin eine effektive Virussuppression und immunologische Kompetenz erhalten bleiben. Die Ergebnisse, die keine signifikante Veränderung der CD4-Zellzahl in der Switch- im Vergleich zur Kontroll-Gruppe zeigten, decken sich mit denen anderer Untersuchungen, die eine mit etablierten Medikamenten vergleichbare immunologische und virologische Wirksamkeit von Tenofovir bestätigten. So hatte sich in einer retrospektiven Untersuchung unter 66 HIV-positiven Patienten ein stabiler Verlauf der CD4-Zellzahl, sowie kontinuierliche Virussuppression nach Switch von Stavudin auf Tenofovir gezeigt (87). Ein in der Literatur beschriebenes Ausbleiben eines CD4-Zell-Anstiegs oder gar Absinken der CD4-Zellzahl bei Patienten, die Viread[®] in Kombination mit der Standard-Dosis (400mg) Videx[®] erhielten, blieb aus, da unsere Patienten von vorneherein eine angepasste Dosis von 250mg Videx[®] erhielten. In der Literatur wird eine Didanosin-Dosis von weniger als 4,1mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Tenofovir als immunologisch gleich wirksam angesehen wie die Kombination von Tenofovir mit vergleichbaren anderen antiretroviralen Medikamenten. Steigert man die Didanosin-Dosis jedoch über diese Menge, so ist mit verminderter Immunrekonstitution der Patienten im Verlauf zu rechnen (50).

Aus immunologisch-virologischer Sicht ist also ein Therapiewechsel von Zerit[®] und/oder Videx[®] auf Viread[®] auch ohne vorheriges virologisches Versagen unproblematisch, da eine stabile CD4-Zellzahl und sichere antivirale Wirksamkeit

gewährleistet sind.

Glucosestoffwechsel:

Der Hauptmechanismus, über den Nucleosidanaloga zu Stoffwechsel- und Organveränderungen führen, ist mit dem Schlagwort mitochondriale Toxizität belegt (9). NRTIs werden erst nach Aufnahme in die Körperzellen und nach dortiger Phosphorylierung zum Triphosphat in ihre aktive Form überführt, die die Reverse Transkriptase des HI-Virus hemmen kann. Diese Triphosphate sind jedoch nicht nur in der Lage, die Reverse Transkriptase zu inhibieren, sondern es besteht auch eine gewisse Affinität zur menschlichen Polymerase- γ und Polymerase- β . Während die Funktionsbeeinträchtigung der Polymerase- β von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint, ist die Hemmung der Polymerase- γ für viele unerwünschte Wirkungen der NRTIs verantwortlich, da sie für die Replikation mitochondrialer DNA (mtDNA) von essentieller Bedeutung ist. Die Inhibition dieser Polymerase- γ durch NRTIs führt zu einer quantitativen Verminderung (Depletion) der in jedem Mitochondrion in mehrfacher Kopie vorliegenden mitochondrialen DNA (mtDNA). MtDNA kodiert für Untereinheiten der mitochondrialen Atmungskette. Über den Mechanismus der mtDNA-Depletion bewirken manche NRTIs also einen Atmungskettendefekt, da benötigte Enzyme nicht mehr synthetisiert werden können. Durch diesen Defekt werden weitere Stoffwechselfunktionen, insbesondere die oxidative Synthese von ATP, beeinträchtigt.

Typisches, jedoch nicht obligates Merkmal der mitochondrialen Toxizität ist die Erhöhung des Serum-Laktats, was durch ein Ungleichgewicht zugunsten von Laktat im Abbau von z.B. Glucose zu Pyruvat bzw. Laktat zustande kommt. Erhöhte Laktatspiegel wurden insbesondere unter lang andauernder Therapie mit Zerit[®] beobachtet (14;84). Ein synergistischer oder additiver Effekt durch andere NRTIs, insbesondere durch Didanosin, Ribavirin und Hydroxyurea, ist aber

wahrscheinlich. Meist bleibt die Hyperlaktämie asymptomatisch. Treten Symptome auf, so sind sie oft unspezifisch und manifestieren sich mit Übelkeit, rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden oder Myalgien. Man ist zur Diagnose auf die Laktatbestimmung aus venösem Blut angewiesen, da andere Marker des Säure-Basen-Haushaltes oft normalwertig sind. Ist die Laktatazidose diagnostiziert, müssen auch nicht-mitochondriale Ursachen wie Kohlenmonoxid-Vergiftung, zerebrale Krampfanfälle, Leberinsuffizienz, Neoplasien oder seltene Enzymdefekte differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Die in der Klinik wichtigste Maßnahme bei festgestellter Laktatazidose ist das Absetzen des für die mitochondriale Toxizität verantwortlichen NRTIs. Zur Behandlung asymptomatischer Hyperlaktämien besteht eine neuere Strategie in der Gabe von Uridin, da gezeigt wurde, dass die Hemmung der Atmungskette durch NRTIs auch eine Hemmung der Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) bewirkt. Hieraus resultiert eine Verminderung der durch dieses Enzym katalysierten Uridinsynthese und damit auch der aus Uridin synthetisierten Pyrimidine. Der dadurch verminderte intrazelluläre Pyrimidinpool verstärkt die relative Konzentration der mit ihm an der mitochondrialen Polymerase- γ kompetitierenden, für die Toxizität verantwortlichen Pyrimidinnukleosidanaloga. Ein Teufelskreis wird so geschlossen und verstärkt die Entstehung der mtDNA-Depletion. Durch therapeutische und prophylaktische Gabe von Uridin kann dieser Teufelskreis durchbrochen und die Spiegel mitochondrialer DNA angehoben werden. Durch Uridinsubstitution wurden in vitro an Hepatozyten sämtliche aus der mtDNA-Depletion resultierende Konsequenzen (Laktatazidose, reduziertes Zellwachstum, Zelltod, Steatose) verhindert, während Vitamine keinerlei Effekt zeigten. In diesem Modell normalisierte Uridin die Zellfunktion selbst bei fortgesetzter Exposition gegenüber NRTI-Pyrimidinanaloga (98). Andere Therapieversuche zeigten hingegen einen positiven Effekt auf das Outcome der Patienten durch die Gabe von Vitamin-Cocktails (Vitamin B complex forte) und L-

Carnitin. So überlebten alle sechs Patienten in einer Untersuchung von Brinkman et al. eine Laktatazidose von ≥ 5 mmol/l mit diesem Therapieansatz, während allgemein das Outcome dieses Syndroms Mortalitätsraten von mehr als 50% zeigt (10). Bei einer asymptomatischen Hyperlaktatämie über 5 mmol/l, einer symptomatischen Hyperlaktatämie und erst recht bei einer lebensbedrohlichen Laktatazidose sollten die auslösenden NRTIs jedoch in jedem Fall pausiert werden. Die verschiedenen NRTIs haben jedoch auch eine unterschiedlich starke Potenz, mit der mitochondrialen Polymerase- γ zu interagieren. So könnte auch ein Therapiewechsel von NRTIs mit hoher Affinität zu genannter Polymerase auf NRTIs mit niedrigerer Affinität eine Verbesserung der Klinik bewirken. Für die aktiven Metabolite von Zalcitabin, Didanosin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir und Tenofovir gilt eine abnehmende Affinität zur Polymerase- γ in dieser Reihenfolge. Andere Nebenwirkungen antiretroviraler Therapie sind periphere und hepatische Insulinresistenz, Glukosetoleranzstörungen und Diabetes mellitus. Die Prävalenz der Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörungen liegt in der Literatur je nach Studiendesign und Evaluationsverfahren bei 20% bis 50% und ist bei Patienten mit weiteren Zeichen des Lipodystrophiesyndroms, wie zum Beispiel abnormaler Fettverteilung, am höchsten (16). Die Prävalenz für Diabetes mellitus ist mit 1 - 6 % deutlich niedriger.

In unserer Untersuchung wurde Patienten, deren HAART die Substanzen Stavudin und/oder Didanosin enthielt, anstelle dieser das Nukleotidanalogue Tenofovir verabreicht, welches eine deutlich niedrigere Affinität zur mitochondrialen Polymerase- γ hat. Bezogen auf erhöhte Laktat-Plasma-Spiegel liegen in vitro-Untersuchungen vor, die zeigen, dass die Gabe von Tenofovir zu einer deutlich niedrigeren Zunahme der Laktat-Produktion in menschlichen Leberzellen führt (6) als die von zum Beispiel Zidovudin. So war in einer Untersuchung von Birkus unter Tenofovir-Einfluss lediglich eine Zunahme der Serum-Laktat-Spiegel von

20%, unter Zidovudin jedoch eine Zunahme um 200% zu beobachten. Durch diese Umstellung der Therapie erwarteten wir uns also eine Abnahme der mitochondrialen Schädigung durch die antiretrovirale Therapie und infolge dessen eine Abnahme der Laktat-Spiegel im Serum. Zu beachten war dabei wiederum, dass bei Patienten, die von einer HAART mit Zerit[®]/Videx[®] auf Viread[®]/Videx[®] umgestellt wurden, die Videx[®]-Dosis auf 250mg angepasst werden muss. Wird dies versäumt, so können toxische Plasmaspiegel an Didanosin erreicht werden, was in Einzelfällen zu einer Steigerung der mitochondrialen Toxizität durch Videx[®] führen kann. Es sind Fälle beschrieben, in denen Patienten über Jahre Therapieregime, die Videx[®] enthielten, tolerierten und erst nach Zugabe von Viread[®] Symptome der Hyperlaktämie und Laktatazidose zeigten (35).

Bei unseren Patienten war wie zuvor angenommen nach Therapiewechsel eine deutliche Abnahme der Serum-Laktatspiegel zu beobachten. In Monat 6 und 9 war diese Abnahme statistisch signifikant. Es war jedoch zu allen weiteren Zeitpunkten ebenfalls eine Abnahme der Mittelwerte der Serum-Laktatspiegel in der Switch-Gruppe zu beobachten. Die Laktat-Spiegel in der Kontroll-Gruppe änderten sich nicht.

Des Weiteren konnten wir eine teils hochsignifikante Zunahme des HbA1c-Gehaltes im Blut bei Patienten in der Switch-Gruppe feststellen, während Blutglukose- und Insulinspiegel annähernd gleich blieben. Ein isoliertes Ansteigen der HbA1c-Werte, ohne gleichzeitige Erhöhung der Blutglukose-Spiegel und Veränderung anderer Diabetes-Marker ist mit der unter HAART auftretenden Glucoseintoleranz und Diabetes mellitus allein nicht zu erklären. Ungenauigkeiten bei der Bestimmung von HbA1c-Werten bei HIV-positiven Patienten sind in der Literatur beschrieben, jedoch wurden zumeist aufgrund hämolytischer Medikamenten-Nebenwirkungen zu niedrige HbA1c-Werte gemessen, was auf eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten und damit verkürzte Expositionszeit gegenüber erhöhten Blutglukose-Spiegeln zurückzuführen ist (73). Es gibt

Untersuchungen, in denen ebenfalls ein isoliertes Ansteigen der HbA1c-Spiegel beobachtet wurde, welches negativ mit der CD4-Zellzahl und positiv mit den Serum-Ferritin-Spiegeln der untersuchten Patienten korreliert war (47;79). Da diese Untersuchung noch aus einer Zeit stammt, in der es keine HAART gab, erscheint ein anderer Mechanismus als die Medikamententoxizität wahrscheinlicher. So wurde diskutiert, ob HIV-positive Patienten, deren Immunsystem mit vielfältigen Keimen konfrontiert, ist durch den Abbau eben dieser ein erhöhtes Serum-Eisen-Aufkommen haben. In anderen Untersuchungen wiederum wurde festgestellt, dass diese Konstellation eine erhöhte Glykosylierung von Hämoglobin zur Folge hat. Bei unseren Patienten konnte kein Zusammenhang zwischen HbA1c-Spiegeln und der CD4-Zellzahl festgestellt werden, Serum-Ferritin wurde nicht bestimmt. Eine schlüssige Erklärung für das isolierte Ansteigen des HbA1c kann an dieser Stelle nicht gegeben werden.

Lipidstoffwechsel:

Einen Teilaspekt der metabolischen Veränderungen im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms macht die Dyslipidämie aus. Diese äußert sich in einer Steigerung insbesondere der Triglyceride und des Gesamtcholesterins im Serum. In einer Untersuchung an mehr als 1600 Patienten konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gebrauch von Zerit[®] oder PIs und dem vermehrten und früheren Auftreten von Hypercholesterinämien gezeigt werden (44). Im Vergleich dazu zeigten sich bei Patienten, die die Kombination Tenofovir/Lamivudin/Efavirenz erhielten keinerlei Episoden erhöhter Cholesterinwerte. Schon früh nach Einführung der HAART wurde über die mögliche Erhöhung kardiovaskulärer Risikofaktoren durch die Therapie spekuliert, die sich auf die Inzidenz von kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen auswirken könnte. Die Ergebnisse der bisher umfassendsten prospektiven Studie zum Einfluss von HAART auf die Myokardinfarktrate wurden 2003 veröffentlicht (30). In dieser

Untersuchung von mehr als 23.000 Patienten stieg das relative Herzinfarkttrisiko unter antiretroviraler Therapie zwar um jährlich 26% an, die absolute Zahl an Myokardinfarkten war im Mittel mit 3,5 pro 1.000 Patientenjahre jedoch gering. Unabhängige Risikofaktoren blieben Alter, männliches Geschlecht, eine KHK-Vorgeschichte und insbesondere Nikotinabusus. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die Dauer der antiretroviralen Therapie und der Gebrauch von NRTI beziehungsweise PI einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung arterieller Gefäßwandsteifigkeit und damit eines erhöhten kardiovaskulären Risikos darstellt (89). Allgemein muss aber gesagt werden, dass HAART seit etwa zehn Jahren die Lebenserwartung HIV-infizierter Patienten entscheidend verlängert und sich im Zuge dessen auch die Gesamtmorbidität erniedrigt hat. Die Patienten werden älter und somit verschiebt sich auch das Spektrum an Krankheiten, unter denen diese leiden. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko unter HAART sollte jedoch keinesfalls dazu Anlass geben, eine antiretrovirale Behandlung hinauszuzögern. Denn unbehandelte Patienten haben durch hohe Virämien nicht nur das Risiko, an HIV-typischen opportunistischen Infektionen zu erkranken, sondern auch HIV selbst führt durch ungehemmte Replikation zu einer inflammatorischen Reaktion an Gefäßwänden, die die Gefäße schädigt und kardiovaskuläre Ereignisse begünstigt (29). Behandlungsstrategien für Dyslipidämien bei HIV-Patienten umfassen generell ähnliche Ansätze wie für die Allgemeinbevölkerung. So hat sich der Einsatz von Fibraten und Statinen bewährt. Jedoch muss auf Interaktionen mit der HAART besonders geachtet werden, da zum Beispiel viele Statine wie antiretrovirale Wirkstoffe über das CYP 450 3A4 metabolisiert werden, was zu Veränderung der Wirkspiegel dieser Medikamente führen kann (99). Eine weitere Möglichkeit, Dyslipidämien, die als Nebenwirkung antiretroviraler Therapie auftreten zu behandeln, besteht im Wechsel des Therapieregimes. So konnte in einer Studie an HIV-positiven Kindern gezeigt werden, dass ein Switch von einem PI oder Stavudin enthaltendem Regime zu

einem Efavirenz respektive Tenofovir enthaltenden bei gleicher virologischer und immunologischer Wirksamkeit eine signifikante Besserung des Lipidprofils bewirkt (96). Auch bei erwachsenen, langzeittherapierten Patienten mit durch Stavudin hervorgerufener Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie konnte nach Switch auf Tenofovir schon nach zwölf Wochen eine signifikante Erniedrigung der Serumlipide beobachtet werden (25).

In unserer Untersuchung zeigten sich Veränderungen in den Lipidprofilen ebenfalls am stärksten ausgeprägt in der Gruppe, deren Therapie von Stavudin auf Tenofovir umgestellt wurde. Hier ergaben sich signifikante Erniedrigungen sowohl des Gesamtcholesterins als auch der Cholesterin-Untergruppen LDL und HDL. Während Gesamt- und LDL-Cholesterin jedoch im Verlauf niedrig blieben, stieg die HDL-Konzentration in den Monaten neun und zwölf wieder an. In den anderen Switch-Untergruppen waren zwar keine statistisch signifikanten Veränderungen zu beobachten, eine Tendenz zu niedrigeren Cholesterinwerten scheint aber ablesbar zu sein. In den jeweiligen Kontroll-Gruppen gab es keine nennenswerten Veränderungen. Im Unterschied zu den oben genannten Untersuchungen konnten wir keinen statistisch signifikanten Einfluss eines Therapiewechsels zu Tenofovir auf die Serum-Triglyzeridkonzentrationen beobachten. Betrachtet man die Switch-Untergruppen, so lässt sich jedoch feststellen, dass die Untergruppe mit Switch von Didanosin auf Tenofovir bezogen auf die Triglyzeride am meisten von einer Therapieumstellung profitierte, da dort tendenziell eine Erniedrigung derselben zu beobachten war.

Nephrotoxizität:

Das Nukleotidanalogen Tenofovir hatte in Tierversuchen dosisabhängige Nephrotoxizität gezeigt. Größere Studien beim Menschen mit höheren Fallzahlen zeigten bisher jedoch für dieses Medikament keine schwereren nephrotoxischen Nebenwirkungen als für andere antiretrovirale Substanzen (3;31;88). Allerdings

waren seit der Zulassung 2001 mehrere Fallberichte über akutes Nierenversagen bzw. eine proximale Tubuludysfunktion mit Fanconi-Syndrom und Diabetes insipidus in Zusammenhang mit einer Tenofovir enthaltenden HAART veröffentlicht worden (11;20;22;26;49;81;85;86).

Untersuchungen der nephrotoxischen Nebenwirkung zeigten eine Schädigung des proximalen Tubulus. Es kam dabei zu einer vermehrten Ausscheidung von Glucose, Phosphat, Kalium, Bikarbonat, Harnsäure, Aminosäuren und Proteinen im Urin (2;69). In den beschriebenen Fällen trat die Nephrotoxizität meist erst nach mehreren Monaten auf, seltener gleich zu Beginn der Therapie (37;41;80). Größter Risikofaktor ist eine verhältnismäßig zu hohe Tenofovir-Konzentration, die z. B. durch verminderte Ausscheidung bei Nierenfunktionseinschränkungen (75), durch gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Substanzen, durch niedriges Körpergewicht oder durch die gleichzeitige Gabe von Lopinavir/Ritonavir entstehen kann. In einer Literaturanalyse von 27 Fällen eines akuten Nierenversagens in Zusammenhang mit Tenofovirgabe hatten 21 dieser 27 Patienten als Comedikation entweder Ritonavir alleine oder zusammen mit Lopinavir erhalten, welche die Tenofovir-Clearance einschränken (46). 9 von 27 hatten Didanosin erhalten und 5 Atazanavir. Während die Serum-Kreatinin-Spiegel nach Absetzen von Tenofovir wieder rückläufig waren, war die assoziierte tubuläre Nekrose nicht reversibel (100). Ein weiterer Risikofaktor scheint eine ausgeprägte NRTI-Vor-medikation zu sein (72;85). Es ist jedoch auch ohne diese prädisponierenden Faktoren eine mögliche Nephrotoxizität nicht auszuschließen (4).

Bei Kombination mehrerer Risikofaktoren sollte die Indikation für Tenofovir zurückhaltend gestellt bzw. die Dosis angepasst werden. Der Hersteller empfiehlt eine Anpassung des Dosierungsintervalls je nach Einschränkung der Nierenfunktion. Regelmäßige Kontrollen der Retentionsparameter sowie Kreatininclearance, Proteinurie, Glukosurie, Phosphat im Serum und im Urin

werden empfohlen (53).

Bei vorbestehender Niereninsuffizienz wird die Einnahme von Tenofovir nicht empfohlen. Eine gleichzeitige Gabe von anderen nephrotoxischen Medikamenten wie Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 sollte vermieden werden. In der Regel ist die eingeschränkte Nierenfunktion nach dem Absetzen der auslösenden Medikation schnell rückläufig (41;80).

In Einklang mit den meisten größeren Untersuchungen über nephrotoxische Nebenwirkungen der Therapie mit Tenofovir konnte auch in unserem Patientenkollektiv keine sich generell verstärkende Proteinurie, ein Abfallen der Serum-Phosphat- oder Bicarbonat-Spiegel in der Switch-Gruppe festgestellt werden (44). Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen stiegen jedoch die Serum-Kreatinin-Werte in unserer Switch-Gruppe teilweise hochsignifikant an. Zwar war der durchschnittliche Anstieg mit 0,026 mg/dl bis 0,071 mg/dl nur gering ausgeprägt, er war aber (mit Ausnahme von Monat 6) stetig größer werdend. In Einklang damit berichten Jülg et al. über einen Abfall der mittleren glomerulären Filtrationsrate bei Patienten, die mit Tenofovir behandelt wurden (45). Auch hier war die Absenkung nicht sehr stark ausgeprägt, sodass die GFR der Patienten weiterhin im Normbereich blieb, jedoch war sie statistisch signifikant und hält dazu an, die weitere Entwicklung nephrotoxischer Nebenwirkungen zu beobachten. Die Harnsäurewerte fielen im Untersuchungszeitraum in der Switch-Gruppe teilweise hochsignifikant um 0,46 mg/dl bis 1,08 mg/dl, was ebenfalls als renaler Verlust interpretiert werden kann. Die Baseline-Harnsäure-Werte der Switch-Gruppe waren jedoch zum größten Teil im hochnormalen Bereich, wodurch eine Senkung derselben durchaus auch als Benefit gewertet werden kann. Eine weitere Beobachtung ist jedoch anzuraten.

Anthropometrische Messungen:

Seit den ersten Veröffentlichungen vor etwa 6 Jahren, in denen morphologische und metabolische Veränderungen im Rahmen antiretroviraler Therapie erstmals beschrieben wurden, wurden große Fortschritte im Verständnis der Ursachen und des Verlaufs des so genannten Lipodystrophiesyndroms gemacht. So stellte sich mit der Zeit immer mehr heraus, dass die nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTIs) einen großen Einfluss zumindest auf einen Teilaspekt des Syndroms, die Lipoatrophie, haben. Dies ist besonders wichtig, da Lipoatrophie in der Allgemeinbevölkerung extrem selten ist (1% bei HIV-negativen Individuen im Vergleich zu ca. 20% bei antiretroviral behandelten Patienten (70)) und so oft von den Patienten als besonders stigmatisierend wahrgenommen wird, da bereits eine rein optische Assoziation mit Krankheit besteht. Dies steht im Kontrast zu anderen Teilaspekten des Lipodystrophiesyndroms wie abdomineller Fettakkumulation, Dyslipidämien und Insulinresistenz, die auch in der Allgemeinbevölkerung regelmäßig vertreten sind und ansteigen. So konzentriert sich die Beobachtung morphologischer Veränderungen auf den Teilaspekt der Lipoatrophie, für die eine Therapie mit NRTIs allein ein unabhängiger Risikofaktor ist (5;14;39;54;55;82;83;95). Es gibt jedoch auch unter den NRTIs unterschiedlich stark ausgeprägten Einfluss auf lipoatrophe Veränderungen. So konnte die Beobachtung klinisch bestätigt werden, dass eine Therapie mit Zerit[®] im Vergleich zu einer Therapie mit AZT ein ca. 2-fach gesteigertes Risiko für die Entwicklung einer Lipoatrophie in sich birgt. Eine klinisch signifikante Lipoatrophie tritt demnach in einem Beobachtungszeitraum von 30 Monaten bei nur ca. 10-20% mit AZT behandelter Patienten auf, jedoch bei 40-50% der Patienten, die Zerit[®] erhielten (1;19;43). Die mittlere Menge an Unterhautfettgewebe an den Extremitäten hatte im ACTG 384 trial nach 48 Wochen im Zerit[®]-Arm der Untersuchung um 7,5% abgenommen, während sie im AZT-Arm sogar um 4,7% gestiegen war. Auch in anderen Untersuchungen blieb die Therapie mit Zerit[®] der

signifikanteste Risikofaktor für die Entwicklung einer Lipoatrophie, während z.B. kein signifikanter Effekt für eine Therapie mit Videx® gezeigt werden konnte (82). In randomisierten Studien führte die Umstellung von Stavudin (Zerit®) auf Alternativ-NRTIs zu einer objektivierbaren, sich über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren stetig bessernden Lipoatrophie (56;57).

In unserer Untersuchung zeigten sich weder in den Switch- noch den Kontroll-Gruppen signifikante Veränderungen in den Umfangsmessungen an Extremitäten und Körperstamm. Einzelne signifikante Ergebnisse, wie eine Zunahme des Unterarmumfangs in der Switch-Gruppe in Monat 12 oder eine Abnahme des Taillenumfangs in der Kontroll-Gruppe in Monat 12, spiegeln keine allgemeinen Tendenzen in den Gruppen wider, sondern stellen sich als Ausnahmen dar.

Im Gegensatz dazu gab es in den Hautfaltendicke-Messungen mithilfe eines Calipers in der Switch-Gruppe teilweise hochsignifikante Zunahmen der Messwerte in Monat 6. So nahm die Hautfaltendicke maxillär und an den Extremitäten signifikant zu, während sie pectoral und abdominell gleich blieb. In den Kontroll-Gruppen nahm die Hautfaltendicke lediglich maxillär und am Unterarm zu. In Monat 12 ließen sich keine statistischen Signifikanzen mehr feststellen, was jedoch damit zusammenhängen kann, dass die letzte Messung nur noch bei 8 Patienten in der Switch- und 2 Patienten in der Kontroll-Gruppe durchgeführt wurde. Es ist jedoch auch in Monat 12 in der Switch-Gruppe eine tendenzielle Zunahme der Hautfaltendicken (außer maxillär und am Oberarm) zu beobachten.

Ein Wechsel der antiretroviralen Therapie bei therapieinduzierter Lipoatrophie scheint demnach die weitere Zunahme derselben zu verhindern. Es ist sogar anzunehmen, dass einzelne Aspekte lipoatropher Veränderungen reversibel sind. Für eine Beurteilung der langfristigen Prognose sind jedoch weitere Untersuchungen vonnöten.

Zusammenfassung

Seit Einführung der HAART in die Behandlung der HIV-Infektion im Jahr 1996, wodurch erstmals eine längerfristig effektive Behandlung der Patienten ermöglicht wurde, richtete sich das Augenmerk der Behandler immer mehr auf mögliche Langzeittoxizitäten der Therapie. So werden wiederholt Nebenwirkungen wie Dyslipidämien, Hyperlaktatämien bis zur Laktatazidose und Lipodystrophie beschrieben. Diese wiederum ziehen weitere Risiken kardiovaskulärer, akut-toxischer und die Adhärenz beeinflussender Art nach sich. Ein verbreiteter Ansatz, solche Nebenwirkungen in den Griff zu bekommen, ist ein Therapiewechsel unter Aussparung der verursachenden Substanzen, ein so genannter Therapie-Switch. Vorangegangene Studien hatten gezeigt, dass bei Behandlung mit Tenofovir Nebenwirkungen wie erhöhte Serum-Lipidspiegel und Hyperlaktatämien deutlich seltener auftreten als unter Therapie mit anderen antiretroviralen Medikamenten. Zugleich war der Verdacht verstärkter Nephrotoxizität durch Tenofovir aufgetreten.

In dieser Untersuchung sollte nun geklärt werden, ob sich metabolische und morphologische Veränderungen, die auf Nebenwirkungen der HAART zurückzuführen sind, nach Wechsel der auslösenden Komponenten der antiretroviralen Therapie zurückbilden. Daneben sollte untersucht werden, ob neue unerwünschte Wirkungen auftreten.

Wir untersuchten 54 Patienten, deren Therapieregime die NRTIs Stavudin und/oder Didanosin enthielt, über den Zeitraum eines Jahres, nachdem bei 43 von ihnen eines dieser beiden Medikamente gegen das NtRTI Tenofovir ausgetauscht wurde. Die übrigen 11 Patienten behielten ihre stabile HAART und dienten als Kontrollgruppe.

Im Verlauf der Untersuchung konnte bei gleich bleibender virologischer und immunologischer Effektivität der Therapie bei den Patienten der Switch-Gruppe eine signifikante Erniedrigung der Triglyzerid-, Cholesterin- und Laktat-Spiegel

beobachtet werden. Im gleichen Zeitraum stiegen die Serum-Kreatinin-Spiegel der Patienten, die nun Tenofovir erhielten, signifikant an, ohne dabei in pathologische Bereiche zu gelangen. Des Weiteren wurde ein signifikanter Anstieg der HbA1c-Konzentration ohne Anstieg der Blutglukose oder Abfall der Insulinausschüttung beobachtet. Die Hautfaltendicke nahm in der Switch-Gruppe nach 6 Monaten signifikant zu.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass ein Therapiewechsel von Stavudin und/oder Didanosin auf Tenofovir zu einer Verbesserung des Lipidprofils, einer Abschwächung der eventuell vorhandenen Hyperlaktämie und Lipoatrophie führt. Der Behandler muss jedoch die Nierenfunktion des Patienten langfristig im Auge behalten.

Literaturverzeichnis

- (1) Amin J, Moore A, Carr A, French MA, Law M, Emery S et al. Combined analysis of two-year follow-up from two open-label randomized trials comparing efficacy of three nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbones for previously untreated HIV-1 infection: OzCombo 1 and 2. *HIV Clin Trials* 2003; 4(4):252-261.
- (2) Antoniou T, Park-Wyllie LY, Tseng AL. Tenofovir: a nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2003; 23(1):29-43.
- (3) Badiou S, Merle De BC, Terrier N, Baillat V, Cristol JP, Reynes J. Is tenofovir involved in hypophosphatemia and decrease of tubular phosphate reabsorption in HIV-positive adults? *J Infect* 2005.
- (4) Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18(6):960-963.
- (5) Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, Flepp M, Furrer HJ, Haensel A et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31(1):50-55.
- (6) Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(3):716-723.
- (7) Bonnet F, Balestre E, Bernardin E, Pellegrin JL, Neau D, Dabis F. Risk factors for hyperlactataemia in HIV-infected patients, Aquitaine Cohort, 1999--2003. *Antivir Chem Chemother* 2005; 16(1):63-67.
- (8) Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001; 15(6):795-797.
- (9) Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key

factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354(9184):1112-1115.

- (10) Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffmann R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000; 14(17):2801-2802.
- (11) Callens S, De RA, Colebunders R. Fanconi-like syndrome and rhabdomyolysis in a person with HIV infection on highly active antiretroviral treatment including tenofovir. *J Infect* 2003; 47(3):262-263.
- (12) Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351(9102):543-549.
- (13) Carr A. Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36(Suppl 2):S96-S100.
- (14) Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14(3):F25-F32.
- (15) Carr A, Morey A, Mallon P, Williams D, Thorburn DR. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidemia. *Lancet* 2001; 357(9266):1412-1414.
- (16) Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12(7):F51-F58.
- (17) Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353(9170):2093-2099.
- (18) Carter VM, Hoy JF, Bailey M, Colman PG, Nyulasi I, Mijch AM. The prevalence of lipodystrophy in an ambulant HIV-infected population: it all depends on the definition. *HIV Med* 2001; 2(3):174-180.

- (19) Chene G, Angelini E, Cotte L, Lang JM, Morlat P, Rancinan C et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002; 34(5):649-657.
- (20) Coca S, Perazella MA. Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2002; 324(6):342-344.
- (21) Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Suppl 2:S130-S134.
- (22) Creput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, Piketty C, Kazatchkine M, Nochy D. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. *AIDS* 2003; 17(6):935-937.
- (23) D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, Fischl MA, Sommadossi JP, Liou SH et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Ann Intern Med* 1996; 124(12):1019-1030.
- (24) Di MM, Markowitz M, Louie M, Hogan C, Hurley A, Chung C et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003; 77(22):12165-12172.
- (25) Domingo P, Labarga P, Palacios R, Guerro MF, Terron JA, Elias MJ et al. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. *AIDS* 2004; 18(10):1475-1478.
- (26) Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5):714-721.
- (27) Escolano Hortelano CM, Ramos Rincon JM, Gutierrez RF, Masia CM, Hernandez A, I, Benito SC et al. [Changes in the spectrum of morbidity and mortality in hospital admissions of HIV infected patients during the HAART era]. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(1):1-5.

- (28) Falco V, Rodriguez D, Ribera E, Martinez E, Miro JM, Domingo P et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6):838-846.
- (29) Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 185(1):1-11.
- (30) Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio MA, El-Sadr WM, Reiss P et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(21):1993-2003.
- (31) Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD 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):191-201.
- (32) Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(1):21-31.
- (33) Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16(14):1967-1969.
- (34) Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(5):1045-1052.
- (35) Guo Y, Fung HB. Fatal lactic acidosis associated with coadministration of didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Pharmacotherapy* 2004; 24(8):1089-1094.
- (36) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337(11):725-733.

- (37) Hansen AB, Mathiesen S, Gerstoft J. Severe metabolic acidosis and renal failure in an HIV-1 patient receiving tenofovir. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(5):389-392.
- (38) Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA* 2001; 286(2):171-179.
- (39) Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30(4):440-447.
- (40) Hocqueloux L, Alberti C, Feugeas JP, Lafaurie M, Lukasiewicz E, Bagnard G et al. Prevalence, risk factors and outcome of hyperlactataemia in HIV-infected patients. *HIV Med* 2003; 4(1):18-23.
- (41) Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, Vittecoq D, Cheng A, Jais CK et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18(7):1074-1076.
- (42) John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001; 6(1):9-20.
- (43) Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Leturque N, Harel M, Aboulker JP et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002; 16(18):2447-2454.
- (44) Jones R, Sawleshwarkar S, Michailidis C, Jackson A, Mandalia S, Stebbing J et al. Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolaemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone. *HIV Med* 2005; 6(6):396-402.
- (45) Julg BD, Bogner JR, Crispin A, Goebel FD. Progression of renal impairment under therapy with tenofovir. *AIDS* 2005; 19(12):1332-1333.
- (46) Jullien V, Treluyer JM, Rey E, Jaffray P, Krivine A, Moachon L et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in human immunodeficiency virus-infected patients taking highly active antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(8):3361-3366.

- (47) Kabadi UM, Gopal V, Hood L, Kabadi MU, Platt K. Elevated glycosylated hemoglobin concentrations in AIDS. *AIDS* 1992; 6(2):236-238.
- (48) Kagan RM, Merigan TC, Winters MA, Heseltine PN. Increasing prevalence of HIV-1 reverse transcriptase mutation K65R correlates with tenofovir utilization. *Antivir Ther* 2004; 9(5):827-828.
- (49) Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36(8):1070-1073.
- (50) Karrer U, Ledergerber B, Furrer H, Elzi L, Battegay M, Cavassini M et al. Dose-dependent influence of didanosine on immune recovery in HIV-infected patients treated with tenofovir. *AIDS* 2005; 19(17):1987-1994.
- (51) Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(9):595-612.
- (52) Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998; 12(5):F9-14.
- (53) Lochet P, Peyriere H, Le M, V, Blayac JP, Hansel S, Reynes J. [Assessment of renal abnormalities in 107 HIV patients treated with tenofovir]. *Therapie* 2005; 60(2):175-181.
- (54) Madge S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, Johnson MA, Weller IV. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13(6):735-737.
- (55) Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14(10):1309-1316.
- (56) Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004; 18(7):1029-1036.

- (57) McComsey GA, Ward DJ, Hessenthaler SM, Sension MG, Shalit P, Lonergan JT 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):263-270.
- (58) Milinkovic A, Martinez E. Current perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(1):6-9.
- (59) Miller J, Carr A, Emery S, Law M, Mallal S, Baker D et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003; 4(3):293-301.
- (60) Miller LG, Golin CE, Liu H, Hays RD, Hua J, Wenger NS et al. No evidence of an association between transient HIV viremia ("Blips") and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. *J Infect Dis* 2004; 189(8):1487-1496.
- (61) Miller V, Staszewski S, Boucher CA, Phair JP. Clinical experience with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 1997; 11 Suppl A:S157-S164.
- (62) Mira JA, Macias J, Nogales C, Fernandez-Rivera J, Garcia-Garcia JA, Ramos A et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther* 2002; 7(4):251-256.
- (63) Moore AL, Youle M, Lipman M, Cozzi-Lepri A, Lampe F, Madge S et al. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase or treatment failure? *AIDS* 2002; 16(4):615-618.
- (64) Neumann T, Woiwod T, Neumann A, Miller M, von BC, Volbracht L et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients - part III: age differences. *Eur J Med Res* 2004; 9(5):267-272.
- (65) Neumann T, Woiwod T, Neumann A, Ross B, von BC, Volbracht L et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients. Part II: gender differences. *Eur J Med Res* 2004; 9(2):55-60.

- (66) Neumann T, Woiwoid T, Neumann A, Miller M, Ross B, Volbracht L et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: part I. Differences due to the acquisition of HIV-infection. *Eur J Med Res* 2003; 8(6):229-235.
- (67) Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? *J HIV Ther* 2003; 8(2):36-41.
- (68) Nolan D, Upton R, McKinnon E, John M, James I, Adler B et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS* 2001; 15(10):1275-1280.
- (69) Padilla S, Gutierrez F, Masia M, Canovas V, Orozco C. Low frequency of renal function impairment during one-year of therapy with tenofovir-containing regimens in the real-world: a case-control study. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19(7):421-424.
- (70) Palella FJ, Jr., Cole SR, Chmiel JS, Riddler SA, Visscher B, Dobs A et al. Anthropometrics and examiner-reported body habitus abnormalities in the multicenter AIDS cohort study. *Clin Infect Dis* 2004; 38(6):903-907.
- (71) Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853-860.
- (72) Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, de Boever CM, Mauboussin JM et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(3):269-273.
- (73) Polgreen PM, Putz D, Stapleton JT. Inaccurate glycosylated hemoglobin A1C measurements in human immunodeficiency virus-positive patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2003; 37(4):e53-e56.
- (74) Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13(14):1873-1880.
- (75) Quimby D, Brito MO. Fanconi syndrome associated with use of tenofovir in HIV-infected patients: a case report and review of the literature. *AIDS Read* 2005; 15(7):357-364.

- (76) Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998; 12(13):1619-1624.
- (77) Raboud JM, Rae S, Hogg RS, Yip B, Sherlock CH, Harrigan PR et al. Suppression of plasma virus load below the detection limit of a human immunodeficiency virus kit is associated with longer virologic response than suppression below the limit of quantitation. *J Infect Dis* 1999; 180(4):1347-1350.
- (78) Raboud JM, Rae S, Vella S, Harrigan PR, Bucciardini R, Fragola V et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22(3):260-266.
- (79) Ricart W, Fernandez-Real JM, del PM, Mascaro J, Garcia-Bragado F. The cause of elevated glycosylated haemoglobin concentrations in AIDS. *AIDS* 1993; 7(9):1274-1275.
- (80) Rifkin BS, Perazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med* 2004; 117(4):282-284.
- (81) Rollet F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, Kelaidi C, Daniel N, Saba M et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 37(12):e174-e176.
- (82) Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang JM et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13(13):1659-1667.
- (83) Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14(1):37-49.
- (84) Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13(15):2188-2189.

- (85) Saumoy M, Vidal F, Peraire J, Sauleda S, Veal AM, Vilades C et al. Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS* 2004; 18(12):1741-1742.
- (86) Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37(3):e41-e43.
- (87) Schewe CK, Maserati R, Wassmer G, Adam A, Weitner L. Improved lipid profiles and maintenance of virologic control in heavily pretreated HIV-infected patients who switched from stavudine to tenofovir treatment. *Clin Infect Dis* 2006; 42(1):145-147.
- (88) Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16(9):1257-1263.
- (89) Sevastianova K, Sutinen J, Westerbacka J, Ristola M, Yki-Jarvinen H. Arterial stiffness in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005; 10(8):925-935.
- (90) Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, Wood KC, Gafoor Z, Alzola CF et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002; 16(15):2035-2041.
- (91) Squires K, Pozniak AL, Pierone G, Jr., Steinhart CR, Berger D, Bellos NC et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 139(5 Pt 1):313-320.
- (92) Stocker DN, Meier PJ, Stoller R, Fattinger KE. "Buffalo hump" in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 352(9124):320-321.
- (93) Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. *AIDS* 1997; 11(7):938-939.
- (94) Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. *J Biol Chem* 1998; 273(42):27250-27258.
- (95) Van d, V, Gisolf EH, Reiss P, Wit FW, Japour A, Weverling GJ et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse

transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15(7):847-855.

- (96) Vigano A, Aldrovandi GM, Giacomet V, Merlo M, Martelli L, Beretta S et al. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir Ther* 2005; 10(8):917-924.
- (97) Vrouwenraets SM, Treskes M, Regez RM, Troost N, Smulders YM, Weigel HM et al. Hyperlactataemia in HIV-infected patients: the role of NRTI-treatment. *Antivir Ther* 2002; 7(4):239-244.
- (98) Walker UA, Venhoff N, Koch EC, Olschewski M, Schneider J, Setzer B. Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells. *Antivir Ther* 2003; 8(5):463-470.
- (99) Yu PC, Calderaro D, Lima EM, Caramelli B. [Hypolipidemic therapy under special conditions: acquired immune deficiency syndrome]. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85 Suppl 5:58-61.
- (100) Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006; 42(2):283-290.

Anhang

Danksagung:

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. F.-D. Goebel für die Vergabe des Themas und dafür, dass er mir in der Infektionsambulanz und Tagesklinik der Medizinischen Poliklinik die erforderlichen Arbeitsmöglichkeiten gewährt hat.

Herrn Prof. Dr. J. Bogner für seine fürsorgliche Betreuung in allen Phasen der Entstehung der Arbeit und ihrer Präsentation.

Allen Kollegen und Mitarbeiter/innen der Infektionsambulanz und Tagesklinik, die zum Gelingen meiner Arbeit so freundlich und hilfsbereit beigetragen haben.

Meinen Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung jeglicher Art, welche weit über das Korrekturlesen des Manuskriptes hinausging.

Veröffentlichungen:

Ergebnisse, die im Rahmen dieser Untersuchung entstanden, wurden auf folgenden wissenschaftlichen Veranstaltungen präsentiert bzw. in folgenden Fachzeitschriften veröffentlicht:

- 3rd European Conference on Viral Diseases (ConVir), 14-16 März 2004, Regensburg (Poster Nr. 54 - Significant decrease of serum lactate levels after switch to tenofovir - Claas GJ, Bogner JR, Goebel FD), Veröffentlichung im Supplement zur Zeitschrift "Infection"
- XV International AIDS Conference, 11-16 Juli 2004, Bangkok, Thailand (TuPeB4508 Stavudine / Didanosine switch to Tenofovir: course of metabolic changes - G J Claas, J R Bogner, F D Goebel - Germany)

- 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 14-18 November 2004, Glasgow, Scotland
- GJ Claas, B Jülg, J Röling, FD Goebel, JR Bogner. Metabolic and anthropometric changes one year after switching from didanosine/stavudine to tenofovir in HIV-infected patients. Eur J Med Res. 2007 Feb 26;12(2):54-60.

Lebenslauf:

Name: Georg Julian Claas

Geboren am: 18.04.1979 in Marburg
als Kind von Dr. med. Gabriele Claas und Dr. phil. Herbert Claas

Schulbesuch: 1985 - 1989 Brüder-Grimm-Schule Marburg
1989 - 1998 Humanistisches Gymnasium Philippinum Marburg, Abitur

Zivildienst: 1998 - 1999 Intensivstation der Chirurgischen Klinik, Klinikum Innenstadt, der LMU München

Studium: 1999 - 2006 Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Ärztliche Prüfung im April 2006