

Aus der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf

Leiter: Prof. Dr. med. H.-J. Freund

---

Optimale antiretrovirale Therapie (HAART) bei HIV-1-positiven PatientInnen mit subklinischer cerebraler Manifestation: Kombination mit Protease-Inhibitoren (PIs) oder Nicht-Nukleosid-analogen Reverse Transkriptase Hemmern (NNRTIs)?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Angelika Janitzky-Akyol

2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr. Häussinger

Dekan

Referentin: Prof. Dr. Arendt

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. Neuen-Jacob

# Inhaltsverzeichnis

## **I. Einleitung**

- I.1. Die HIV-Infektion eine Dekade nach Beginn der Pandemie Seite 5
- I.2. Die cerebrale Manifestation der HIV-Infektion Seite 6
- I.3. Antiretrovirale Therapie und Resistenzentwicklung
  - I.3.1. Nukleosid-analoge Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTIs) Seite 9
  - I.3.2. Protease Inhibitoren (PIs) Seite 10
  - I.3.3. Nicht-Nukleosid-analoge Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs) Seite 14
- I.4. Antiretrovirale Therapie bei PatientInnen mit subklinischer cerebraler Manifestation der HIV-Infektion Seite 21
  - I.4.1. Protease Inhibitoren Seite 23
  - I.4.2. Nicht-Nukleosid-analoge Reverse Transkriptase Inhibitoren Seite 24
- I.5. Antiretrovirale Therapie: Zukunftsperspektiven Seite 26

## **II. Fragestellung** Seite 28

## **III. Methodik**

- III.1. PatientInnenauswahl Seite 32
- III.2. Demographische Daten Seite 33

III.3. Datenerhebung und Auswertung	Seite 40
III.3.1. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen	Seite 41
III.4. Angewandte Statistikverfahren	Seite 42
<b>IV. Ergebnisse</b>	
IV.1. Vergleich NNRTI-, Indinavir- und Saquinavir-Gruppe	
IV.1.1. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen	Seite 43
IV.1.2. CD4-Zellen	Seite 46
IV.1.3. Viruslast	Seite 49
IV.2. Vergleich innerhalb der NNRTI-Gruppe: PI-vorbehandelt und –naiv	Seite 52
IV.2.1. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen	Seite 53
IV.2.2. CD4-Zellen	Seite 54
IV.2.3. Viruslast	Seite 55
<b>V. Diskussion</b>	
V.1. Vergleich NNRTI-, Indinavir- und Saquinavir-Gruppe	
V.1.1. CD4-Zellen	Seite 56
V.1.2. Viruslast	Seite 58
V.1.3. Schnellstmögliche, isometrische Zeigefingerextensionen	Seite 64
V.2. Vergleich PI-vorbehandelte vs. –naive PatientInnen	Seite 70
<b>VI. Zusammenfassung</b>	Seite 71
<b>VII. Literatur</b>	Seite 72

# I. Einleitung

## I.1. Die HIV-Infektion eine Dekade nach Beginn der Pandemie

Die Infektion durch das Human Immunodeficiency Virus (HIV) blieb auch im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts bedeutend in Klinik und Praxis.

Weltweit infizieren sich täglich schätzungsweise 16.000 Menschen mit dem HI-Virus, die UN gab die Zahl der im Jahr 2000 weltweit Infizierten mit 34,3 Millionen an, davon gehört die Hälfte der Altersgruppe zwischen 15 und 24 Jahren an; der überwiegende Großteil der Infizierten lebt im äquatorialen Afrika (*Zierler, 1998; UNAIDS, 2000*).

HIV ist nach Angaben des Centers for Disease Control in Atlanta die führende Todesursache in der Altersgruppe zwischen 25 und 44 Jahren (*Williams, 1997; Katzenstein, 1997*). In einigen Bevölkerungsgruppen ist die Zahl der Neuinfektionen weiter angestiegen (*Wise, 1996; Zierler, 1998*). Zwar sind 1996 erstmalig die AIDS-Todesfälle in den Industrieländern zurückgegangen (*Zierler, 1998*), die Lebensqualität der Betroffenen hat sich verbessert und die durchschnittliche Lebenserwartung der HIV-Infizierten verlängert (*Enger et al., 1996; Palella et al., 1998*), doch parallel zu diesem positiven Trend ist festzustellen, daß die Zahl der Neuinfektionen insgesamt konstant blieb.

Daher ist die Schlußfolgerung zulässig, daß die Tendenz zur Verzögerung der Krankheit als Effekt der verbesserten antiretroviralen Therapie anzusehen ist. Hierdurch wird das Fortschreiten der Infektion verlangsamt und so die Latenzzeit bis zum Auftreten des AIDS-Stadiums verlängert. In der Tat sind Morbidität und Mortalität unter Infizierten seit Aufnahme der Hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) in die gängigen Empfehlungen zur Therapie deutlich zurückgegangen (*Gurtman et al., 1998; Ledergerber et al., 1998; Palella et al., 1998; Wit et al., 1999*); wo verfügbar, hat die moderne antiretrovirale Therapie die Mortalität von AIDS um mehr als 80 % gesenkt (*CDC 1999*).

Die Entwicklung wird beschrieben als „Bewegung weg von der relativ kontrollierten Welt der Untersuchungen in Laboratorien und Kliniken hin zur wirklichen Welt der Menschen, die mit einer chronischen und lebensbedrohlichen Langzeit-Infektion leben“ (*Williams, 1997*).

## **I.2. Die cerebrale Manifestation der HIV-Infektion**

Schon kurze Zeit nach dem Auftreten der ersten HIV-Infektionen wurde die Beteiligung des zentralen Nervensystems im Verlauf der Infektion beschrieben (*Horowitz et al., 1982*). Nachdem zunächst zahlreiche Krankheitsbilder im Rahmen opportunistischer Infektionen des Zentralnervensystems basierend auf der Immuninkompetenz beschrieben wurden (*Navia et al., 1986*), wurde schon bald postuliert, daß das HI-Virus neben den CD4-Zellen auch Zellen des Zentralnervensystems direkt infiziert (*Maddan et al., 1986; Funke et al., 1987*). Hypothesen gehen von einer dominierenden Rolle des Makrophagen-Monocyten-Systems aus, das als Ort der latenten Infektion gesehen wird (*Koenig et al., 1986; Vazeux et al., 1987; Mc Elrath et al., 1989; Meltzer et al., 1990*), und das auch entscheidende Bedeutung bei der cerebralen Manifestation haben soll (*Gabuzda et al., 1986; Giulian et al., 1990; Tyor et al., 1993; Lipton et al., 1995*). Die Anwesenheit des Retrovirus im Zentralnervensystem wurde in verschiedenen Stadien der Infektion immunocytochemisch, elektronenmikroskopisch, sowie durch in situ Hybridisierung, und Polymerasekettenreaktion nachgewiesen (*Koenig et al., 1986; Wiley et al., 1986; Budka et al., 1987; Vazeux et al., 1987; Ho et al., 1989; Kure et al., 1990; Scaravilli et al., 1992; Boni et al., 1993; Budka und Gray, 1993; An et al., 1996*). Auch aus dem Liquor symptomatischer PatientInnen konnte das HI-Virus isoliert werden (*Ho et al., 1985*).

Unter verschiedenen Hypothesen zu der Frage, wie das HI-Virus die Bluthirnschranke überwindet, ist nach *Seilhean et al. (1998)* die am meisten überzeugende die des „Trojanischen Pferdes“, die postuliert, das Virus gelange in infizierten, aktivierten Zellen des Immunsystems, die in der Lage sind, die Bluthirnschranke zu passieren, in das Hirngewebe (*Peluso et al., 1985; Hurwitz et al., 1994; Nottet et al., 1996; Persidsky et al., 1997*). Die Infektion des Zentralnervensystems durch das HI-Virus erfolgt lange vor ihrer Manifestation (*Bell et al., 1993; Gray et al., 1996; Hughes et al., 1997*).

In mehr als 75% der AIDS-Todesfälle sind neuropathologische Veränderungen festzustellen (*Sharer und Capila, 1986; Budka et al., 1987; Rhodes, 1987; Gonzales und Davis, 1988; Budka, 1989; Lantos et al., 1989*). Unter der Vielzahl der beobachteten Veränderungen der Hirnsubstanz HIV-Infizierter seien genannt: Mikroglia-knoten, Infiltrate aus Phagocyten und mehrkernige Riesenzellen; diese Auffälligkeiten finden sich vornehmlich perivaskulär in der weißen Substanz (*Sharer et al., 1985; Petito et al., 1986; Budka, 1986*). Neuropathologisch hat man zu einer in manchen Aspekten nur analytischen Trennung der Definitionen gefunden:

Einerseits die der HIV-Encephalopathie (HIVE), andererseits die der HIV-Leukoencephalopathie (HIVL). Die HIVE ist gekennzeichnet durch multifokale, inflammatorische Infiltrate aus Mikroglia- und mono- sowie den für die HIVE charakteristischen multinukleären Riesenzellen bei nur fokalem Myelinverlust. Bei der HIVL dominiert dagegen der diffuse Myelinverlust, verbunden mit einer reaktiven Astrocytose. Zu finden sind hier außerdem von Makrophagen phagozytierte Myelinabbauprodukte, inflammatorische Infiltrate finden sich dagegen nicht oder wenig (*Bell, 1998*).

Hinsichtlich der Pathogenese der cerebralen Manifestation der HIV-Infektion bestehen bis dato noch keine definitiven Erklärungen. Klar zu sein scheint, daß sie sowohl auf direktem Wege durch das HI-Virus als auch auf indirektem Wege durch Immunpathomechanismen bewirkt wird (*Seilhean et al., 1998*).

Gefunden worden sind eine Zunahme der Apoptose (*Adle-Biasette et al., 1995; Petito et al., 1995; Krajewski et al., 1997*) sowie eine diffuse Poliodystrophie (*Budka et al., 1987*). Die Verantwortung für diese Veränderungen wird verschiedenen Gewebefaktoren zugeschrieben (*Koenig et al., 1986; Gendelman et al., 1988*), darunter TNF- $\alpha$  und anderen Cytokinen (*Wesselingh et al., 1993; Benveniste, 1994*) sowie Interleukin-1, Chinolinsäure und NO (*Achim et al., 1993; Lipton, 1997*). Die Aktivierung dieser Cytokine erfolgt unter anderem durch Hüllproteine des HI-Virus, speziell durch gp120 (*Yeung et al., 1995*).

Problematisch bleibt weiterhin die fehlende Korrelation jedweder neuropathologischer Auffälligkeiten mit klinisch-neurologischen oder kognitiven Defiziten (*Glass et al., 1995; Grassi et al., 1997*).

Wenn im Folgenden die Rede von der cerebralen Manifestation der HIV-Infektion ist, so ist damit die Manifestation gemeint, die nicht auf nachweisbaren opportunistischen Krankheitserregern oder Malignomen des Zentralnervensystems beruht.

Diese Manifestationsform dürfte die weitaus häufigste Form darstellen (*Gabuzda et al., 1986; Helweg-Larsen et al., 1986; Navia et al., 1986; Price et al., 1988*).

Die Symptomatik der HIV-Encephalopathie ist vielgestaltig (*Navia et al., 1986; Kamps, 1993*): Es zeigen sich diskrete Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten wie z. B. ein nachlassendes Kurzzeitgedächtnis bis hin zu einer ausgeprägten Demenz (*Navia et al., 1985; Arendt et al., 1990; Ollo et al., 1991; Stankoff et al., 1998*). Beschrieben worden sind ferner Psychosen (*Maccario und Scharre, 1987; Möller et al., 1988; Bernhard et al., 1989*) aber auch fokal-neurologische Störungen (*Felgenhauer, 1987*).

Für subklinische kognitive Defizite ist gezeigt worden, daß diese mit einer Verkürzung der Überlebensdauer der HIV-Infizierten korrelieren, und es wurde postuliert, daß die in neuerer Zeit häufig längere Überlebensdauer dem Virus erst Gelegenheit gibt, vermehrt zu kognitiven Einschränkungen zu führen (*Wilkie et al., 1998*).

Möglichkeiten zur Diagnostik des AIDS-Demenz-Komplexes beziehungsweise der HIVE, noch in asymptomatischen Stadien, finden sich bei Rosci (*1992*). Wegen der meist langen Latenz bis zum Auftreten klinischer Symptome (*Navia et al., 1986; Price et al., 1992*) sind Untersuchungsmethoden erforderlich, anhand derer man subklinische neurologische Defizite bereits in einem frühen Stadium diagnostizieren kann. Eine in der Frühdiagnostik von Stammganglienerkrankungen bewährte Testbatterie (*Dietz et al., 1974; Evartz et al., 1981; Hefter et al., 1987; Hefter, 1991*) ist von Arendt et al. hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit zur Diagnostik zentralnervöser Schädigung bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-1-infizierten PatientInnen untersucht worden (*Arendt et al., 1989; Arendt et al., 1990*).

Es zeigte sich, daß bereits bei PatientInnen ohne klinisch-neurologisch faßbare Befunde signifikant pathologische Veränderungen elektrophysiologischer Parameter im Vergleich zu einer HIV-negativen Kontrollgruppe nachweisbar sind; so ist die Frequenz schnellstmöglicher alternierender Zeigefingerbewegungen verlangsamt und die Kontraktionszeit bei der Testung schnellstmöglicher, isometrischer Zeigefingerextensionen (CT) verlängert (*Arendt et al., 1989, 1990*). Dieselben Untersuchungen ergaben ferner, daß sich die CT mit zunehmender Schwere der cerebralen Manifestation signifikant verschlechtert. Schlußfolgerung der Untersuchung war, daß diese elektrophysiologische Testbatterie geeignet ist, das Fortschreiten des cerebralen Krankheitsverlaufes zu beurteilen, und zwar unabhängig davon, ob es Resultat der direkten Infektion des Zentralnervensystems oder immunologischer Mechanismen ist (*Arendt et al., 1990*).

Neurophysiologische Methoden sind somit geeignet, frühzeitig minimale cerebrale Dysfunktionen zu diagnostizieren. Eine 1992 von Arendt et al. veröffentlichte Studie folgert, daß die oben genannte Analyse der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionen eine sensitive und gleichzeitig die PatientInnen wenig belastende Untersuchungsmethode darstellt, die sowohl zur Aufdeckung präklinischer neurologischer Defizite beitragen als auch zum Monitoring einer antiretroviralen Therapie dienen kann.

Die HIV-Encephalopathie stellt, berücksichtigt man auch die gravierenden Konsequenzen für die Betroffenen und ihr soziales Umfeld, eine besonders schwerwiegende Komplikation der Infektion dar. Gerade weil in den letzten Jahren durch die deutlich verbesserten

therapeutischen Interventionsmöglichkeiten die rein statistische Lebenserwartung der PatientInnen angestiegen ist (*Hogg et al., 1998*), und die klassischen opportunistischen Infektionen zunehmend seltener auftreten (*Holtzer et al., 1998; Jacobson et al., 1998; Martinelli et al., 1998; Palella et al., 1998*), erscheint es wesentlich, die Verlaufskinetik der HIV-assoziierten Encephalopathie genau zu erforschen. Hierbei ist zu bedenken, daß die PatientInnen heute bei langer Infektions- und Krankheitsdauer ein weitestgehend normales Privat- und Berufsleben führen (*Katzenstein, 1997*), welches insbesondere durch die cerebrale Manifestation der Infektion schließlich Einschränkungen erfährt. Darüber hinaus bedeutet eine cerebrale Manifestation der Infektion eine Verschlechterung der Prognose, eine Tendenz, die bei frühzeitiger Diagnose dieser Manifestationsform wieder verbessert werden kann (*Maden et al., 1993; McArthur et al., 1993*).

### **I.3. Antiretrovirale Therapie und Resistenzentwicklung**

#### **I.3.1. Nukleosid-analoge Reverse Transkriptase Inhibitoren**

Die erste und lange Zeit einzige Säule der antiretroviralen Therapie (ART) bildeten die Nukleosid analogen Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs). Diese Substanzen hemmen nach einer intracellulären Phosphorylierung das Enzym, das die virale RNS in DNS transkribiert. (*Mitsuja, 1985; Furman, 1986*). Diese Transkription ist erforderlich, damit die virale Erbinformation in das Genom der Wirtszelle integriert werden kann (*Mitsuya et al., 1985; Furman et al., 1986*). Die aus dem NRTI in der Zelle entstandenen Triphosphate werden anstatt der Wirtszelltriphosphate an die Reverse Transkriptase gebunden und bewirken so einen Kettenabbruch beim Vorgang der Transkription. Es wird also der Einbau des Virusgenoms in neu infizierte Zellen verhindert (*Mitsuya et al., 1990*). Chronisch infizierte Zellen des Monocyten-Makrophagensystems sind dem Angriff durch NRTIs nicht zugänglich und können so ein Reservoir für das Virus darstellen (*Yarchoan et al., 1991*). Seit der erste Reverse Transkriptase-Inhibitor, Zidovudin (AZT) gegen die HIV-Infektion eingesetzt worden und dessen Effizienz im Hinblick auf den Fortgang der Infektion gezeigt worden ist (*Fischl et al., 1987*), sind weitere, demselben Wirkmechanismus folgende, Präparate dazu gekommen: Didanosin (ddI, Videx®), Zalcitabin (ddC, Hivid®), Lamivudin

(3TC, Epivir® und Combivir®), Stavudin (d4T, Zerit®) und als zuletzt zugelassener NRTI der Wirkstoff Abacavir (ABC, Ziagen®).

Es zeigte sich allerdings, daß die Monotherapie der HIV-Infektion nur zu einem zeitlich begrenzten Erfolg sowohl bezüglich der immunologischen Parameter (CD4-positive Zellen) der PatientInnen als auch bezüglich des Auftretens opportunistischer Infektionen führte (*Cooper et al., 1993; Volberding et al., 1994; Williams, 1997*); ein Hauptgrund hierfür ist das Auftreten resistenter Virusstämme. Die Resistenzentwicklung basiert auf der Fehlerhaftigkeit, mit der die virale Reverse Transkriptase das Virusgenom repliziert (*Preston et al., 1988; Angarano und Monno, 1998*). Verbunden mit der hohen Replikationskapazität entstehen auf diese Weise unzählige Virusvarianten, die unter dem Selektionsdruck der antiretroviralen Therapie zu Resistenzen führen, vor allem bei nicht optimalem Therapieregime. Die Beobachtung, daß durch das Hinzufügen eines weiteren Reverse Transkriptase Inhibitors die Dauer des Ansprechens verlängert werden kann (*Lori et al., 1997*), führte zum Einsatz der ersten Kombinationstherapien (*De Clercq, 1998; Pakker et al., 1998*). In den letzten Jahren hat sich durchgesetzt, daß nur noch Kombinationstherapien empfohlen werden (*Henry et al., 1997*).

Die als Latenzzeit zwischen Infektion und Entwicklung der Immuninkompetenz bezeichnete Zeitspanne bedeutet keineswegs, daß das Virus im Körper der Infizierten inaktiv ist (*Pantaleo et al., 1993*). Im Gegenteil liegt eine beträchtliche Dynamik in der Infektion: es werden pro Tag mehr als 10 Billionen Viren produziert, alle zwei Tage erfolgt ein kompletter Turnover des Viren-pools, die Halbwertszeit im Plasma beträgt nur sechs Stunden (*Perelson et al., 1996*). Hieraus resultiert die Zerstörung beträchtlicher Mengen an CD4-Zellen und es entstehen, wie oben ausgeführt, unzählige mutierte Quasispezies, die Resistenzeigenschaften gegen Medikamente aufweisen können. Unter dem Selektionsdruck der Therapie dominiert unter Umständen nach einiger Zeit der resistente Virenstamm (*Henry et al., 1997*). Es ist nunmehr Konsens, daß die Gefahr der Resistenzentwicklung durch möglichst vollständige Unterdrückung der Virusreplikation deutlich verringert wird (*Williams, 1997; Mayers, 1998; Montaner et al., 1998; Owen, 1998*), da bei geringer Replikationsrate die Wahrscheinlichkeit des Auftretens resistenter Mutanten geringer ist (*Hodinka, 1997; Lori et al., 1997; Vella et al., 1997; Raboud et al., 1998*). Andererseits trägt die Aktivität der antiretroviralen Medikamente auch dazu bei, einen Selektionsdruck zu erzeugen, der der resistenten Virusmutante die dominierende Rolle in der Gesamtvirenpopulation ermöglicht (*Roberts et*

al., 1998; Vandamme et al., 1999). Der Zusammenhang zwischen antiretroviraler Aktivität, Replikation des Virus und der Gefahr des Entstehens und der Vermehrung resistenter Virusstämme wird durch Abbildung 1 anschaulich dargestellt (nach Pillay und Zambon, 1998).

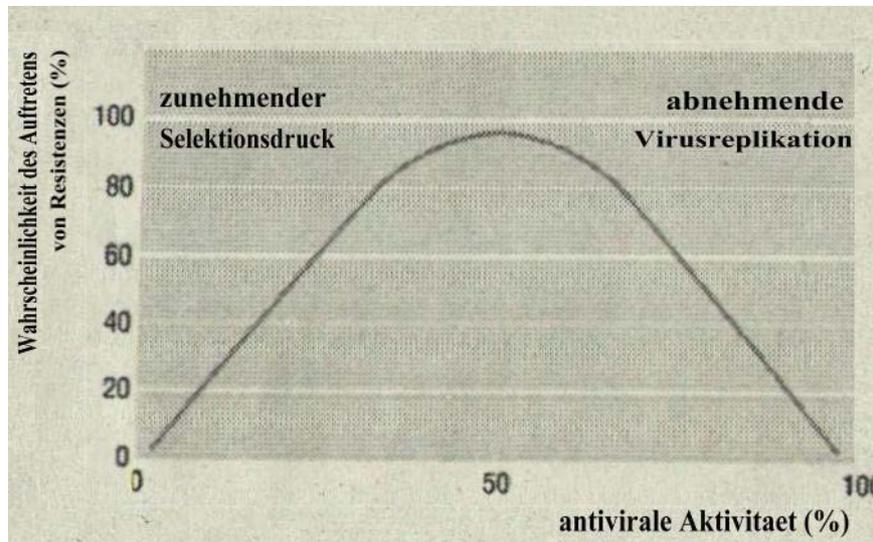


Abbildung 1

Das Auftreten von Resistenzen korreliert ferner mit der Dauer der antiretroviralen Therapie und dem Krankheitsstadium (Hodinka, 1997).

Das Fernziel der HIV-Therapieforschung stellt sicher die Eradikation des Virus dar, heute strebt man die durch ART möglich gewordene, dauerhafte Kontrolle der Infektion durch komplette Suppression der Virusreplikation im Körper als Therapieziel an (Ho, 1998; Palella et al., 1998; Moyle et al., 1999).

Betrachtet man die Dynamik der HIV-Infektion rechnerisch und wird die de novo Infektion von Körperzellen durch wirksame ART verhindert, so müßte ein erster Virenpool in schnell und produktiv infizierten CD4-Zellen nach ca. 2 Monaten eliminiert sein, da diese Zellen, ihrem physiologischen kurzen Turnover folgend, rasch absterben. Danach bleiben infizierte Zellen übrig, die einen langsameren Turnover haben, hier sind zu nennen Gewebsmakrophagen, CD4-Lymphozyten, die das Genom in präintegrierter Form beherbergen und follikuläre Dendritenzellen im lymphatischen Gewebe. Diese Zellen stellen einen im Körper verbleibenden Virenpool dar, der von einigen AutorInnen als die größte Hürde auf dem Weg zur Eradikation angesehen wird (Cohen, 1998), daneben geht man aber von der Existenz anderer Reservoirs aus, in denen das Virus auch bei im Plasma nicht nachweisbarer Virusreplikation aktiv bleibt, so in Testes, Auge, Thymus, Gehirn und

Rückenmark (*Cohen, 1998*). Mathematische Modelle, die v.a. von Ho et al. erstellt wurden, ergeben, daß es mindestens 5 Jahre hochwirksame antiretrovirale Therapie erfordert, bis die das HIV beherbergenden latent infizierten Zellen absterben (*Cohen 1998*).

Eine optimale antiretrovirale Wirksamkeit aller eingesetzten Medikamente ist nur zu erzielen, wenn die Medikamente von den PatientInnen zuverlässig eingenommen werden. Die Compliance der PatientInnen nimmt gerade bei der Therapie der HIV-Infektion eine Schlüsselrolle ein (*Chopra und Tyring, 1997; Angarano und Monno, 1998*), da jegliche durch verminderte Plasmawirkspiegel ermöglichte Replikation des Virus eine resistente Quasispezies hervorbringen kann. Die direkte Folge einer guten PatientInnen Compliance ist ein verbesserter virologischer und immunologischer Status, der viele klinische Vorteile und eine insgesamt verbesserte Lebensqualität für die PatientInnen bedeutet (*Katzenstein, 1997*). In der Realität des klinischen Alltags stellt mangelnde Compliance vieler HIV-Infizierter ein Problem dar. Williams beschrieb 1997 die Compliance als das Resultat eines dynamischen Prozesses von menschlichem Verhalten und menschlicher Interaktionen. Faktoren, die diesen Prozeß beeinflussen, prägen demnach das Therapieregime. Um dem Ziel einer 100%igen Compliance nahezukommen, ist die umfassende Information und Schulung der PatientInnen, vor allem auch über die Zusammenhänge der Einnahmetreue und der Resistenzentwicklung, nötig (*Chopra und Tyring, 1997; Williams, 1997; Lerner et al., 1998; Shafer und Vuitton, 1998; Montaner et al., 1999*).

### **I.3.2. Protease-Inhibitoren**

Es konnte gezeigt werden, daß der Anteil an therapienaiven PatientInnen, die bereits AZT-resistente Virusstämme tragen, seit der Markteinführung von AZT gestiegen ist (*Tambussi et al., 1998*); diese Beobachtung zusammen mit der Tatsache, daß innerhalb der Gruppe der NRTIs häufig Kreuzresistenzen gefunden werden (*Moyle et al., 1998; Postic et al., 1998; Shafer und Vuitton, 1999*), machte die Entwicklung neuer Medikamente zu einem bedeutenden Ziel der HIV-Therapieforschung. Ende der 80er Jahre gelang es, die Protease des HI-Virus in kristalliner Form herzustellen (*Wlodawer et al., 1989*); damit war eine wichtige Voraussetzung geschaffen, potente Protease-Inhibitoren zu entwickeln (*Navia et al., 1989; Erickson et al., 1990*). Mit der Entdeckung der ersten Protease-Inhibitoren als gegen das HI-

Virus wirksame Therapeutika und der Markteinführung des ersten Protease-Inhibitors Saquinavir 1995 (*Maenza und Flexner, 1998*) kam es zu einer grundlegenden Änderung der gängigen Therapieregimes, die vorher nur aus einem oder mehreren miteinander kombinierten NRTIs bestanden.

Die Protease-Inhibitoren hemmen eine virale Protease, die die Aufgabe hat, die Polyproteine, die als Bausteine der neuen Viren synthetisiert worden sind, in die funktionsfähigen Virusproteine zu zerschneiden (*Debouck, 1992*). Resultat dieser Enzymhemmung ist, daß nur nicht infektiöse Viren gebildet werden können und somit die Ausbreitung des Virus im Körper verzögert werden kann (*Kohl et al., 1988; Peng et al., 1989*). Der translationale Wirkmechanismus der Protease-Inhibitoren ermöglicht auch in chronisch infizierten Zellen die Unterdrückung der Virusproduktion (*Ashorn et al., 1990; Martin, 1992; Rana et al., 1999*) und macht die Protease-Inhibitoren zum idealen Kombinationspartner der NRTIs, die ja die Neuinfektion von Zellen unterdrücken (*Rana et al., 1999*).

In Makrophagen besitzen Protease-Inhibitoren deutlichere antiretrovirale Aktivität als NRTIs, da diese im Milieu dieser Zellen nur ungenügend aktiviert werden können (*Kazanjian et al., 1997*).

Mit Einführung der Protease-Inhibitoren Saquinavir (Fortovase® und Invirase®), Indinavir (Crixivan®), Nelfinavir (Viracept®), Amprenavir (Aregenerase®), Ritonavir (Norvir®) und Lopinavir (Kaletra®) wurden auch solche PatientInnen wieder therapierbar, bei denen die NRTIs aufgrund sich entwickelnder Resistenzen keine Wirkung im Sinne einer ansteigenden CD4-Zellzahl oder einer sinkenden Viruslast mehr zeigten (*Autran et al., 1997*) oder bei denen die Therapie aufgrund toxischer Begleiteffekte der NRTIs nicht mehr durchführbar war (*Hirsch und D'Aquila, 1993*).

Durch die Kombination der NRTIs mit einem oder mehreren Protease-Inhibitoren konnten bei solchen PatientInnen wieder eine sinkende Viruslast, steigende CD4-Zellzahlen im Blut und mithin ein verbesserter Immunstatus erreicht werden. Die statistische Lebenserwartung dieser PatientInnen stieg (*Hogg et al, 1998; Vella, 1998*).

Nach Einführung der Protease-Inhibitoren sank die Inzidenz ernster opportunistischer Infektionen und AIDS-definierender Diagnosen deutlich in den Jahren 1996 und 97, für die Jahre 1994 bis 97 konnte eine deutliche Senkung der Mortalität bei HIV-Infizierten gezeigt werden (*Palella et al., 1998*).

Im Gegenzug haben PatientInnen unter Protease-Inhibitor freier ART im Gegensatz zu PatientInnen unter Protease-Inhibitor-haltiger ART eine 1,5-fach erhöhte Mortalität (*Palella et al., 1998*).

Die Hoffnung, man könne den sehr potenten Protease-Inhibitor Amprenavir als Monotherapie mit einer den Kombinationstherapien vergleichbaren Effektivität einsetzen, bestätigte sich allerdings nicht (*Murphy et al., 1998*).

Auch bei den Protease-Inhibitoren spielt das Problem der Resistenzentwicklung eine bedeutende Rolle (*Markowitz et al., 1995*). Resistenzen entwickeln sich schnell und dosisabhängig, hieraus resultiert unmittelbar, daß der Compliance bei der Therapie mit Protease-Inhibitoren herausragende Bedeutung zugemessen wird (*Katzenstein, 1997; Williams, 1997; Kakuda et al., 1998*). Darüber hinaus können Kreuzresistenzen zwischen den verschiedenen Vertretern dieser Substanzgruppe entstehen (*Roberts et al., 1998*). Selbst wenn die Resistenz gegen einen Protease-Inhibitor nicht unmittelbar eine Kreuzresistenz gegen einen anderen Protease-Inhibitor bedeutet, so kann sie dennoch dazu prädisponieren, beim folgenden Therapieregime leichter eine Resistenz gegen den neuen Protease-Inhibitor zu entwickeln (*Roberts et al., 1998*).

Ein negativer Aspekt der Protease-Inhibitoren ist sicher die hohe Rate unerwünschter Nebenwirkungen, die solche Schwere erreichen können, daß sie therapiebegrenzend wirken (*Jarvis und Faults, 1998*). Hier sind unter anderem Diarrhö in bis zu 30% der Fälle, Nausea und Flatulenz in 10 % der Fälle, Hautausschlag, Kopfschmerzen und Asthenie in unter 5% der Fälle zu nennen (*Jarvis und Faults, 1998, Kakuda et al., 1998*). Es treten endokrine Begleiteffekte auf, die sich im sogenannten Lipodystrophie-Syndrom (*Carr et al., 1998; Miller et al., 1998*) oder auch in peripherer Insulinresistenz verbunden mit Hyperinsulinämie (*Martínez et al., 1998*) äußern. Auch wurde das vermehrte Auftreten koronarer Herzkrankheit beschrieben (*Jütte et al., 1999*). Nebenwirkungen treten um so mehr auf, da die Therapie wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung mit den höchsten effektiven und tolerierbaren Dosen beginnen (*Williams, 1997*) und auch bei auftretenden Intoleranzen eine Dosisreduktion strikt vermieden werden muß (*Maenza und Flexner, 1998*). Zu der Frage der Langzeitwirkungen einer PI-Therapie liegen noch keine Daten vor (*Hammer und Yeni, 1998*).

Nicht unerheblich bei der Therapie mit einer Protease-Inhibitoren beinhaltenden Kombinationstherapie sind auch die gerade dieser Substanzgruppe eigenen strengen Einnahmeregeln (*Lerner et al., 1998*) bei dennoch geringerer Bioverfügbarkeit (*Rana et al., 1999*). Die hohe Metabolisierungsrate im Cytochrom P450 System der Leber macht eine zwei- bis dreifache Einnahme am Tag nötig, um wirksame Plasmakonzentrationen aufrechtzuerhalten (*Kakuda et al., 1998*). Hieraus resultiert eine hohe einzunehmende Tablettenzahl (*Gurtman et al., 1998*). Die letztgenannten Charakteristika mindern die Compliance (*Blackwell, 1972; Boyd et al., 1974*) und können somit zu einer unter Therapie ansteigenden Virusreplikation führen. Wenn das Virus repliziert wird, kann von einer kürzeren Dauer der Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie ausgegangen werden (*Raboud et al., 1998*). Bei nicht hundertprozentiger Compliance kommt es zu einem Absinken der Wirkspiegel der Protease-Inhibitoren im PatientInnenserum und somit ist Gelegenheit zur Selektion resistenter Virusstämme gegeben; gerade bei nicht konsequenter Therapie kommt es hierdurch häufig zu einem sogenannten Therapieversagen im Sinne eines Anstieges der Viruslast im Plasma und einem Absinken der CD4-Zellzahl.

Eine weitere wichtige Eigenschaft der Protease-Inhibitoren sind die durch die Metabolisierung in der Leber bedingten zahlreichen Arzneimittelinteraktionen (*Van Cleef et al.; 1997*). Diese sind zum großen Teil noch nicht ausreichend untersucht, da Untersuchungen hierzu oftmals mit subtherapeutischen Dosen der Protease-Inhibitoren erfolgt und mithin ihre Ergebnisse nicht unbedingt auf die Situation bei der HIV-Therapie übertragbar sind (*Van Cleef et al., 1997*). Durch diese Wechselwirkungen kann ferner die Konzentration des Protease-Inhibitors im Plasma beeinflusst werden (*Van Cleef et al., 1997; Bellman, 1998*) mit den bekannten Folgen hinsichtlich der Resistenzentwicklung.

Die interindividuelle Variation des Ansprechens der Viruslast auf die antiretroviral hochaktive Therapie mittels zweier NRTIs und eines PIs wird durch unterschiedliche Plasmawirkspiegel der Protease-Inhibitoren erklärt (*Hoetelmans et al., 1998*). Diese können das Resultat von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Folge von „Poor-Adsorber“-Phänomenen oder aber mangelnder Compliance der PatientInnen sein (*Bellman, 1998*).

Bei Protease-Inhibitor-erfahrenen PatientInnen sind mit dem Ziel der weiteren Aktivitätssteigerung auch zwei verschiedene Protease-Inhibitoren in Viererkombinationen gemeinsam mit zwei NRTIs eingesetzt worden, allerdings wird die hohe Rate an

Nebenwirkungen in diesem Fall als limitierender Faktor für eine breite Anwendung angesehen (*Kaufmann et al., 1998*).

Es liegen keine Empfehlungen für einen bestimmten Vertreter dieser Substanzgruppe vor, diese Entscheidung muß folglich anhand der zu erwartenden Tolerabilität getroffen werden (*Jarvis und Faulstich, 1998; Rana et al., 1999*).

Auch wenn die Protease-Inhibitoren nach ihrer schnellen Zulassung rasch breite Anwendung fanden, so darf dies nicht darüber hinweg täuschen, daß noch nicht alle sie betreffenden Fragen wie die nach optimaler Dosierung oder ihrer Langzeitsicherheit geklärt sind (*Kakuda et al., 1998; Katlama, 1999*).

In der Tat haben sich die in kontrollierten Studien ermittelten Daten über ihre exzellente Wirksamkeit nicht unbedingt als in die therapeutische Realität übertragbar erwiesen (*Merry et al., 1998*).

Für die Protease-Inhibitoren ist gezeigt worden, daß in bis zu 40 % der Fälle Fehler bei der Rezeptierung geschehen, die die Frequenz der Medikamenteneinnahme oder die Dosis betrafen (*Ungvarski und Rottner, 1997*). Diese Erkenntnis legt nahe, daß die Resistenzentwicklung auf der Basis nicht optimaler Medikamenteneinnahme nicht in allen Fällen von den PatientInnen selbst zu verantworten ist. Die Tatsache, daß hochaktive Medikamente zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung stehen, darf nicht zum unüberlegten, sondern muß vielmehr zum besonders überlegten Einsatz dieser Medikamente führen (*Stewart, 1998*).

### **I.3.3. Nicht-Nukleosid-analoge Reverse Transkriptase Inhibitoren**

Es gibt die Hypothese, durch eine Kombinationstherapie aus möglichst verschiedenen Substanzgruppen das Virus über unterschiedliche Wirkmechanismen zunehmend lange zu supprimieren und so die immunkompetenten Zellen möglichst lange vor neuem Virusbefall zu schützen (*Cohen, 1998; Ho, 1998*). Man geht hypothetisch von einem Zellpool aus, aus dem die Virus befallenen Zellen ersetzt werden. In der Annahme einer Erschöpfbarkeit dieser Reserve wird erwartet, daß die Manifestation der HIV-Infektion dann erfolgt, wenn diese Zellreserve aufgebraucht ist (*Ho et al., 1995; Wagner und Wolf, 1995; van Oijen und*

*Preijers, 1997*). Durch eine weitgehende Unterdrückung der Virusreplikation werden weniger CD4-Zellen neu infiziert und müssen somit regeneriert werden.

Eine weitere Substanzgruppe in der antiretroviralen Therapie ist die der Nicht-Nukleosid-analogen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs), deren Vorläufer bereits vor 10 Jahren entdeckt worden sind (*De Clercq, 1998*). Als erste Vertreter dieser Gruppe sind 1996 Nevirapin (Viramune®) und 1997 Delavirdin (Rescriptor®) in den USA zugelassen worden (*Maenza und Flexner, 1998*), später kam noch Efavirenz (Sustiva®) hinzu. Zur Zeit in Entwicklung befindliche neue NNRTIs sind mit Emivirin (MKC442), AG1549, DMP961 und DMP963 Substanzen, die zum Teil keine Kreuzresistenzen mit den anderen NNRTIs zeigen (*Joly und Yeni, 2000*).

Die Wirkungsweise der verschiedenen Vertreter dieser Gruppe ähnelt der der NRTIs mit dem Unterschied, daß sie nicht kompetitiv am aktiven Zentrum der Reversen Transkriptase binden, sondern die Aktivität des Enzyms allosterisch hemmen (*De Clercq, 1996a,b; Chopra und Tyring, 1997*). Die unterschiedlichen Hemmechanismen am Enzym lassen vermuten, daß sich die beiden Medikamente in ihrer Aktivität verstärken können (*De Clercq, 1998; Gurtman et al., 1998*), zumal die Bindungsstellen der NNRTIs und der NRTIs nicht nur räumlich eng benachbart, sondern auch funktionell verknüpft zu sein scheinen (*Dueweke et al., 1992*).

Die NNRTIs machen weniger diätetische Vorschriften notwendig und sind leichter zu dosieren (*Gurtman et al., 1998; Katlama, 1999*).

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen NNRTIs und NRTIs, die zu verringerten Plasmawirkspiegeln führen könnten, sind nicht bekannt (*De Clercq, 1998*), die NNRTIs zeigten sich abgesehen von Symptomen des zentralen Nervensystems wie Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit oder Abgeschlagenheit und dermatologischen Effekten (*Adkins und Noble, 1998*) gut verträglich (*Bellman, 1998; De Clercq, 1998*).

Nachdem durch NNRTIs in vitro das HI-Virus aus Zellkulturen eradiziert werden konnte (*Vasudevachari et al., 1992; Balzarini et al., 1993*), waren die ersten Untersuchungen zur Wirksamkeit der NNRTIs in vivo jedoch wenig ermutigend. Da die NNRTIs zunächst nur in wenig effektiven Kombinationen getestet wurden, zeigten sie nur eine kurze Wirksamkeitsdauer oder geringere antiretrovirale Effektivität als die Protease-Inhibitoren (*Bellman, 1998; Havlir und Lange, 1998*). Schließlich wurde die antiretrovirale Effizienz der NNRTIs in Kombination mit zwei NRTIs untersucht. In diesen Studien war den NNRTIs eine hohe antiretrovirale Potenz zuzuschreiben (*Katzenstein, 1997*), wichtigste Untersuchung war

hier die INCAS-Studie (*Montaner et al., 1998*), die eine der wenigen randomisierten, doppelblinden Studien zur ART überhaupt war. Sowohl bei therapie-naiven als auch bei antiretroviral vorbehandelten PatientInnen ist die Effektivität einer Kombination aus zwei NRTIs mit einem NNRTI nachgewiesen worden (*Bellman, 1998; De Clercq, 1998; Montaner et al., 1998; Floridia et al., 1999*). Allerdings vermuten einige AutorInnen, daß die optimistischen Schlußfolgerungen der INCAS-Studie zum Teil auf nicht korrekter Auswertung der Daten basieren (*Clay et al., 1999; Haubrich und Richman, 1999; Weinstein, 1999*).

Durch schwerwiegende Nebenwirkungen ergibt sich zum Teil der Zwang, von Protease-Inhibitoren auf NNRTIs umzustellen, was auch gut möglich ist, da sich die Toxizitäten der beiden Substanzgruppen nicht überschneiden (*Abramovicz, 1997; Moyle et al., 1999*).

Ein Vorteil gegenüber Protease-Inhibitoren wird darin gesehen, daß Kreuzresistenzen zwischen NNRTIs und Protease-Inhibitoren selten sind (*Abramovicz, 1997; Roberts et al., 1998*). Es zeigte sich, daß auch die PatientInnen, die unter einer Therapie mit NRTIs und Protease-Inhibitor keine Verbesserung ihres Immunstatus mehr erreicht hatten, einen Anstieg der CD4-Zellen und eine Senkung der Viruslast zeigten (*Wise, 1996*).

Letztendlich stellt die Kombination aus NRTIs mit einem NNRTI eine kostengünstigere Alternative zur Kombination aus NRTIs und Protease-Inhibitor dar (*Montaner et al., 1998*).

Wesentlich ist auch bei den NNRTIs die Berücksichtigung der Resistenzentwicklung, die im Unterschied zu den Protease-Inhibitoren weniger als ein gradueller Mutationsprozeß als vielmehr ein dem „Alles oder Nichts Prinzip“ folgendes Ereignis angesehen werden muß (*Montaner et al., 1999*). Schon einzelne Punktmutationen des Virusgenoms induzieren phänotypisch bedeutende zum Teil gegen die gesamte Substanzgruppe wirksame Resistenzen (*Katlama, 1999; Joly und Yeni, 2000*). So müssen die NNRTIs besonders überlegt und hochdosiert in Kombinationen integriert werden, die eine dauerhafte Senkung der Viruslast erwarten lassen, da das HI-Virus gerade unter NNRTI-Therapie bei ungenügender Suppression der Virusreplikation schnell zur Resistenzentwicklung neigt (*Demeter et al., 1997; Katzenstein, 1997, Richman et al., 1997; De Clercq, 1998; Havlir und Lange, 1998; Montaner et al., 1998; Joly und Yeni, 2000*).

Es gibt Favoriten einer Protease-Inhibitor-sparenden Vorgehensweise bei der Therapieplanung. Unter der Prämisse, es sei vorteilhaft, zunächst eine Kombinationstherapie

ohne Protease-Inhibitor anzuwenden, um sich diese therapeutische Option möglichst lange offen zu halten (*Moyle et al., 1998*), gehen einige TherapeutInnen davon aus, daß bei PatientInnen, deren CD4- und Viruslast-Werte stabil sind, zunächst bei Einsatz der NNRTIs auf den Protease-Inhibitor verzichtet werden kann (*Carpenter et al., 1997; Katlama, 1999*). Andere AutorInnen empfehlen die NNRTIs neben der Anwendung als First-line-Therapie auch zur Intensivierung eines bestehenden, aber nur unzureichend suppressiv wirkenden Therapieregimes (*Katlama, 1999*). Dies wird von anderen AutorInnen wiederum wegen der hohen Gefahr der Resistenzentwicklung abgelehnt (*Joly und Yeni, 2000*).

Interessant ist aufgrund sich nicht überlappender, unerwünschter Wirkungen und Resistenzmuster und der hohen, zu erwartenden antiretroviralen Potenz eine Kombination aus NNRTIs und Protease-Inhibitoren (*Havlir und Lange, 1998; Maenza und Flexner, 1998*). Obwohl diese Kombination zu geringeren Plasmaspiegeln des Protease-Inhibitors führen kann (*Merry et al., 1998*), ist sie mit Erfolg als Salvage-Therapie bei PatientInnen mit CD4-Werten unter 50 Zellen/ $\mu$ l eingesetzt worden (*Harris et al., 1998*). Die genannte Arzneimittelinteraktion wurde zwar bestätigt, aber PatientInnen, deren konventionelle Therapieoptionen erschöpft schienen, profitierten dennoch von solch einer Kombination. In der Kombination Delavirdin und Indinavir hingegen erhöht der NNRTI Delavirdin den Plasmaspiegel des Protease-Inhibitors Indinavir und kann so Non-compliance oder Poor Adsorber Phänomene in Grenzen ausgleichen (*Bellman, 1998*).

In Zusammenhang mit der Compliance sei dennoch darauf hingewiesen, daß die meisten Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie aus den Erkenntnissen klinischer Studien resultieren. Dies bedeutet zum Teil deutliche Unterschiede zur realen Situation, in der die HIV-Infektion in der Praxis behandelt wird (*Vella et al., 1997*), da in Studien erhobene Daten Daten über hochmotivierte PatientInnen sind, die für eine bestimmte Studie selektiert wurden, die gut informiert sind und deren Studie eine begrenzte Zeit umfaßt (*Vella et al., 1997*).

In kaum einem anderen Feld der Medizin wird derzeit so schnell neues Wissen durch intensive Forschung erlangt. Daher ist sämtlichen Empfehlungen zur HIV-Therapie gemeinsam, daß ihr Inhalt relativ schnell revidiert oder erweitert werden muß (*Williams, 1997*). So ist in den letzten Jahren die Frage nach dem „Wann?“ und „Womit?“ einer initialen antiretroviralen Therapie kontrovers diskutiert worden. Wurde 1996 die Therapie von asymptomatischen PatientInnen noch nicht empfohlen, eine CD4-Zahl von 200 Zellen pro  $\mu$ l

Blut als Grenzwert, der unterschritten werden mußte, genannt und die Kombination mehrerer antiretroviraler Medikamente noch nicht als Standard angesehen (*Wise, 1996*), so wurde 1997 die frühe Therapie empfohlen und jegliche Art der Monotherapie galt seither als obsolet (*Chopra und Tyring, 1997; Gulick, 1997; Henry et al., 1997; Vella et al., 1997; Williams, 1997*).

Seit Kenntnisse über die Dynamik der Virusreplikation auch in den klinisch latenten Jahren vorliegen und die Plasmavirusbelastung (viral load=VL) mit PCR-Verfahren bestimmt werden kann, haben sich die Behandlungsstrategien gewandelt (*Maenza und Flexner, 1998*). Es gilt, die Virusreplikation so lange und so komplett wie möglich zu unterdrücken. Um dieses Ziel zu erreichen, sollte man die ART bei jeglicher nachweisbarer Virusreplikation so früh wie möglich einsetzen (*Gurtman et al., 1998; Shafer und Vuitton, 1998*); allerdings stellt die Entscheidung zur Therapie immer ein Abwägen des virologischen und immunologischen Nutzens gegen die Nebenwirkungen, die Gefahr der Resistenzentwicklung und die Kosten dar (*Shafer und Vuitton, 1998*) und sollte daher immer von den PatientInnen mitgetragen werden (*Henry et al., 1997; Hammer und Yeni, 1998*). Es sollte, wenn irgend möglich, das Therapieregime gewählt werden, das nebenwirkungsarm ist und mit seinen spezifischen Voraussetzungen und Erfordernissen den PatientInnen die größtmögliche Einnahmetreue auch möglich macht. Bedenken hinsichtlich der Resistenzentwicklung und noch nicht untersuchter Langzeitnebenwirkungen müssen unter Individualisierung der gültigen Guidelines beachtet werden (*Gurtman et al., 1998; Hammer und Yeni, 1998*).

Es bestehen deutliche Zusammenhänge zwischen der Komplexität der Therapieregime und der bei gut informierten PatientInnen erreichbaren Compliance (*Angarano und Monno, 1998*). Daher sollten Aspekte, die es den PatientInnen leichter machen, den Einnahmeplan einzuhalten, auch bei der Entwicklung neuer Medikamente und dem Entwurf neuer Therapieschemata Berücksichtigung finden (*Lerner et al., 1998; Rana et al., 1999*).

Bei der Therapieplanung zunehmende Bedeutung erlangt der Begriff des „rational sequencing“ (*Moyle et al., 1998*), der fordert, daß die Wahl der Medikamente schon die zukünftige Möglichkeit des Therapieversagens in Betracht ziehen muß. Zu wählende Therapieoptionen sollten demnach schon bei der Wahl der Medikamente für die Initialtherapie eine Rolle spielen.

Bei der vielversprechenden Entwicklung der theoretisch verfügbaren Therapieoptionen wird eine zunehmende Diskrepanz der Verfügbarkeit der Medikamente nicht nur zwischen entwickelten westlichen Staaten und den Entwicklungsländern, sondern auch zwischen

finanziell gut und weniger gut gestellten Infizierten in Ländern der westlichen Welt deutlich (Stewart, 1998; Zierler, 1998). Daß die unter enormen Kosten entwickelten Medikamente weltweit für die überwiegende Mehrheit der Betroffenen nicht verfügbar sind (*The Durban Declaration, 2000*), wird zum Beispiel daran erkennbar, daß 1997 fast 600.000 Neugeborene durch vertikale Transmission infiziert worden sind, obwohl der Großteil dieser Infektionen durch medikamentöse Prophylaxe und andere Begleitmaßnahmen vermeidbar gewesen wäre (Zierler, 1998), oder daran, daß es im Jahr 1999 weltweit 2,8 Millionen HIV-Todesfälle gab, die höchste Rate seit Beginn der Epidemie (*The Durban Declaration 2000*).

Demgegenüber stehen die therapeutischen Erfolge in der westlichen Welt: So hat die dauerhaft mögliche Kontrolle der Infektion in den USA in den Jahren 1996 und 97 zu einer deutlichen Senkung der Inzidenz von AIDS und der Mortalität der HIV-Infektion geführt (Palella et al., 1998); man kann daher optimistisch feststellen, daß trotz der derzeitigen Unmöglichkeit einer Eradikation des Virus und einer Heilungschance die Möglichkeit Realität geworden ist, über viele Jahre krankheitsfrei zu leben (Gurtman et al., 1998).

#### **I.4. Antiretrovirale Therapie bei PatientInnen mit subklinischer cerebraler Manifestation der HIV-Infektion**

Berücksichtigt man die Häufigkeit und Bedeutung einer cerebralen Manifestation der HIV-Infektion, so stellt sich bei jeglicher Form der ART die Frage, ob die PatientInnen vom jeweils angewandten Therapieregime neben den rein immunologisch-serologisch nachweisbaren positiven Konsequenzen auch im Hinblick auf eine cerebrale Manifestation profitieren.

Die Anwesenheit des HIV und das Ausmaß seiner Replikation im Hirnparenchym sind allerdings schwierig zu untersuchen, für die klinische Praxis und zur Beurteilung der Effektivität eines antiretroviralen Regimes sind Viruslastbestimmungen im Liquor relativ einfach durchführbar und von potentielltem Nutzen (Enting et al., 1998).

Die fortgesetzte Virusreplikation im ZNS kann zu kognitiver Beeinträchtigung führen bei PatientInnen, die eigentlich klinische Remission erreicht haben (Moyle et al., 1999), selbst bei noch andauernder systemischer Latenz der Infektion läßt die Nachweisbarkeit einer Virusreplikation im Liquor vermuten, daß im Kompartiment des ZNS keine Latenz der Infektion herrscht (Foudraine et al., 1998).

Es wird postuliert, daß die logische Konsequenz einer langen und effektiven Senkung der Viruslast im Liquor die Verhinderung der Entwicklung einer Demenz wäre (*Foudraine et al., 1998*).

Neben der Verhinderung der cerebralen Manifestation darf nicht das Fernziel der Therapie aus den Augen gelassen werden: Strebt man die Eradikation des Virus im Laufe der Behandlung an, so muß eine wirksame ART auch auf das ZNS ausgerichtet sein, damit die dort verbleibenden Virionen eradiziert werden können (*Ellis et al., 1999*). In diesem Kontext ist ferner von Bedeutung, daß das Zentralnervensystem als durch die Bluthirnschranke relativ abgeschirmtes Körperkompartiment ein Reservoir für das systemisch durch die antiretrovirale Therapie attackierte Virus darstellen kann (*Cohen, 1998; Kepler et al., 1998; Montaner et al., 1998; Tashimata et al., 1999*), da die meisten antiretroviral wirksamen Medikamente im Zentralnervensystem nur geringe Gewebekonzentrationen erreichen können. Bei nur suboptimaler Konzentration der antiretroviralen Substanzen im Liquor aber kann das ZNS zu einer Quelle resistenter Virusstämme werden (*Cohen, 1998; Enting et al., 1998; Moyle et al., 1998; Mueller et al., 1998; Schragger und D'Souza, 1998; Moyle et al., 1999; Venturi et al., 2000*). Grundvoraussetzung für eine Wirksamkeit hinsichtlich der cerebralen Manifestation ist die Liquorgängigkeit der antiretroviral wirksamen Substanz. Es ist allerdings noch nicht bekannt, auf welchem Weg antiretrovirale Medikamente den Liquor erreichen, oder wie dieser Transport unterbunden oder aber verstärkt werden kann. (*Foudraine et al., 1998*). Eine entscheidende Rolle scheint die Plasmaproteinbindung zu spielen, da nur der freie, ungebundene Anteil eines Medikamentes ins ZNS gelangen kann (*Enting et al., 1998*).

Liquorgängigkeit ist bei NRTIs nachgewiesen worden (*Rolinski et al., 1997; Takasawa et al., 1997; Foudraine et al., 1998*), und nur für diese ließ sich bislang eine therapeutische Effektivität nachweisen (*Portegies et al., 1989; Arendt et al., 1992; Portegies et al., 1993; Sidtis et al., 1993; Tozzi et al., 1993; Vago et al., 1993*). So gelangen AZT und Stavudine, wenn sie mit Lamivudine kombiniert angewandt werden, in Konzentrationen in den Liquor, die oberhalb der in vitro ermittelten IC50 liegen; für diese Kombinationen konnte gezeigt werden, daß sie die Viruslast im Liquor senken (*Foudraine et al., 1998*).

### **I.4.1. Protease Inhibitoren**

So gut belegt mittlerweile die immunologisch-serologische Wirksamkeit der Protease-Inhibitoren ist (*Schapiro et al., 1996, Hammer et al., 1997*), und so ermutigend die Abnahme der opportunistischen Infektionen und die erhöhte Lebenserwartung der PatientInnen unter diesen Medikamenten (*Rana et al., 1999*) auch sein mag, so wenig ist bis dato bekannt, ob die Protease-Inhibitoren auch bezüglich des Zentralnervensystems wirksam sind, das heißt, ZNS- protektiv wirken. Eine hochwirksame ART führt zu Absinken der Viruslast und somit zu verminderter Cytokinproduktion, die unter anderem die HIV-Encephalopathie bewirkt (*Skolnick, 1998*); doch auch unter Berücksichtigung der eventuellen Bedeutung des Zentralnervensystems als Virusreservoir ist die Frage nach der Effektivität der Protease-Inhibitoren im ZNS besonders bedeutsam (*Portegies, 1995; Rana et al., 1999*).

Die Verteilung der Protease-Inhibitoren im ZNS ist bis dato noch nicht hinreichend untersucht worden (*Kakuda et al., 1998*). Allerdings sprechen pharmakokinetische Eigenschaften der Protease-Inhibitoren wie ihre hohe Plasmaeiweißbindung (*Rana et al., 1999*) gegen ihre Liquorgängigkeit (*Portegies, 1995; Deeks et al., 1997; Enting et al., 1998; Gurtman et al., 1998; Aweeka et al., 1999*).

In der Tat wurde in Studien nachgewiesen, daß Protease-Inhibitoren keine dauerhafte Kontrolle der Virusreplikation im ZNS bewirken können (*Kravcik et al., 1999*).

Für diverse Kombinationstherapien wurde eine Senkung der Viruslast im Liquor nachgewiesen, PatientInnen mit AIDS-Demenz-Komplex unter Protease-Inhibitor-haltiger Kombinationstherapie zeigten Besserungen der kognitiven Funktionen (*Skolnick, 1998*); inwieweit jedoch die Protease-Inhibitoren an dieser Wirkung beteiligt sind, ist unklar (*Enting et al., 1998; Aweeka et al., 1999*).

Als der Protease-Inhibitor mit der geringsten Plasmaproteinbindung (ca. 60%), verbunden mit einer nur 10% igen Proteinbindung im Liquor (*Haas et al., 2000*), ließ Indinavir vermuten, daß es gut genug ins ZNS gelangen könne, um dort effektiv zu sein (*Lutsar et al., 1998*), eine frühe Studie konnte für eine diesen Protease-Inhibitor beinhaltende ART zwar keine Senkung des HIV-RNA-Levels im Liquor zeigen (*Pialoux et al., 1997*); mehrere später folgende Studien zeigten jedoch übereinstimmend, daß Indinavir im Liquor stabile therapeutische Spiegel erreicht (*Stahle et al., 1997; Brinkman et al., 1998; Martin et al., 1999; Letendre et al., 2000*). Da das Erreichen einer therapeutischen Konzentration im Liquor allein jedoch nicht ausreicht, um davon ausgehen zu können, daß damit im Hirngewebe die HIV-

Proliferation effektiv unterdrückt werden kann (*Brinkman et al., 1998; Moyle et al., 1999*), werden zumeist Bestimmungen der Viruslast im Liquor unter Therapie durchgeführt. In der Tat konnte die Viruslast im Liquor unter Indinavir-Kombinationstherapie gesenkt werden (*Gisslén et al., 1997; Martin et al., 1999; Letendre et al., 2000*)

Einen neueren Ansatzpunkt bei dem Unterfangen, die Penetration der Protease-Inhibitoren ins ZNS zu erhöhen, stellt das p-Glycoprotein dar, ein Efflux-Protein der Bluthirnschranke. Die Protease-Inhibitoren sind ein Substrat für dieses Transportmolekül, dies führt zu einem aktiven Rücktransport der Protease-Inhibitoren ins Blut und so zu sinkenden Konzentrationen im Liquor (*Enting et al., 1998; Kim et al., 1998*). Gelänge eine gezielte Inhibition dieses Moleküls, so wäre dies eine Möglichkeit, die Indinavirkonzentration im Liquor weiter zu erhöhen (*Kim et al., 1998*). In der Tat inhibiert Ritonavir das p-Glycoprotein (*Guttman et al., 1999; Washington et al., 1999*), nach Zusatz von Ritonavir zu einer Indinavir-haltigen Kombination konnten höhere Liquorkonzentrationen für Indinavir nachgewiesen werden (*Van Praag et al., 2000*).

Für die anderen Protease-Inhibitoren sind die Erkenntnisse zur Liquorgängigkeit weniger ermutigend, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir gelangen schlechter in den Liquor als Indinavir (*Vacca und Condra 1997; Hsu et al., 1998; Aweeka et al., 1999; Moyle et al., 1999*); Saquinavir erreicht im Liquor keine nachweisbaren Konzentrationen, Ritonavir nur bei einem kleinen Teil der PatientInnen (*Cameron et al., 1998*); eine Senkung der Viruslast im Liquor unter die Nachweisbarkeitsgrenze konnte mit der Kombination Ritonavir und Saquinavir ohne Zusatz von NRTIs nicht erreicht werden (*Gisolf et al., 2000*).

Für den Protease-Inhibitor Amprenavir wird aufgrund seiner geringeren Plasmaproteinbindung erwartet, daß er besser in den Liquor gelangen könne als Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir (*Sereni, 1998*); diesbezügliche Studien liegen aber bislang nicht vor.

#### **I.4.2. Nicht-Nukleosid-analoge Reverse Transkriptase Inhibitoren**

Auch für die in immunologischer Hinsicht hochwirksamen NNRTIs herrscht bisher noch Unklarheit hinsichtlich ihrer Wirksamkeit im ZNS.

Laut Herstellerangaben hat der NNRTI Delavirdin nur eine geringe ZNS-Gängigkeit (*Pharmacia & Upjohn, 1997*), dagegen liegen erste Studien vor, die belegen, daß die NNRTIs Nevirapin und Efavirenz in den Liquor gelangen (*Gurtman et al., 1998; Montaner et al.,*

1998); die Konzentration von Nevirapin im Liquor korreliert dabei mit seiner Plasmakonzentration (*Rolinski et al., 1997; Montaner et al., 1998*). Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften bezüglich der ZNS-Gängigkeit wird Nevirapin gegenüber anderen NNRTIs favorisiert (*Enting et al., 1998*).

Efavirenz führte bei Anwendung innerhalb einer Kombinationstherapie zu einer Konzentration im Liquor, die oberhalb der IC<sub>95</sub> für Wildtyp HIV-1 in vitro lag, im Mittel wurden 61% der Plasmakonzentration erreicht, dabei zeigten sich keine Schwankungen im Tagesverlauf; die Viruslast im Liquor wurde effektiv supprimiert (*Tashima et al., 1999*).

Aufgrund der noch nicht ausreichenden Daten bezüglich der ZNS-Wirksamkeit der NNRTIs erscheint es somit sinnvoll, die ZNS-Effektivität dieser Präparate zu testen.

## I.5. Antiretrovirale Therapie: Zukunftsperspektiven

Mit zunehmendem Verständnis der Pathogenese und der Dynamik der HIV-Infektion werden alternative Therapiekonzepte erarbeitet, die trotz ihres experimentellen Charakters Perspektiven darstellen können:

Immunmodulatorische Ansätze mit Cytokinen sind nachvollziehbare Konzepte, das Immunsystem wieder zu einer Rekonstitution zu führen (*Vella, 1998*). Man konnte zeigen, daß eine Mischung mehrerer Cytokine (Interleukin-2, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor) ruhende T-Zellen in vitro aktivieren kann (*Unutmaz et al., 1994*). Die Aktivierung der ruhenden CD4-Zellen hat den Zweck, gegen den in ihnen verbleibenden, latenten Virenpool angehen zu können (*Ho, 1998*). So führt subkutane Injektion von Interleukin-2 als Ergänzung der ART bei HIV-PatientInnen zu einer Erhöhung der CD4-Zellen, die bei PatientInnen mit höheren CD4-Ausgangswerten deutlicher ausfiel; die gleichzeitige und zunächst als beunruhigend eingeschätzte Erhöhung der Viruslast erwies sich als nur transient und bewirkte nicht die befürchtete Expression einer vorher „ruhenden“ Quasispezies (*Kovacs et al., 1996; Davey et al., 1997; Kovacs et al., 1997; Davey et al., 1999; Losso et al., 1999; Kovacs et al., 2000*); im Gegenteil wird in der transienten Erhöhung der Virusreplikation eine Gelegenheit gesehen, das in ruhenden CD4-Zellen verbliebene Virusreservoir zu reduzieren (*Ho, 1998; Chun et al., 1999*).

Die Therapie mit Interferon- $\alpha$  in Ergänzung zu zwei NRTIs hat sich bei hoher Dosierung des Interferons als schädlich, bei niedriger Dosis als nutzlos erwiesen (*Fischl et al., 1997*).

Das Konzept der passiven Immuntherapie (*Karpas et al., 1998*) geht davon aus, daß aus dem Plasma HIV-positiver, aber klinisch gesunder SpenderInnen gewonnene, neutralisierende Antikörper extrazelluläre Viren im Blut von PatientInnen abfangen können, bei denen eine maximale Suppression der Virusreplikation nicht mehr gelingt. Durch diese Antikörper könnten resistente Viren abgefangen werden, bevor sie neue Zellen infizieren können. Da diese Therapieform sehr viel weniger kostenintensiv wäre, könnte sie in Ländern der dritten Welt eine Alternative zur teuren Kombinationstherapie darstellen, zumal die Plasmaseparation zur Gewinnung des antikörperreichen Plasmas bei den HIV-positiven SpenderInnen die Progression der HIV-Infektion zu verlangsamen scheint.

Als ein Weg, Resistenzen gegen NRTIs zu umgehen, ist die Therapie mit Hydroxyurea entwickelt worden (*Lori et al., 1997*). Diese Substanz hat als Angriffspunkt ein zelluläres Protein, das den regulären, kompetitiven Antagonisten des ddi (dNTP) am aktiven Zentrum

des Enzyms Reverse Transkriptase produziert. Auf diese Weise wird weniger dNTP synthetisiert und es überwiegt trotz verringerter Sensibilität der Reversen Transkriptase gegenüber ddI wieder der antiretroviral aktive Reaktionspartner. In der Tat scheint die Wirksamkeit von ddI, eventuell auch des 3TC und des d4T unter gleichzeitiger Hydroxyureagabe potenziert zu werden (*Gao et al., 1995; Rana et al., 1997; Montaner et al., 1999*). Eine Resistenzentwicklung gegen Hydroxyurea muß nicht befürchtet werden, da der Angriffspunkt dieser Substanz nicht ein virales und somit mutationsanfälliges, sondern ein zelluläres Enzym darstellt. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß Hydroxyurea bekannte knochenmarksdepressive Wirkungen hat und auf diesem Wege die angestrebte Erhöhung des CD4-Spiegels geringer ausfallen könnte (*Montaner et al., 1999*).

Auch bezüglich des Einsatzes gängiger antiretroviraler Medikamente wurden alternative Konzepte entwickelt: Zu nennen wäre hier das Konzept einer Induktions-Maintenance-Therapie sowie das der Konsolidierungstherapie:

Nach einer Induktionstherapie mittels zweier NRTIs und zweier NNRTIs konnte die maximale Virussuppression über ein Jahr lang aufrechterhalten werden, obwohl einer der NNRTIs nach Erreichen des Therapieziels der maximalen Virussuppression weggelassen wurde (*Havlir und Lange, 1998*). Der Erfolg dieses Konzept hat sich in anderen Studien allerdings nicht bestätigen lassen (*Havlir et al., 1998; Mayers, 1998*); unter Intensivierung sowohl der Induktions- als auch der Maintencetherapie soll dies jedoch weitergehend untersucht werden (*Shafer und Vuitton, 1998*).

Das Konzept der Konsolidierungstherapie besteht darin, nach einer effektiven Therapie, die zur Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze eines sensitiven Tests geführt hat, eine komplett andere, ebenso hochaktive Therapie einzusetzen, um eine noch komplettere Suppression der Replikation zu erreichen und das Virus aus den chronisch infizierten Zellen und schwer erreichbaren Kompartimenten in einer kürzeren Zeit eliminieren zu können (*Vella, 1998*).

## II. Fragestellung

Derzeit orientieren sich die Therapieentscheidungen der behandelnden Ärzte und Ärztinnen vor allem an immunologischen Parametern: Sowohl der Zeitpunkt der initialen antiretroviralen Therapie als auch die Notwendigkeit eines Therapiewechsels wird an den biologischen Parametern Viruslast und CD4-Zellzahl sowie ihrer Veränderung im Verlauf festgemacht (*Hirsch et al., 1998*).

Es ist gezeigt worden, daß eine frühzeitige Kombinationstherapie, bestehend aus Nukleosid analogen Reverse Transkriptase Inhibitoren und Protease-Inhibitor sowohl die klinische Manifestation im Sinne opportunistischer Erkrankungen als auch die immunologische im Sinne einer sinkenden Zahl von CD4-Zellen und der Nachweisbarkeit der Virusreplikation im peripheren Blut verzögert (*Schapiro et al., 1996; Staszewski et al., 1996*). In der Annahme, man könne durch eine frühzeitige antiretrovirale Therapie die Progression der Infektion verhindern und gewinne auf diese Weise Zeit, bevor diese bei Unwirksamwerden der Therapie dann doch einsetzt, wurde vor allem in den USA die Devise „hit hard and early“ propagiert (*Ho, 1995; Chopra und Tyring, 1997; Gulick, 1997; Henry et al., 1997; Vella et al., 1997*). Durch verschiedene große Studien ist belegt worden, daß der immunologische Status der PatientInnen länger unauffällig, d.h. die CD4-Zellen über 500/ $\mu$ l und die Viruslast unter der Nachweisbarkeitsgrenze, bleibt, wenn die Therapie noch im asymptomatischen Stadium der Infektion einsetzt (*Gulick, 1997*). Es konnte gezeigt werden, daß die Senkung der Mortalität mit der Intensität der ART korreliert (*Palella et al., 1998*).

Die Empfehlung eines solch aggressiven Vorgehens wurde in neuerer Zeit – insbesondere aufgrund der Nebenwirkungen einer Therapie – modifiziert im Sinne eines „hit hard, if necessary“ (*MMWR, 1998; Moyle et al., 1998*).

Es gibt durchaus Gründe, die gegen einen allzu frühen Einsatz der antiretroviralen Therapie sprechen. So müssen asymptomatische PatientInnen angesichts der zu erwartenden Nebenwirkungen und der Unannehmlichkeiten der maximal suppressiven Therapieregimes eine deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität hinnehmen (*Stone et al., 1998*). Die Gefahr der frühen Resistenzentwicklung muß ebenso berücksichtigt werden wie die Auswirkung auf die verbleibenden Therapieoptionen. Weiterhin liegen keine Daten über eine eventuelle Langzeittoxizität vor. Auch weiß man bei der Entscheidung über den individuellen Therapiebeginn noch nicht, wie lange die verfügbaren Medikamente in effektiven

Kombinationen eingesetzt werden können (*Levy, 1998; MMWR, 1998*), der Langzeitnutzen der Devise „hit hard and early“ ist nicht durch Studien belegt (*Steward, 1998*).

Ein weiterer Nachteil des frühzeitigen Therapiebeginns ist die ebenso frühzeitige Gefahr des Auftretens von Resistenzen, die den Therapieerfolg eher passager erscheinen läßt und in der Vergangenheit zu immer wieder wechselnden Kombinationen der Medikamente geführt hat. Dem Erfolg eines solchen Therapiewechsels sind jedoch durch das Auftreten von Kreuzresistenzen und die nicht unbegrenzte Auswahl an Alternativpräparaten Grenzen gesetzt. Daher gelten heute als Indikation zur Einleitung einer initialen antiretroviralen Therapie bei asymptomatischen PatientInnen eine Viruslast von >30.000 Kopien/ml Plasma oder aber weniger als 350 CD4-Zellen/ $\mu$ l Blut bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Bestimmungen, bzw. eine signifikante Änderung dieser beiden Parameter (*nach AIDS 1999*). Ähnliche Grenzwerte werden auch von anderen AutorInnen als Behandlungsindikation genannt, z.B. *Carpenter et al., 1997*. Ebenso sollte eine Umstellung der medikamentösen Therapie erfolgen, wenn die Viruslast im Blut wieder ansteigt oder die CD4-Zellzahl deutlich abnimmt, hierbei ist zu beachten, daß die Kriterien zur Therapieumstellung um so strenger anzusetzen sind, je günstiger die immunologische Ausgangslage vor initialer antiretroviraler Therapie war (*nach AIDS 1999*).

Aufgrund der mit länger dauernden Therapien häufiger und schwerwiegender zu beobachtenden Nebenwirkungen wurde nach Alternativen für die Protease-Inhibitoren als Kombinationspartner der NRTIs gesucht. Hierbei zeigte sich, daß in therapie-naiven PatientInnenkollektiven aus rein serologisch-immunologischer Sicht die Gruppe der NNRTIs einen ähnlich günstigen Effekt auf die Parameter CD4-Zellzahl und Viruslast im Blut auszuüben schien (*Montaner et al., 1998; Katlama, 1999*). Dieser Beobachtung wurde um so mehr Beachtung geschenkt, als daß sich die NNRTIs durch ein geringeres Nebenwirkungsspektrum und mit mehr Lebensqualität verbundene Einnahmebedingungen auszeichnen (*Havliir und Lange, 1998; Katlama, 1999*). Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, daß diese sogenannten Protease-Inhibitor-sparenden Behandlungskonzepte ähnlich gute Erfolge aufweisen, wenn man den Erfolg an den immunologischen Parametern mißt (*Katzenstein, 1997; Katlama, 1999*). Noch nicht hinreichend beantwortet ist die Frage, ob man PatientInnen von einer Protease-Inhibitoren enthaltenden Kombination auf eine Kombination umstellen kann oder sollte, die keinen Protease-Inhibitor, dafür aber einen NNRTI enthält. Es scheint so zu sein, daß man dies bei asymptomatischen PatientInnen mit gutem Immunstatus verantworten kann (*Montaner et al., 1998; Katlama, 1999*).

Da nun aber eine der schwerwiegendsten Komplikationen der HIV-Infektion die cerebrale Manifestation darstellt, ist es wichtig zu beleuchten, ob eine NNRTI-haltige Kombinationstherapie – die NNRTIs Nevirapin und Efavirenz sind liquorgängig (*Rolinski et al., 1997; Gurtman et al., 1998; Montaner et al., 1998; Tashima et al., 1999*) – im Vergleich zu Protease-Inhibitor-haltigen Kombinationen einen mindestens gleich günstigen Effekt auf die cerebralen Manifestationsformen der Infektion haben.

Nachdem gezeigt worden ist, daß sowohl die Protease-Inhibitor- als auch die NNRTI-haltigen Kombinationstherapien den immunologischen Verlauf der Infektion verlangsamen können, soll nun untersucht werden, ob sich diese Therapieregime in Bezug auf den neurologischen Verlauf unterscheiden. Wegen des Neurotropismus des HIV sowie des Stellenwertes des ZNS als Virusreservoir wird für wichtig gehalten, daß in jeder antiretroviralen Kombination, die Anwendung findet, mindestens ein Medikament enthalten ist, das sicher ZNS-gängig ist (*Montaner et al., 1998; Wilkie et al., 1998*), und für das gezeigt werden konnte, daß es die HIV-assoziierten ZNS-Störungen aufhalten oder bessern kann (*Montaner et al., 1998*).

Zur Beurteilung der Wirkung der beiden unterschiedlichen Therapieregimes soll neben virologischen und immunologischen Parametern eine Testbatterie herangezogen werden, die geeignet ist, präklinische neurologische Defizite aufzudecken und deren Verlauf unter antiretroviraler Therapie zu beurteilen (*Arendt et al., 1990; Arendt et al., 1992*).

Die Beantwortung dieser Frage ist gerade im Hinblick auf den leichteren Einnahmemodus einer Kombination, die einen NNRTI enthält, bedeutsam, denn die bisher favorisierten Protease-Inhibitoren verlangen von den PatientInnen enorme Disziplin in der Einhaltung der Einnahmeverfahren ihrer jeweiligen Therapie.

In einer Zeit, in der - weltweit betrachtet – eine optimale Therapie längst nicht für alle PatientInnen erreichbar ist (*Karpas et al., 1998; The Durban Declaration, 2000*) und in der sich Medizin in westlichen Ländern zunehmend an Kosten-Nutzen-Relationen orientieren muß, sind Therapien, die sich als ineffektiv erwiesen haben, nicht länger vertretbar auf Kosten einer schwindenden Solidargemeinschaft anzubieten. Eine Therapie wird aber immer dann vertretbar sein, wenn sie ihre Effektivität im Hinblick auf klinische Endgrößen bewiesen hat und somit reale Vorteile für die PatientInnen resultieren (*Vella et al., 1997*).

Nachdem sowohl Protease-Inhibitoren als auch NNRTIs in immunologischer Sicht ihre Wirksamkeit bewiesen haben, ist es wichtig zu erfahren, ob sich diese auch im Hinblick auf die cerebrale Manifestation nachweisen läßt. Dies würde ein weiteres Argument für eine gleichberechtigte Stellung der NNRTIs in den Standardtherapieplänen bedeuten. Damit

verbunden wären die bessere Verträglichkeit, ein leichter einzuhaltender Einnahmemodus und mithin eine verbesserte Lebensqualität für die PatientInnen (*Gulick, 1997; Katlama, 1999*).

## III. Methodik

### III.1. PatientInnenauswahl

Die vorliegende Untersuchung basiert auf Daten von 1441 PatientInnen. Sie wurde im Rahmen von Routine-Kontrollen in der hiesigen Neuro-AIDS-Ambulanz durchgeführt.

Einschlußkriterien:

Im Hinblick auf die Fragestellung betrachteten wir aus dieser Gruppe die PatientInnen, deren Untersuchungsergebnisse in einer elektrophysiologischen Testreihe (*Arendt et al., 1990*) Hinweise auf eine cerebrale Manifestation ihrer HIV-Infektion erbrachten. Wir schlossen die PatientInnen ein, deren Kontraktionszeit an der rechten Hand 155,4 ms oder 163,8 ms an der linken Hand überschritt. Diese Werte ergeben sich als die Summe aus Normalwert und der zweifachen Standardabweichung in einer HIV-negativen gesunden Kontrollgruppe und können als grenzwertig zwischen unauffälligem und pathologischem Befund gelten (*Von Giesen et al., 1994*).

Ein weiteres Einschlußkriterium war, daß die PatientInnen im Rahmen ihrer Kombinationstherapie entweder mit einem NNRTI oder mit einem der Protease-Inhibitoren Indinavir und Saquinavir behandelt wurden. Da die wenigsten unserer PatientInnen vor Beginn der NNRTI-Therapie noch keinen Therapieversuch mit einem Protease-Inhibitor gemacht hatten, wurden auch solche PatientInnen eingeschlossen, sofern die PatientInnen mit nur einem Protease-Inhibitor vorbehandelt waren.

Um die Untersuchungsergebnisse im Zeitverlauf beurteilen zu können, wählten wir weiter die PatientInnen aus, zu denen wir Startpunkte der Untersuchung definieren konnten: Als Startpunkt wurde die Untersuchung angesehen, die maximal 4 Wochen nach oder höchstens drei Monate vor Therapiebeginn mit dem Protease-Inhibitor resp. dem NNRTI lag.

Ausschlußkriterien:

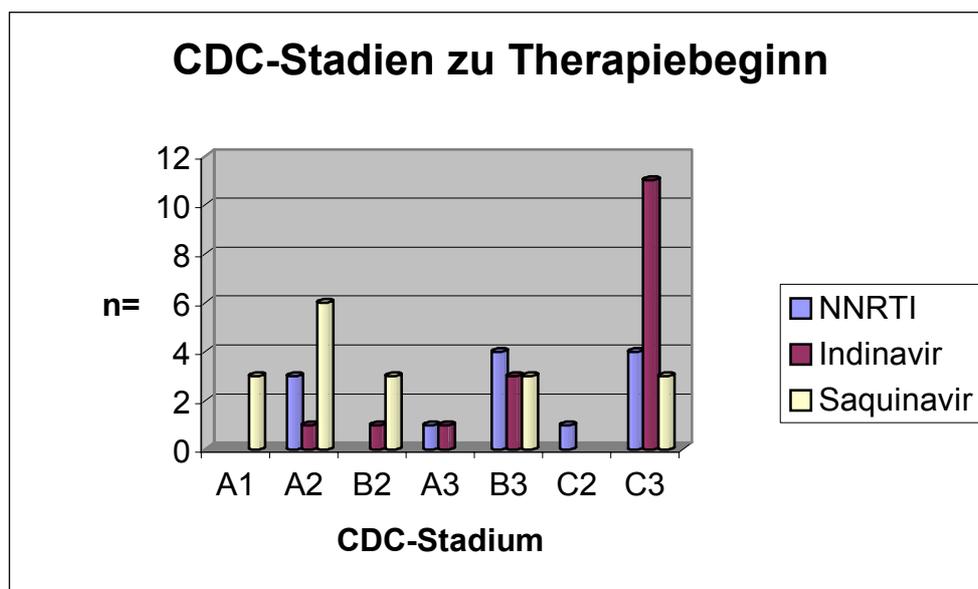
Ausgeschlossen wurden die PatientInnen, die bei den für die cerebrale Manifestation prädiagnostischen Untersuchungen nach *Arendt et al.* nie pathologische Werte gezeigt haben. Weiter schlossen wir alle PatientInnen aus, deren Kombinationstherapie weder die betrachteten Protease-Inhibitoren noch einen NNRTI enthielt. Auch wurden solche PatientInnen

ausgeschlossen, die mit zwei oder mehr Protease-Inhibitoren gleichzeitig behandelt wurden sowie solche, die parallel Protease-Inhibitor und NNRTI einnahmen.

Lagen keine Ergebnisse zu Untersuchungsdaten vor, die den Kriterien eines Startpunktes entsprachen, wurden die betreffenden PatientInnen aus der Betrachtung heraus genommen. Da uns im Hinblick auf die therapeutische Wirksamkeit die Verläufe unter NNRTIs vs. Indinavir- oder Saquinavir-Therapie interessierten, wurden ebenso solche PatientInnen ausgeschlossen, bei denen der Verlauf nach Therapieumstellung nicht dokumentiert war oder deren Kombinationstherapie wieder umgestellt worden war, bevor die PatientInnen kontrolluntersucht werden konnten. Als zeitlicher Rahmen für diese Kontrolluntersuchung wurden 4 bis 8 Monate gewählt.

### III.2. Demographische Daten

Den oben angeführten Ein- und Ausschlußkriterien genügten insgesamt 48 HIV-1-positive PatientInnen. Die Auswertung ihrer Untersuchungsergebnisse wurde über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt. Die PatientInnen befanden sich zu Therapiebeginn in unterschiedlichen CDC-Stadien (Graphik 1) und waren zum überwiegenden Teil mit unterschiedlichen antiretroviralen Medikamenten vortheraPIert.



Graphik 1

Die Zuordnung der PatientInnen zu den drei Gruppen erfolgte gemäß der ihnen verordneten antiretroviralen Substanzen: Die PatientInnen, die eine NNRTI beinhaltende Kombinationstherapie einnahmen, bilden Gruppe 1. Solche, die nach einer Vortherapie ohne Protease-Inhibitoren einer Kombinationstherapie mit den Protease-Inhibitoren Indinavir oder Saquinavir zugeführt wurden, bilden Gruppe 2 und 3.

Eine erste Übersicht über die Charakteristika der Gruppen gibt Tabelle 1.

*Tabelle 1*

	<b>NNRTI</b>	<b>Indinavir</b>	<b>Saquinavir</b>
n=	13	17	18
Frauen/Männer	1/12	3/14	3/15
Alter in Jahren (Mittelwert/St.abw.)	43 /10	39 /11	44 /13
Infektionsdauer in Tagen	2268 /1388	1946 /1224	1679 /1218
Dauer der Vortherapie in Tagen	892 / 713	1123 /890	620 /755
homosexuell	10	14	11
bisexuell	2		2
heterosexuell	1	2	2
hämophil			1
i.v. Drogen-abusus		1	1
andere			1
<b>CD4 Zellen</b>			
Mittelwert/St.abw. [Zellen/ $\mu$ l]	302 /147	120 /126	350 /179
CD4<200/ $\mu$ l	3	14	4
CD4 200-499/ $\mu$ l	9	3	12
CD4 $\geq$ 500/ $\mu$ l	1		2
<b>log<sub>10</sub> (Viruslast)</b>			
Median	2	4,724	0
keine Angabe	2	14	10
0	5		5
>1, $\leq$ 2	1		
>2, $\leq$ 3	1		
>3, $\leq$ 4	1		1
>4, $\leq$ 5	3	2	1
>5		1	1
<b>Kontraktionszeit (Mittelwert/St.abw.)</b>			
CT rechts [ms]	160,08/39,25	155,81/33,47	137,54/42,91
CT links [ms]	181,85/54,61	164,21/41,54	155,13/43,23
<b>CDC</b>			
A1			3
A2	3	1	6
B2		1	3
A3	1	1	
B3	4	3	3
C2	1		
C3	4	11	3

Der NNRTI bzw. die Protease-Inhibitoren wurden in nahezu allen Fällen im Rahmen einer Tripel-Therapie mit zwei verschiedenen NRTIs kombiniert, ein Patient wurde mit einer Kombination aus drei NRTIs und dem NNRTI Efavirenz behandelt.

Bei den angewandten NNRTIs handelte es sich in 5 Fällen um Efavirenz und in 8 Fällen um Nevirapin. Die Zusammensetzung der Kombinationstherapie, innerhalb derer die NNRTIs bzw. die Protease-Inhibitoren eingesetzt wurden, wird aus Tabelle 2 ersichtlich:

*Tabelle 2*

	Gruppe 1 (NNRTI)		Gruppe 2 (Indinavir)	Gruppe 3 (Saquinavir)
n=	13		17	18
<b>In der Therapie enthaltene NRTIs:</b>	Nevirapin	Efavirenz		
AZT	2	2	10	15
Abacavir		1	0	0
3TC	4	7	17	11
ddI	1	1	0	4
ddC			0	3
d4T	3	6	7	3
<b>Kombinationen</b>				
AZT+3TC (+Abacavir)	2	1 (2)	7	9
d4T+3TC	2	5	10	2
AZT+ddC			0	3
AZT+ddI			0	3
d4T+ddI	1	1	0	1

Die Vortherapie der PatientInnen bestand zumeist aus zwei verschiedenen NRTIs, wobei der Schwerpunkt auf der Kombination aus AZT mit 3TC lag. Einen Überblick hierüber gibt Tabelle 3.

Tabelle 3

	Gruppe 1 (NNRTI)		Gruppe 2 (Indinavir)		Gruppe 3 (Saquinavir)	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
ohne Vortherapie	0	0,0	2	11,8	1	5,6
vorththerapiert	13	100,0	15	88,2	17	94,4
mit 1 NRTI	0	0,0	1	5,9	4	22,2
mit 2 NRTIs	8	61,5	8	47,1	11	61,1
mit 3 NRTIs	1	7,7	3	17,6	2	11,1
mit mehr als 3 NRTIs	4	30,8	3	17,6	0	0,0
dabei AZT	10	76,9	15	88,2	15	83,3
3TC	13	100,0	9	52,9	5	27,8
ddC	4	30,8	8	47,1	3	16,7
ddI	2	15,4	7	41,2	6	33,3
d4T	7	53,8	3	17,6	3	16,7
zusätzlich mit PI vorththerapiert	7	53,8	0	0,0	0	0,0
Dauer der Vortherapie						
Mittelwert in Tagen	892		1123		620	
St.abw. in Tagen	713		890		755	

Wie zu erwarten war, korrelierte die Dauer der Vortherapie mit der Anzahl der bereits verwendeten antiretroviralen Medikamente; die Korrelationskoeffizienten betragen in der NNRTI-Gruppe 0,886 ( $p \leq 0,0001$ ), in der Indinavir-Gruppe 0,654 ( $p = 0,0035$ ) und in der Saquinavir-Gruppe 0,596 ( $p = 0,0079$ ).

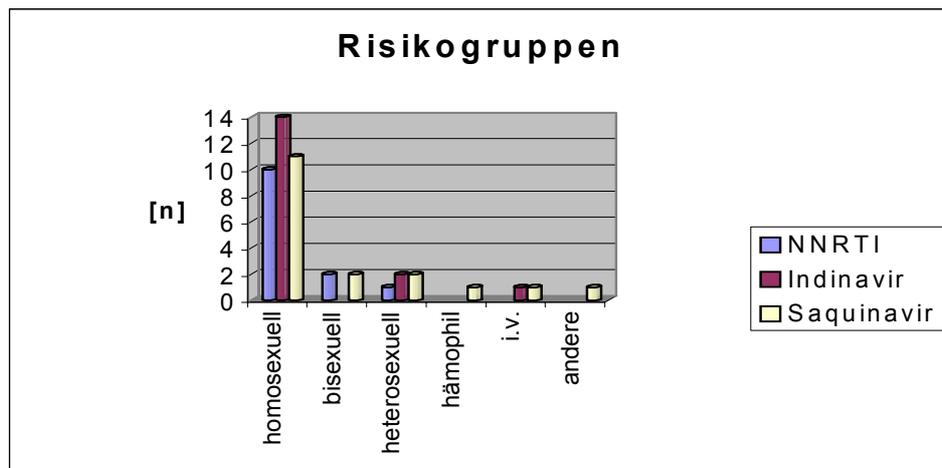
Es wurde ermittelt, in welcher Form die Umstellung auf die NNRTI- resp. Indinavir oder Saquinavir beinhaltende Kombination erfolgt war, da uns interessierte, bei welchem Anteil der PatientInnen die begleitenden NRTIs ausgetauscht worden sind. Diese Ergebnisse stellt Tabelle 4 dar:

Tabelle 4

	NNRTI		Indinavir		Saquinavir	
	[n=]	[%]	[n=]	[%]	[n=]	[%]
Initialtherapie	0	0,0	2	11,8	1	5,6
beide begleitenden NRTIs ausgewechselt	3	23,1	0	0,0	0	0,0
beide begleitenden NRTIs wurden beibehalten	7	53,8	5	29,4	10	55,6
ein NRTI beibehalten, ein NRTI getauscht	3	23,1	8	47,1	2	11,1
ein als Monotherapie angewandter NRTI beibehalten, ein NRTI zusätzlich		0,0	1	5,9	5	27,8
ein NRTI ausgewechselt, ein neuer NRTI zusätzlich		0,0	1	5,9	0	0,0

Es wird deutlich, daß nur bei jeweils 3 PatientInnen der Gruppen 1 und 2 sowie bei einem Patienten der Gruppe 3 die Kombinationstherapie entweder als Initialtherapie, d.h. ohne vorherige antiretrovirale Therapie oder als Kombination des PIs resp. NNRTIs mit noch nicht angewandten NRTIs gegeben wurde. Dies entspricht einer den existierenden Richtlinien folgenden Therapieumstellung, welche aber offensichtlich nur bei einem geringen Teil der PatientInnen angewendet wurden.

Die Zugehörigkeit der PatientInnen zu den bekannten Risikogruppen ist in den betrachteten PatientInnenkollektiven vergleichbar, dies verdeutlicht Graphik 2.



Graphik 2

Die Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Alters der PatientInnen. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich wird, sind die PatientInnen der Gruppe 1 im Durchschnitt ein Jahr länger seropositiv als die der Gruppe 2 und diese wiederum ein Jahr länger als die PatientInnen der Gruppe 3 mit dem HI-Virus infiziert.

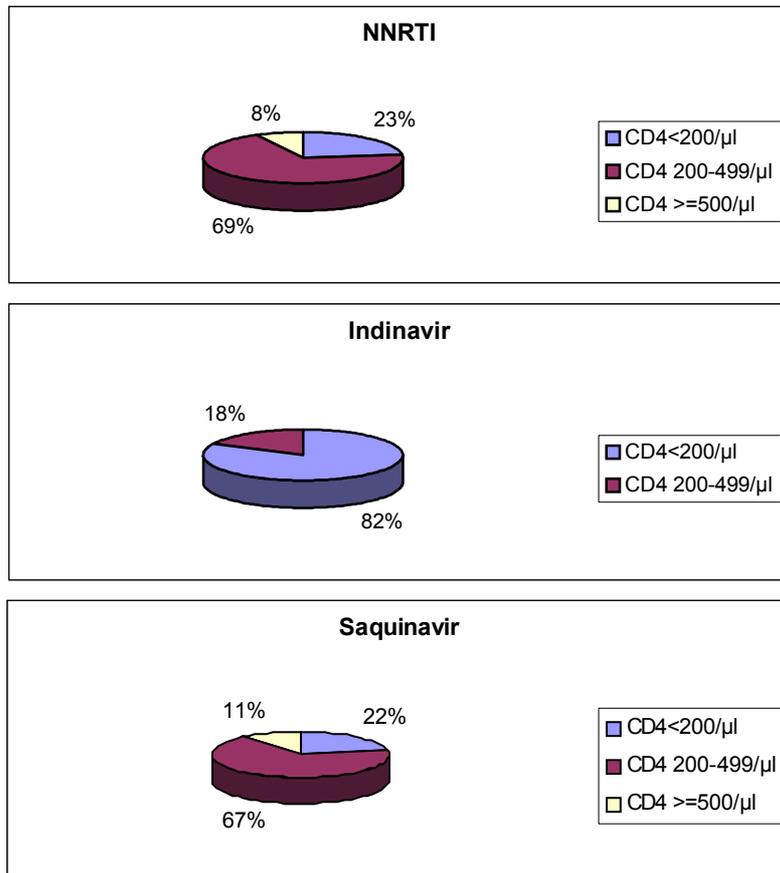
Die Dauer der Seropositivität der PatientInnen der Gruppe 2 korrelierte mit der Dauer ihrer Vortherapie ( $k=0,604$ ,  $p=0,0088$ ).

Die Dauer der antiretroviralen Behandlung bereits vor Therapiebeginn war am längsten in Gruppe 2, am kürzesten bei den PatientInnen der Gruppe 3.

Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der CDC-Stadien insofern, als daß die PatientInnen der Gruppe 1 und 2 zu einem höheren Prozentsatz AIDS-definierenden Stadien angehören als die der Gruppe 3, der prozentuale Anteil der Stadien der PatientInnen ist in Graphik 1 verdeutlicht.

Die sich aus den beiden letztgenannten Punkten ergebende Vermutung, die PatientInnen der Gruppe 3 befänden sich grundsätzlich in einem weniger weit fortgeschrittenen

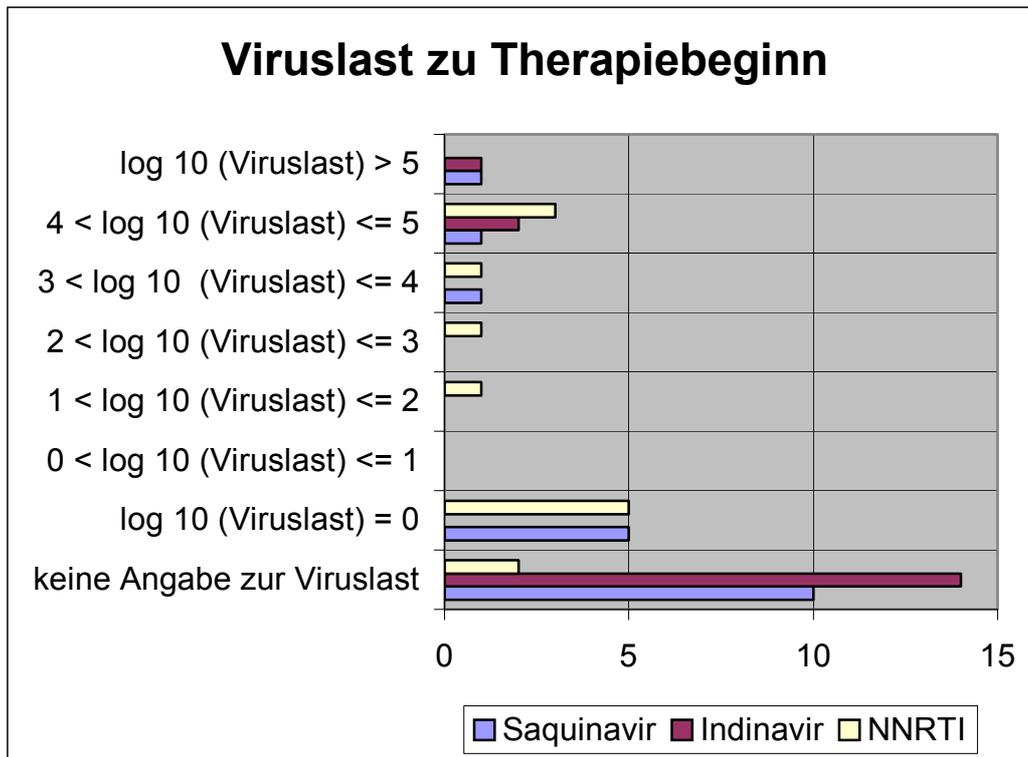
Krankheitsstadium, wird durch die Laborwerte bestätigt: Die PatientInnen der Gruppe 1 haben im Mittel einen Wert von 302 CD4-Zellen pro  $\mu\text{l}$  Blut, die der Gruppe 2 120 CD4/ $\mu\text{l}$ , die der Gruppe 3 dagegen 350 CD4-Zellen pro  $\mu\text{l}$  Blut. Wie diese Werte über das PatientInnenkollektiv verteilt sind, verdeutlicht Graphik 3.



Graphik 3

Wie aus den Graphiken deutlich wird, sind die Gruppen 1 und 3 vergleichbar hinsichtlich des Anteils an PatientInnen mit CD4-Werten über 200 Zellen/ $\mu\text{l}$ . Die PatientInnen der Gruppe 2 dagegen haben deutlich schlechtere Ausgangswerte. Die statistische Aufarbeitung der CD4-Werte der drei Gruppen mit Hilfe des Fishertests zeigt signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 ( $p=0,0041$ ) sowie zwischen den Gruppen 2 und 3 ( $p<0,0001$ ).

Graphik 4 verdeutlicht den virologischen Status der PatientInnen zu Therapiebeginn.



Graphik 4

Zu Therapiebeginn unterschied sich Gruppe 2 im Fishertest signifikant hinsichtlich des Parameters Viruslast von Gruppe 1 ( $p=0,0319$ ) sowie von Gruppe 3 ( $p=0,0213$ ).

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns sind bei einem weitaus größeren Teil der Indinavir- und der Saquinavir-Gruppe keine Werte der Viruslast verfügbar als in der NNRTI-Gruppe, da die Daten über diese PatientInnen aus Jahren stammen, in denen die Viruslast noch nicht bestimmbar war oder zumindest noch nicht zur Routinekontrolle im Rahmen einer turnusmäßigen Laborkontrolle gehörte. Dies ist 1996 Standard geworden, nachdem man die Bedeutung dieses Wertes für die Prognose erkannt hatte (*Mellors et al., 1996; O'Brian et al., 1996; Palella et al., 1998*); seither wird die Viruslast in der klinischen Praxis genutzt, um die Notwendigkeit und den Erfolg einer ART abschätzen zu können (*Williams, 1997*). Allerdings beinhaltet die Beurteilung der Viruslast in Kombination mit der Zahl der CD4+-Zellen eine höhere prädiktive Wertigkeit (*Mellors et al., 1997*).

### III.3. Datenerhebung und -auswertung

Im Rahmen der routinemäßigen Therapieüberwachung wurden die PatientInnen durch die hiesige Neuro-AIDS-Ambulanz im Dreimonatsturnus untersucht.

Problematisch war bei der Auswertung der erhobenen Daten die Tatsache, daß häufige Therapiewechsel eine Auswertung über längere Zeiträume erschwerte. Daher sind in der vorliegenden Arbeit lediglich Verläufe von sechs Monaten verglichen worden. Die häufig Kontinuität vermissen lassenden Therapiepläne der einzelnen PatientInnen können auf folgende Punkte zurückzuführen sein:

- a) Mit zunehmender Verfügbarkeit von Alternativpräparaten nimmt die Akzeptanz unangenehmer Nebenwirkungen bei den PatientInnen ab, sie drängen auf einen Therapiewechsel.
- b) Das Auftreten von Resistenzen zeigt sich erst einige Wochen nach Umstellung der Therapie dadurch, daß die neue Kombination nicht das Therapieziel der weitestgehenden Reduktion der Viruslast bewirkt. Folgerichtig werden die behandelnden ÄrztInnen die Therapie erneut umstellen.

Im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen wurden die PatientInnen einem standardisierten elektrophysiologischen Testverfahren sowie psychometrischen Tests unterzogen.

Die Messungen betreffen den posturalen Tremor der ausgestreckten Hände, schnellstmögliche, alternierende Zeigefingerbewegungen sowie schnellstmögliche, isometrische Zeigefingerextensionen. Es wurden zunächst die schnellstmöglichen, isometrischen Extensionszeiten an beiden Händen nacheinander gemessen. Im Anschluß erfolgten die Tremorableitung und die Messung der schnellstmöglichen, alternierenden Zeigefingerbewegung an der rechten, danach an der linken Hand.

Zur Auswertung herangezogen wurden in dieser Arbeit neben immunologischen Parametern nur die Kontraktionszeiten der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionen, da für diese in vorangegangenen Studien die größte prädiktive Aussagekraft auch hinsichtlich der therapeutischen Effektivität antiretroviraler Substanzen gezeigt worden ist (*Arendt et al., 1994*).

### III.3.1. Schnellstmögliche, isometrische Zeigefingerextensionen

Zur Ableitung der schnellstmöglichen Zeigefingerextensionen sollten die PatientInnen ihren Zeigefinger bis zum Fingermittelgelenk in einem Plastikring positionieren. Die restlichen Finger der Hand sollten möglichst entspannt ausgestreckt werden. Der Innendurchmesser des Ringes wurde vom Untersuchenden dem Zeigefingerumfang der PatientInnen straff angepaßt. Zur Ableitung der Fingerextensionen erfolgte eine Verbindung des Ringes mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer.

Die PatientInnen wurden instruiert, daß sie während der halbminütigen Untersuchung in unregelmäßigen Abständen jeweils 50ms dauernde Töne über Kopfhörer wahrnehmen würden. Sie sollten auf jeden Ton mit einer schnellstmöglichen Extension des im Ring befindlichen Zeigefingers reagieren und wurden auf die Schnelligkeit als wesentlichen Faktor hingewiesen. Das hieraus resultierende Kraftsignal wurde aufgezeichnet. An jeder Hand wurden 15 Kontraktionskurven abgeleitet. Hierbei konnten die PatientInnen die Amplitude der Extensionskraft frei variieren.

Die Analyse der Kontraktionskurven wurde anschließend „offline“ durchgeführt. Bestimmt wurde für jede Kontraktion einzeln die Zeit zwischen Signalton und Beginn der Kontraktion (Reaktionszeit), sowie zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion (Kontraktionszeit=CT). Als Normwert der Kontraktionszeit für die rechte Hand gilt 155,4 msek, für die linke Hand 163,8 msek., dies ergibt sich als Summe des Mittelwertes und der zweifachen Standardabweichung. Abbildung 2 zeigt unauffällige Kontraktionskurven einer HIV-positiven Versuchsperson.

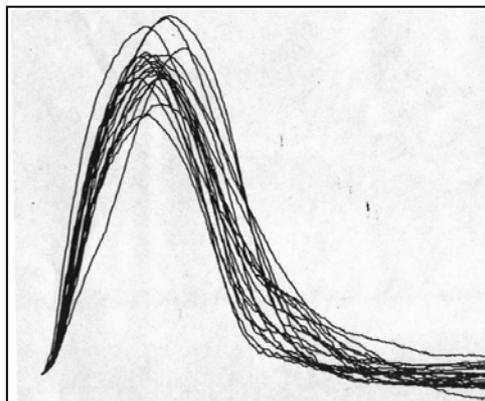


Abbildung 2

### **III.4. Angewandte Statistikverfahren**

Der Vergleich der Ausgangswerte für Kontraktionszeit, CD4-Zellen und Viruslast der NNRTI-, der Indinavir- und der Saquinavir-Gruppe mit den Verlaufswerten innerhalb der drei Gruppen erfolgte durch den t-Test für verbundene Stichproben, der Vergleich zwischen den Gruppen zu entsprechenden Zeitpunkten des Beobachtungszeitraumes erfolgte durch den Fisher-Test für unverbundene Stichproben.

Die Beurteilung der individuellen Verläufe der CT-Werte, der CD4-Zellzahlen sowie der Viruslast innerhalb der drei PatientInnengruppen erfolgte mit Hilfe des Vorzeichentests.

Zur statistischen Auswertung wurden nur solche PatientInnendaten verwendet, bei denen Untersuchungsergebnisse vorlagen, die den oben erwähnten Voraussetzungen für Startpunkt, und 6-Monatswert entsprachen. Als Intervallgrenze für den 6-Monatswert wurde der Bereich zwischen 4 und 8 Monaten gewählt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm Statview 4.5 durchgeführt.

Graphiken und tabellarische Aufarbeitungen erfolgten mit dem Programm Excel 97, zur Erstellung der Abbildungen wurde das Programm i Photo Plus 4 verwendet.

## IV. Ergebnisse

### IV.1. Vergleich NNRTI-, Indinavir- und Saquinavir-Gruppe

#### IV.1.1. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen

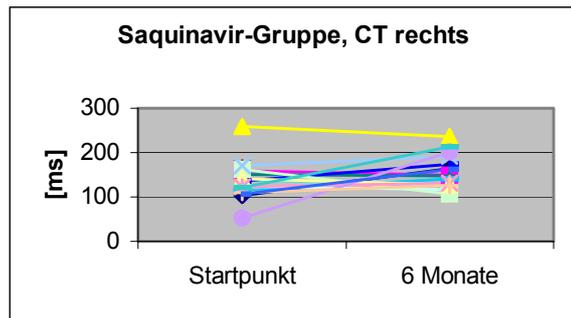
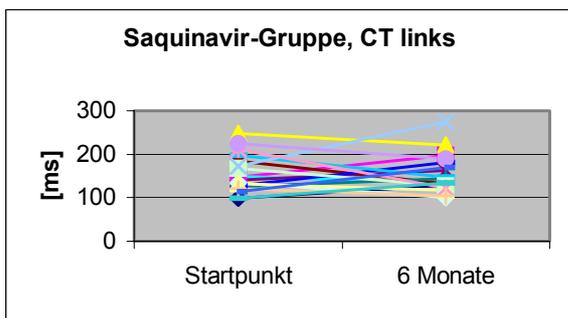
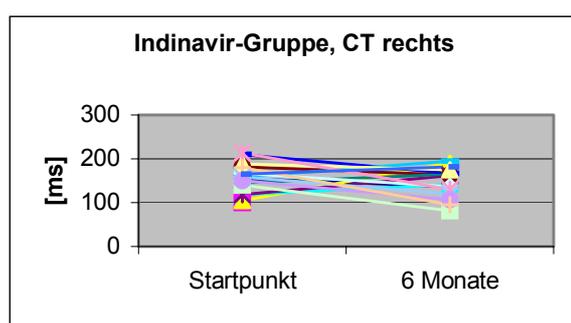
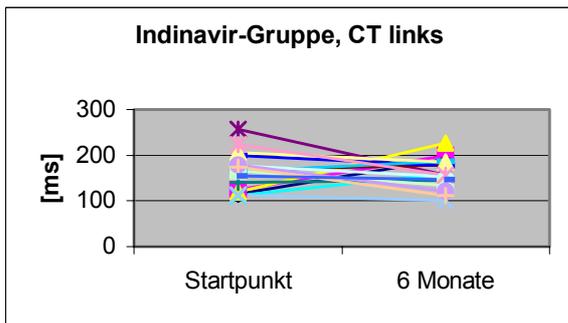
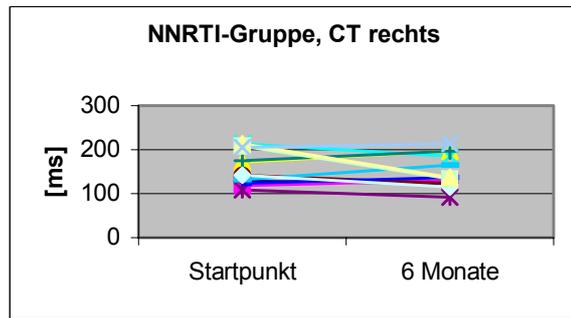
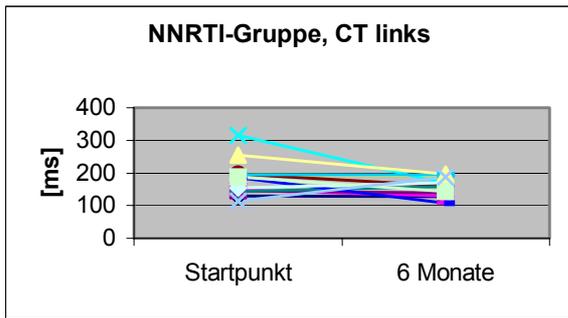
Tabelle 5 zeigt die mittleren Kontraktionszeiten bei den schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionen der PatientInnengruppen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

*Tabelle 5*

	Startpunkt: CT [ms]		6 Monate: CT [ms]		p=
	Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.	
<b>rechts</b>					
NNRTI	160,08	39,25	149,80	37,46	0,3129
Indinavir	155,81	33,41	146,69	33,94	0,3043
Saquinavir	137,54	42,91	157,48	36,28	0,1030
<b>links</b>					
NNRTI	181,85	54,61	159,88	28,78	0,1632
Indinavir	164,21	41,54	160,54	33,20	0,7914
Saquinavir	155,13	43,23	155,06	43,22	0,9955

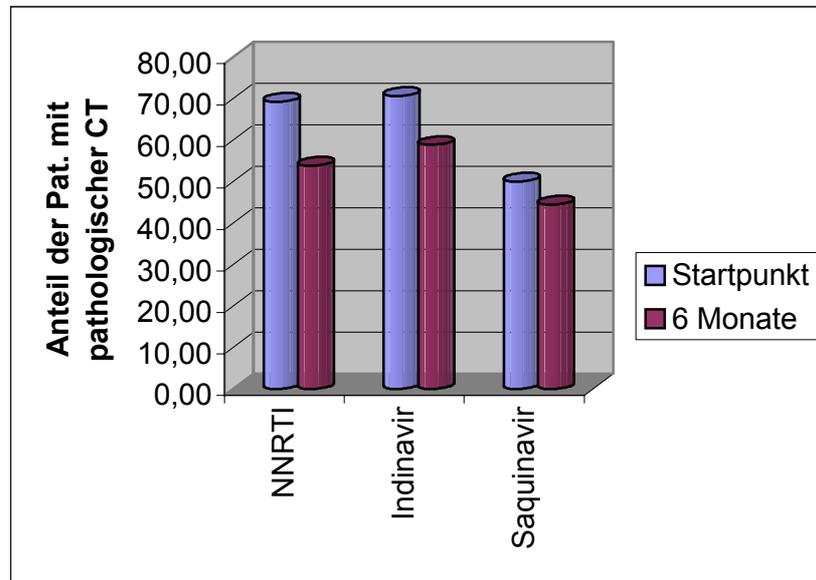
*Aufgeführte p-Werte wurden im t-Test für verbundene Stichproben ermittelt.*

Wie sich die Kontraktionszeiten der einzelnen PatientInnen während des Beobachtungszeitraumes verhielten, verdeutlicht Graphik 5.



Graphik 5

Graphik 6 verdeutlicht, daß der prozentuale Anteil derjenigen PatientInnen, die entweder rechts oder links pathologische Kontraktionszeiten aufwiesen, zu Therapiebeginn in Gruppe 3 deutlich geringer war als in den Gruppen 1 und 2. In allen drei Gruppen jedoch reduzierte sich dieser Anteil im Verlauf der 6 Monate Therapie.



Graphik 6

Bei der Aufarbeitung der Daten mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben ergaben sich jedoch für keine der drei Gruppen statistisch signifikante Veränderungen der Kontraktionszeiten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes. Auch der Vergleich zwischen den Gruppen zu entsprechenden Untersuchungszeitpunkten im Fishertest für unverbundene Stichproben ergab keine signifikanten Unterschiede. Es war also weder für die NNRTI noch für die Protease-Inhibitoren Indinavir und Saquinavir ein Therapieeffekt bezüglich der Kontraktionszeiten nachweisbar.

Genauere Daten lieferte die Betrachtung der intraindividuellen Entwicklung der Kontraktionszeiten über den Beobachtungszeitraum in Tabelle 6, hierzu wurde jeweils der Wert für die Kontraktionszeit der Kontrolluntersuchung vom Wert des Startpunktes der Untersuchung subtrahiert:

Tabelle 6

		CT(t=6 Monate)<CT(t=0)	CT(t=6 Monate)>CT(t=0)
		[n=]	[n=]
rechts	<b>NNRTI</b> n=13, $p>0,9999$	7 = 53,85%	6
	<b>Indinavir</b> n=16, $p=0,4545$	10 = 62,50%	6
	<b>Saquinavir</b> n=16, $p=0,8036$	7 = 43,75%	9
links	<b>NNRTI</b> n=13, $p=0,0923$	10 = 76,92%	3
	<b>Indinavir</b> n=17, $p>0,9999$	8 = 47,06%	9
	<b>Saquinavir</b> n=18, $p=0,8145$	10 = 55,56	8

Aufgeführte p-Werte wurden im Vorzeichentest ermittelt.

Bei der statistischen Aufarbeitung der Differenzen mit Hilfe des Vorzeichentestes ließ sich für keine der drei Gruppen eine signifikante Änderung zeigen, wie aus den in Tabelle 6 aufgenommenen p-Werten ersichtlich wird.

#### IV.1.2. CD4-Zellen

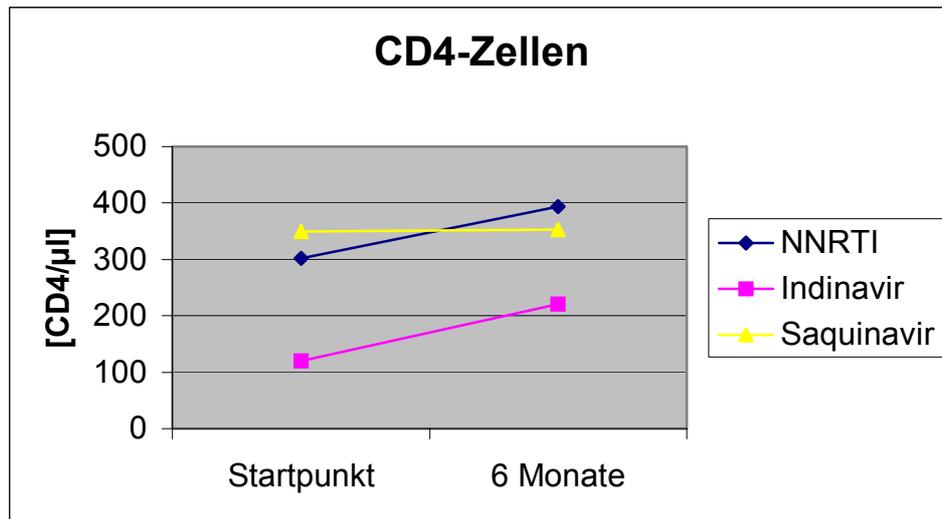
Der Verlauf der CD4-Zellen der PatientInnen der beiden Gruppen ist in Graphik 6 illustriert, die zugehörigen Zahlenwerte finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 7

			Startpunkt	6 Monate
<b>NNRTI</b>	CD4/ $\mu$ l	Mittelwert	302	394
		Standardabweichung	147	151
		<i>p-Wert</i>		<b>0,0054</b>
<b>Indinavir</b>	CD4/ $\mu$ l	Mittelwert	120	220
		Standardabweichung	126	187
		<i>p-Wert</i>		<b>0,0864</b>
<b>Saquinavir</b>	CD4/ $\mu$ l	Mittelwert	350	353
		Standardabweichung	179	193
		<i>p-Wert</i>		<b>0,8903</b>

Aufgeführte p-Werte wurden im t-Test für verbundene Stichproben ermittelt

Der Vergleich der Werte zwischen den Gruppen ergibt einen deutlichen Anstieg der mittleren CD4-Zellzahlen der PatientInnen der Gruppen 1 und 2; in Gruppe 3 dagegen ist kein nennenswerter Anstieg zu verzeichnen, allerdings war dies auch die Gruppe mit dem höchsten Ausgangswert. Den nahezu parallelen Anstieg der Mittelwerte der Gruppen 1 und 2 verdeutlicht Graphik 7.



Graphik 7

Allerdings ließ sich im t-Test für verbundene Stichproben lediglich für die NNRTI-Gruppe ein signifikanter Anstieg der CD4-Zellzahlen zeigen ( $p=0,0054$ ). Der bei bloßer Betrachtung der Mittelwerte ebenso erscheinende Anstieg bei der Indinavir-Gruppe erwies sich statistisch als nicht signifikant ( $p=0,864$ ).

Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen erwiesen sich im Fisher-Test sowohl zum Startpunkt unserer Untersuchung als auch nach 6 Monaten Therapie als signifikant.

Die Veränderungen der CD4-Zellzahlen wurden analog dem Vorgehen bei den Kontraktionszeiten hinsichtlich der intraindividuellen Veränderungen im Therapieverlauf untersucht: Hierzu wurden die nach 6 Monaten ermittelten CD4-Zellzahlen der einzelnen PatientInnen wiederum vom individuellen Ausgangswert subtrahiert.

Tabelle 8 zeigt den Anteil der PatientInnen, deren CD4-Zellzahl zu den jeweiligen Untersuchungsdaten eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert darstellte:

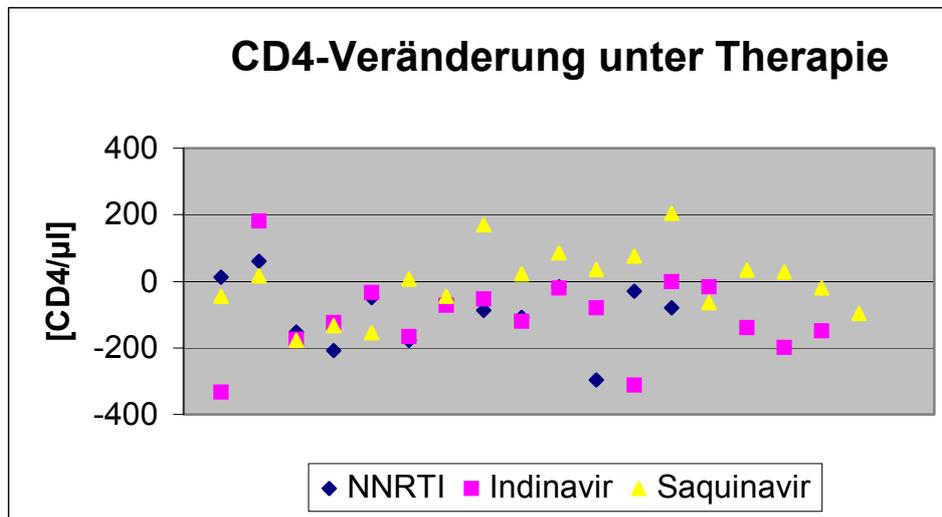
Tabelle 8

	Anteil der PatientInnen, deren CD4(t=6 Monate)>CD4(t=0) [n=]
NNRTI n=13	11 = 84,62 % <b>p=0,0255</b>
Indinavir n=17	16 = 94,12 % <b>p= 0,0003</b>
Saquinavir n=18	8 = 44,44 % <b>p= 0,8145</b>

Aufgeführte p-Werte wurden im Vorzeichentest ermittelt.

Aus den Tabellen 7 und 8 wird deutlich, daß innerhalb der Gruppen 1 und 2 deutlich mehr PatientInnen eine Verbesserung hinsichtlich dieses immunologischen Parameters erfuhren als eine Verschlechterung. In Gruppe 3, die im Mittel die höchsten Ausgangswerte bei den CD4-Zellzahlen hatte, war ein solcher Therapieeffekt bezüglich der CD4-Zellzahlen nicht zu beobachten, im Gegenteil verschlechterten sich mehr PatientInnen als sich verbesserten. Dies erwies sich allerdings im Vorzeichentest mit  $p=0,8145$  als statistisch nicht signifikant.

Wie die Veränderungen der CD4-Werte im Einzelfall über die PatientInnenkollektive verteilt sind, veranschaulicht Graphik 8.



Graphik 8

Nachdem also die Betrachtung des motorischen Parameters der Kontraktionszeit für keine der drei PatientInnengruppen einen Therapieeffekt nachweisen konnte, ist für NNRTI und Indinavir bezüglich der immunologischen Parameters der CD4-Zellzahl ein positiver Therapieeffekt nachweisbar.

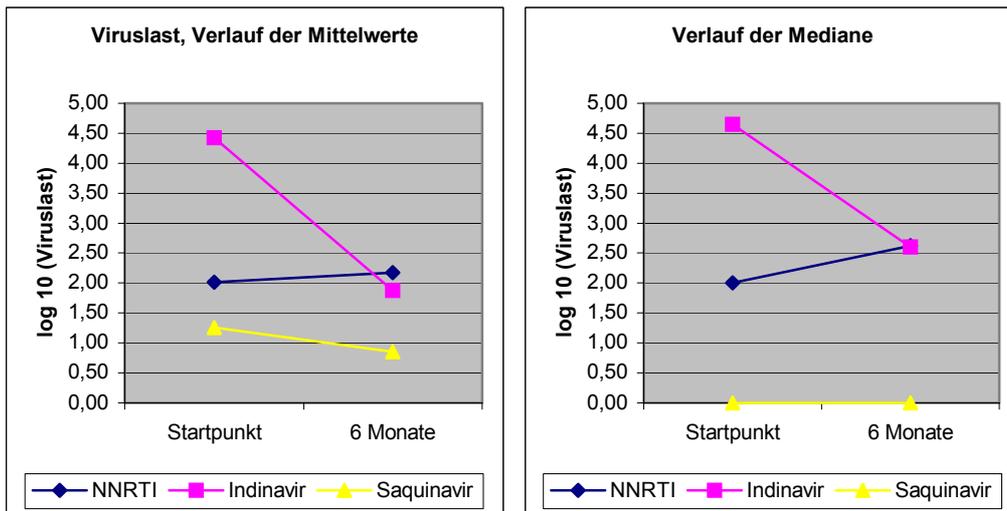
### IV.1.3. Viruslast

Um die Werte zur Viruslast im inter- sowie intraindividuellen Vergleich beurteilen zu können, wurden die Werte in logarithmischer Form bearbeitet. Bei den Untersuchungsergebnissen, die eine Virusreplikation unterhalb der Nachweisgrenze des jeweiligen Tests ergaben, wurde eine Viruslast von 1 Kopie/ml angenommen, so daß der dekadische Logarithmus bei 0 lag. Tabelle 9 schildert den Verlauf der mittleren Viruslast.

*Tabelle 9*

	Startpunkt			6 Monate		
	log <sub>10</sub> (Viruslast)					
	Median	Mittelwert		Median	Mittelwert	
NNRTI	2,0	2,02	n=11	2,63	2,18	n=12
Indinavir	4,65	4,42	n=4	1,84	1,88	n=13
Saquinavir	0	1,26	n=8	0	0,85	n=15

Da die gemitteltem Werte nur begrenzte Aussagekraft haben können, sei erwähnt, daß in der NNRTI-Gruppe sowohl zum Startpunkt als auch zum Zeitpunkt 6 Monate 5 von 13 PatientInnen keine nachweisbare Virusreplikation aufwiesen, in der Indinavir-Gruppe waren dies 0 bzw. 6 von 17 PatientInnen, in der Saquinavir-Gruppe 5 bzw. 11 von 18 PatientInnen. Zu bemerken ist allerdings der vor allem in der Indinavir- und der Saquinavir-Gruppe hohe Anteil fehlender Angaben dieses Parameters zum Startpunkt. Graphik 9 zeigt die deutliche Senkung der Viruslast bei den PatientInnen der Indinavir-Gruppe, in den beiden anderen Gruppen erscheinen die Veränderungen nicht so deutlich.

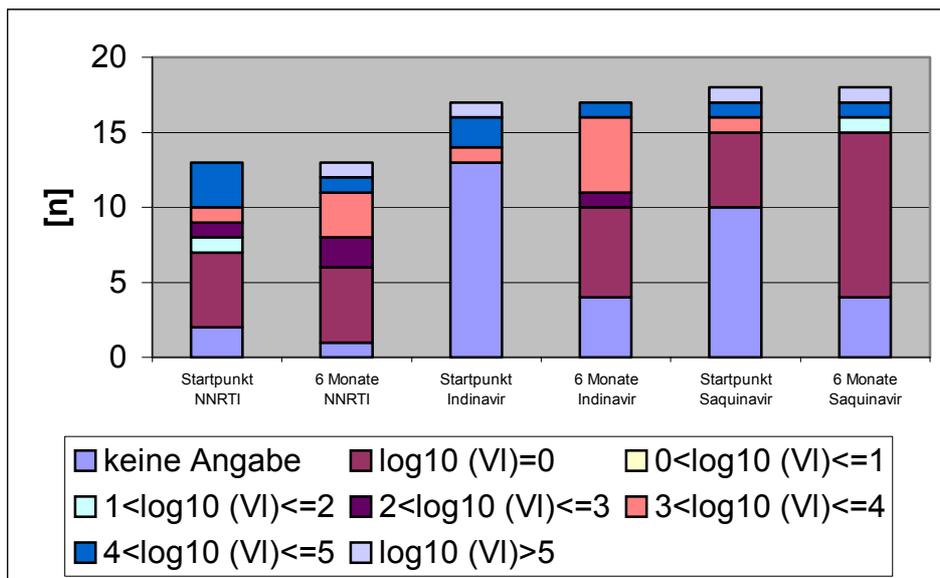


Graphik 9

Tabelle 10 und Graphik 10 verdeutlichen, wie diese Werte über die PatientInnenkollektive der drei Gruppen verteilt sind.

Tabelle 10

	NNRTI		Indinavir		Saquinavir	
	Startpunkt	6 Monate	Startpunkt	6 Monate	Startpunkt	6 Monate
keine Angabe	2	1	13	4	10	4
$\log_{10} (VI)=0$	5	5	0	6	5	11
$0 < \log_{10} (VI) \leq 1$	0	0	0	0	0	0
$1 < \log_{10} (VI) \leq 2$	1	0	0	0	0	1
$2 < \log_{10} (VI) \leq 3$	1	2	0	1	0	0
$3 < \log_{10} (VI) \leq 4$	1	3	1	5	1	0
$4 < \log_{10} (VI) \leq 5$	3	1	2	1	1	1
$\log_{10} (VI) > 5$	0	1	1	0	1	1



Graphik 10

Die Auswertung der Daten mit Hilfe des t-Testes für verbundene Stichproben konnte mit p-Werten von 0,7616 (NNRTI), 0,1319 (Indinavir) und 0,1104 (Saquinavir) für keine der drei PatientInnengruppen eine signifikante Veränderung der Viruslast zeigen.

Zum Startpunkt konnte zwischen der NNRTI- und der Indinavir-Gruppe ( $p=0,0319$ ) sowie zwischen der NNRTI- und der Saquinavir-Gruppe ( $p=0,0213$ ) im Fishertest ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der nach Median und Mittelwert scheinende Unterschied zwischen der Indinavir- und der Saquinavir-Gruppe erwies sich statistisch als nicht signifikant ( $p=0,7146$ ). Nach 6 Monaten Therapie unterschied sich die NNRTI-Gruppe nicht mehr signifikant von der Indinavir- ( $p=0,7035$ ) und der Saquinavir-Gruppe ( $p=0,0768$ ).

Analog zum Vorgehen bei den Daten zur CD4-Zahl und zur Kontraktionszeit wurde eine intraindividuelle Auswertung der Viruslast vorgenommen. Hierzu wurde jeweils der Logarithmus des Ausgangswertes von dem des Verlaufswert subtrahiert.

Aufgrund der Unvollständigkeit der Angaben zu diesem virologischen Parameter sowohl zum Startpunkt als auch nach 6 Monaten ist die Aussagekraft der Ergebnisse allerdings erheblich eingeschränkt. Die Ergebnisse dieser Betrachtung liefert Tabelle 11.

*Tabelle 11*

	Senkung der Viruslast	Anstieg der Viruslast	Konstanz der Viruslast
	n=	n=	n=
NNRTI (n=10)	2 ( $p=0,4531$ )	5	3
Indinavir (n=3)	0 ( $p=0,2500$ )	3	0
Saquinavir (n=6)	0 ( $p=0,2500$ )	3	3

*Aufgeführte p-Werte wurden im Vorzeichentest ermittelt.*

Zu keinem Zeitpunkt ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Logarithmus der Viruslast und der Anzahl der CD4-Zellen/ $\mu$ l Blut innerhalb der Gruppen feststellen.

#### **IV.2. Vergleich innerhalb der NNRTI-Gruppe : PI-vorbehandelt und –naiv**

Da uns interessant schien, ob Unterschiede innerhalb der NNRTI-Gruppe zwischen den PatientInnen (n=7), die noch PI-naiv waren (-PI) und denen (n=6), bei denen bereits ein Therapieversuch mit einem PI erfolgt war (+PI), sind diese beiden Untergruppen getrennt untersucht worden:

Die schon mit Protease-Inhibitor vorbehandelten PatientInnen waren im Schnitt seit 2789 Tagen seropositiv (Standardabweichung 1081 Tage), und seit 1143 Tagen (Standardabweichung 795 Tage) unter antiretroviraler Therapie; die Infektion der Protease-Inhibitor unerfahrenen PatientInnen lag im Mittel 1661 Tage zurück (Standardabweichung 1549 Tage), die Dauer ihrer Vortherapie betrug 598 Tage (Standardabweichung 518Tage), dieser deutlich längere Verlauf in der PI-vorbehandelten Gruppe erwies sich im t-Test für unverbundene Stichproben allerdings mit p-Werten von 0,1512 für die Infektionsdauer und 0,1789 für die Dauer der Vortherapie als nicht signifikant.

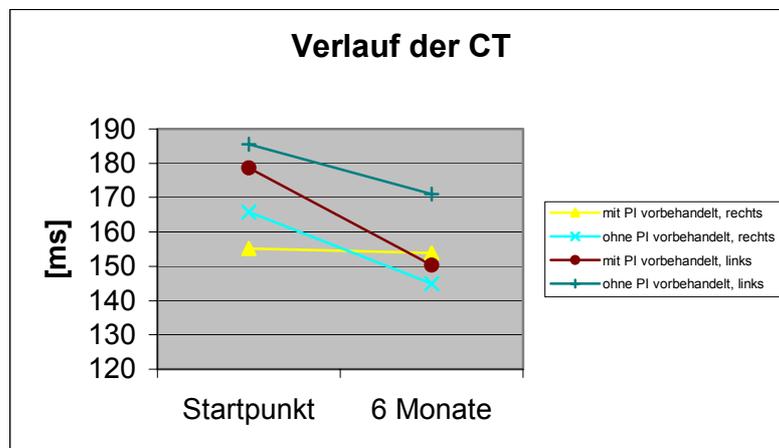
## IV.2.1. Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen

Die Entwicklung der Kontraktionszeiten unter Therapie sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12

	Rechts				Links			
	Mittelwert		St.abw.		Mittelwert		St.abw.	
	+ PI	- PI	+ PI	- PI	+ PI	- PI	+ PI	- PI
Startpunkt	155,16	165,82	42,56	38,07	178,63	185,60	66,7	42,27
6 Monate	153,90	145,01	44,61	30,46	150,30	171,06	26,62	29,31

Der Verlauf der mittleren Kontraktionszeiten findet sich in Graphik 11



Graphik 11

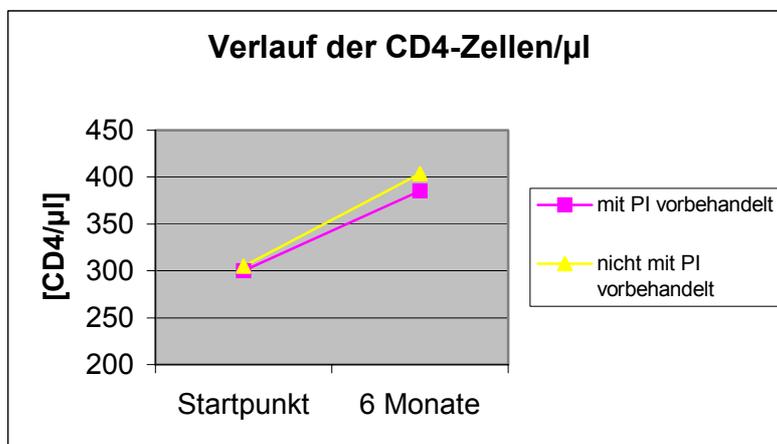
Auffällig bei den Werten beider Gruppen ist, daß die Ausgangswerte der noch nicht mit einem Protease-Inhibitor vorbehandelten PatientInnen sowohl rechts als auch links im pathologischen Bereich liegen. Die statistische Aufarbeitung der Verläufe mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben ergab jedoch weder für die vortherapierten noch für die PI-naiven PatientInnen signifikante Unterschiede zwischen dem Startpunkt und der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten ( $p=0,8723$  bzw.  $0,3322$  für rechts;  $p=0,3251$  bzw.  $0,2709$  für links). Auch die intraindividuellen Unterschiede der Kontraktionszeiten zeigten weder in der vortherapierten, noch in der PI-naiven Gruppe signifikante Veränderungen im Vorzeichentest.

## IV.2.2. CD4-Zellen

Die Mittelwerte für die CD4-Zellen der beiden Untergruppen werden aus Tabelle 13 ersichtlich und sind in Graphik 12 dargestellt.

Tabelle 13

	Mittelwert [CD4/ $\mu$ l]		Standardabweichung [CD4/ $\mu$ l]	
	+ PI	- PI	+ PI	- PI
Startpunkt	300	305	114	191
6 Monate	385	404	119	195



Graphik 12

Beide Gruppen hatten im Mittel fast identische Ausgangswerte. Während sich der Anstieg der CD4-Zellzahlen in der Gruppe der mit Protease-Inhibitor vorbehandelten Gruppe mit  $p=0,0439$  im t-Test für verbundene Stichproben als statistisch signifikant erwies, ließ sich für die Protease-Inhibitor-naiven PatientInnen mit  $p=0,0891$  keine signifikante Besserung dieses Parameters zeigen.

### IV.2.3. Viruslast

Die Mittelwerte des dekadischen Logarithmus der Viruslast sind in Tabelle 14 aufgetragen.

*Tabelle 14*

	Mittelwerte		Standardabweichung	
	+PI	-PI	+PI	-PI
Startpunkt	1,38	3,14	1,94	
6 Monate	1,71	2,64	2,07	2,15

Es wird deutlich, daß die PatientInnen, die noch nicht mit einem Protease-Inhibitor vortherapiert worden sind, im Mittel eine höhere Viruslast zu Beginn der Therapie aufwiesen. Diese unterschiedliche Ausgangslage erwies sich in der statistischen Auswertung durch den Fishertest allerdings nicht als signifikant ( $p=0,1884$ ). Im Mittel ließ sich die Viruslast in der vortherapierten Gruppe nicht senken, sondern zeigte sogar einen leichten Anstieg, in der PI-naiven Gruppe zeigte sich eine Senkung der mittleren Viruslast. Diese Veränderungen erwiesen sich jedoch im t-Test für verbundene Stichproben nicht als statistisch signifikant. Auch die Betrachtung der intraindividuellen Entwicklung durch Ermittlung der individuellen Differenzwerte und statistische Aufarbeitung im Vorzeichentest konnte in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Senkung der Viruslast zeigen.

## V. Diskussion

### V.1. Vergleich NNRTI-, Indinavir- und Saquinavir-Gruppe

#### V.1.1. CD4-Zellen

Die eigentlichen primären Endgrößen von Studien zur ART bei HIV-Infizierten sind Sterblichkeit und Mortalität, in therapeutischen Studien werden im allgemeinen aber Surrogatmarker als Indikator für biologische Aktivität herangezogen (*Vella et al., 1997; Jarvis und Faults, 1998*). Nachdem in den USA diese Akzeptanz schon seit längerer Zeit besteht, sind Surrogatmarker als Parameter klinischer Studien nunmehr auch in Europa anerkannt (*Vella, 1998*).

So reflektiert die CD4-Zahl die Schädigung des Immunsystems und hat Aussagewert bezüglich des Risikos opportunistischer Infektionen (*Rachlis et al., 1998*). Auch in unserer Untersuchung wurde der Entwicklung der CD4-Zahlen im peripheren Blut der PatientInnen besondere Beachtung beigemessen, zumal für diesen Parameter vollständigere Daten vorlagen als zum virologischen Parameter „Viruslast im Plasma“.

Neben der Senkung der Viruslast im Plasma unter die Nachweisgrenze wird ein dazu gegenläufiger Anstieg der CD4-Zellzahl für die Beurteilung der Effektivität einer antiretroviralen Kombination herangezogen, wobei die CD4-Zahl langsamer als die Viruslast auf eine effektive ART anspricht (*Henry et al., 1997*).

In unserer Untersuchung lagen die Werte der NNRTI-PatientInnen 6 Monate nach Therapiebeginn um durchschnittlich 92 Zellen/ $\mu$ l, die der Saquinavir-PatientInnen um durchschnittlich 3 Zellen/ $\mu$ l und die der Indinavir-PatientInnen bei deutlich geringeren Ausgangswerten um 100 Zellen/ $\mu$ l höher als zu Therapiebeginn.

Es konnte jedoch nur für die NNRTI-Gruppe nach 6-monatiger Therapiedauer ein signifikanter Anstieg der CD4-Mittelwerte gezeigt werden. Dies entspricht den Ergebnissen früherer Studien (*Pakker et al., 1998*). Innerhalb der beiden mit Protease-Inhibitoren behandelten Gruppen unserer Untersuchung konnte kein signifikanter Anstieg der mittleren CD4-Zahl gezeigt werden, der nach Ergebnissen anderer Studien zu erwarten gewesen wäre (*Autran et al., 1997; Hogg et al., 1998; Vella, 1998*). Die intraindividuelle Auswertung wies

neben der NNRTI-Gruppe auch in der Indinavir-Gruppe eine signifikante Erhöhung der CD4-Werte nach, nicht aber für die mit Saquinavir behandelten PatientInnen der Gruppe 3. Bei der Bewertung der Veränderungen der beiden Protease-Inhibitor-Gruppen gilt es einerseits zu berücksichtigen, daß für Saquinavir auch in anderen Studien schlechtere Therapieergebnisse berichtet worden sind als für andere Vertreter dieser Substanzgruppe (*Ledergerber et al., 1998; Wit et al., 1999*), andererseits kann die fehlende Signifikanz der Veränderung in der Saquinavir-Gruppe auch auf die schon zu Therapiebeginn deutlich höheren Werte zurückzuführen sein.

Das Idealziel einer effektiven antiretroviralen Therapie sollte die Normalisierung aller quantitativen und qualitativen Aspekte des Immunsystems, inklusive der Cyto- und Chemokine und des T-Zell-Repertoires sein (*Pakker et al., 1998*). Bei der Wertung der Erhöhung der CD4-Zahlen als Parameter der Wirkung auf das Immunsystem muß jedoch berücksichtigt werden, daß es sich um rein quantitative Werte handelt. Das Immunsystem erfährt durch HAART zwar eine Restitution, die Erhöhung der CD4-Werte aber ist vor allem das Resultat einer massiven Erhöhung der „memory cells“, weniger der nativen CD4-Zellen; die Funktion des neu entstandenen CD4-Zellpools ist also nicht unbedingt anhand der alleinigen Zellzahl vergleichbar (*Henry et al., 1997; Pakker et al., 1998; Stuart et al., 1998*). Dies wird auch in unserer Untersuchung in der fehlenden Korrelation zwischen der virologischen Antwort und den Auswirkungen auf das Immunsystem in Form der CD4-Zellzahlen deutlich.

Andererseits steigen die CD4-Zahlen auch bei PatientInnen, die keine Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze erreichen konnten und die Erhöhung der CD4-Zahl ist zum Teil von längerer Dauer als der virologische Erfolg der Therapie (*Stewart, 1998*).

Eine Möglichkeit, zu aussagekräftigeren Ergebnissen über die Restitution des Immunsystems zu gelangen, wird in der Messung nicht nur der Totalzahl der CD4-Zellen, sondern auch der Subtypen gesehen (*Pakker et al., 1998*).

## V.1.2. Viruslast

Die Replikationsaktivität des HI-Virus scheint die treibende Kraft der Krankheitsprogression zu sein (*De Clercq, 1998*), so daß die Viruslast gemessen als Anzahl der RNS-Kopien pro ml Blut der beste, zur Zeit verfügbare Surrogatmarker ist, der prädiktiv für die Krankheitsprogression ist (*Angarano und Monno, 1998*). In therapeutischer Hinsicht spiegelt er die klinische Aktivität eines Regimes wider (*Hughes et al., 1997; Angarano und Monno, 1998; Gurtman et al., 1998*). Die Viruslast wird seit 1996 zur Beurteilung der Effektivität antiretroviraler Therapien herangezogen und findet in klinischen Studien heute mehr Verwendung als Marker der Effektivität eines Regimes als klinische Endgrößen (*Maenza und Flexner, 1998*).

Obwohl sowohl für unbehandelte als auch für PatientInnen unter antiretroviraler Therapie die Kontrolle dieses Parameters in 3 bis 4-Monatsabständen empfohlen wird (*Gurtman et al., 1998*), lagen bei unserer Untersuchung nicht bei allen PatientInnen Werte zu allen Verlaufspunkten der Untersuchung vor. Dies wird in der geringen Anzahl verfügbarer Werte deutlich.

Die Auswertung der intraindividuellen Verläufe wurde dadurch erschwert, daß bei einer Vielzahl von PatientInnen keine Ausgangswerte ermittelt werden konnten, wodurch eine Beurteilung des Therapieerfolgs lediglich an den Verlaufswerten möglich war, nicht jedoch anhand der rechnerischen Differenz zwischen dem Logarithmus des Ausgangswertes und dem des Verlaufswertes.

Einheitliches und anerkanntes Therapieziel in der Behandlung der HIV-Infektion ist heute die maximale Senkung der Viruslast unter die Nachweisbarkeitsgrenze des sensitivsten verfügbaren Tests für eine möglichst lange Zeit (*Gurtman et al., 1998; Montaner et al., 1999; Vandamme et al., 1999*). Die Nachweisgrenze des zur Zeit sensitivsten Tests (Roche®) liegt bei 20 Kopien/ml. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Tripel-Therapie zu deutlicherer Senkung der Werte führt als Monotherapien oder Zweierkombinationen (*Hogg et al., 1998; Rachlis et al., 1998*). Aufgrund der Dynamik der Virusreplikation sollte die maximale Senkung der Viruslast innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn resp. Umstellung erfolgen (*Arastèh et al., 1997; Henry et al., 1997; Maenza und Flexner, 1998; Stuart et al., 1998*). Diese erste Phase der virologischen Response entspricht der Elimination des Virus aus dem Plasma und aus produktiv infizierten CD4-Lymphocyten (*Shafer und Vuitton, 1998*). Im weiteren Verlauf fällt die Viruslast langsamer über Monate ab, dies

entspricht der Elimination des Virus aus latent infizierten und ruhenden CD4-Zellen, Gewebsmakrophagen und anderen langlebigen infizierten Zellen (*Shafer und Vuitton, 1998*). In dieser zweiten Phase der virologischen Therapieantwort soll dann die Virusreplikation unter die Nachweisbarkeitsgrenze sensitivster Tests gesenkt werden, um einen optimalen Therapieerfolg auch auf längere Sicht erwarten zu können (*MMWR, 1998*). Da die kurzfristig erreichte Senkung der Viruslast prädiktiven Wert für die Dauer des Therapieerfolgs haben soll (*Raboud et al., 1998*), ist die Bestimmung der Viruslast etwa vier Wochen nach Therapiebeginn wünschenswert, um den erwarteten Therapieeffekt zu kontrollieren und eine eventuell bestehende Resistenz zu ermitteln (*Arastèh et al., 1997; Mueller et al., 1998; Postic et al., 1998; Montaner et al., 1999*). Bei den Zahlenwerten, um die die Viruslast in definierten zeitlichen Abständen nach Therapiebeginn gesenkt sein soll, um einen dauerhaften Therapieeffekt zu gewährleisten, gibt es keine übereinstimmende Meinung. Nach *Montaner et al., 1998* zeigt sich die Dauerhaftigkeit eines antiretroviralen Effektes erst nach 12 wöchiger Therapie. Zu diesem Zeitpunkt sollen Unterschiede zwischen zwar wirksamen, aber nicht auf Dauer wirkenden Therapieformen und hochwirksamen und somit dauerhaft Erfolg versprechenden Therapieregimen deutlich werden.

Obwohl in der Indinavir- sowie in der Saquinavir-Gruppe unserer Untersuchung nach 6 Monaten Therapie deutlich mehr PatientInnen keine nachweisbare Virusreplikation im Plasma aufwiesen als zu Beginn der Untersuchung, ließ sich für keine der drei Gruppen eine statistisch signifikante Senkung der Viruslast zeigen.

Eine Senkung der Viruslast im Plasma unter die Nachweisbarkeitsgrenze wäre laut anderen Studien für die PatientInnen aller drei Gruppen zu erwarten gewesen (*Katzenstein, 1997; Bellman, 1998; De Clercq, 1998; Hogg et al., 1998; Montaner et al., 1998; Vella, 1998; Floridia et al., 1999*). Dennoch waren unsere Ergebnisse angesichts der Tatsache, daß sie sich auf ein vortherapiertes PatientInnenkollektiv erstreckten, nicht überraschend. Das Maximalziel der Suppression der Virusreplikation unter die Nachweisgrenze ist mit höherer Wahrscheinlichkeit bei therapienaiven PatientInnen (*Hammer et al., 1997; Rachlis et al., 1998*) und geringerer Viruslast zu Therapiebeginn (*Hogg et al., 1998*) zu erreichen. Im Vergleich mit einer Dreierkombination aus NRTIs und Protease-Inhibitor scheint die Senkung unter die Nachweisgrenze bei PatientInnen mit hoher Ausgangsviruslast zudem durch eine NNRTI beinhaltende Dreierkombination weniger wahrscheinlich zu sein (*Floridia et al., 1999*).

Unsere PatientInnen waren bis auf wenige Ausnahmen mit verschiedenen antiretroviralen Substanzen vortherapiert. Zu den beiden Protease-Inhibitor-Gruppen lagen zudem zur Ausgangsviruslast nur unvollständige Daten vor.

*Hogg et al.* haben 1998 gezeigt, daß ein 10er log weniger Viruslast zu Therapiebeginn mit einer dreifach höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert ist, eine Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 500 zu erreichen. Somit ist es für diese PatientInnen sehr viel unwahrscheinlicher, das Therapieziel der maximalen Suppression der Virusreplikation zu erreichen.

Mit der Problematik, daß sich bei vortherapierten PatientInnen häufig nicht dieses Optimalziel erreichen läßt, haben sich verschiedene Arbeiten auseinandergesetzt. Das Verfehlen dieses Ziels bedeutet für diese PatientInnen allerdings nicht, daß die Einnahme der antiretroviralen Medikamente keinen therapeutischen Effekt hat. So kann das Immunsystem von vortherapierten PatientInnen durch HAART wieder an Plastizität gewinnen, auch eine vorübergehende Reduktion der Viruslast bringt immunologische (*Gray et al., 1998*) und klinische Vorteile (*Yerly et al., 1995; MMWR, 1998*) im Sinne einer verlangsamten Krankheitsprogression (*Carpenter et al., 1998; Ledergerber et al., 1998*), dennoch sind von opportunistischen Infektionen und auch von Todesfällen meist diejenigen PatientInnen betroffen, bei denen ein „virologischer Rebound“ unter Therapie eingetreten ist (*Ledergerber et al., 1998*).

Obwohl wegen der vielen fehlenden Werte zu Therapiebeginn nur mit Einschränkung zu werten, scheint die Suppression der Virusreplikation in den beiden Protease-Inhibitor-Gruppen effektiver als in der NNRTI-Gruppe. Dies kann die Empfehlung stützen, bei Therapieversagen ART-erfahrener PatientInnen besser zu einer Kombination aus zwei NRTIs und Protease-Inhibitor als zu einer Kombination aus zwei NRTIs und einem NNRTI zu wechseln (*Lalezari et al., 1996; Hammer et al., 1997; Haas et al., 1998; Riddler et al., 1998; Staszewski et al., 1998*). Die im Vergleich zu mit Protease-Inhibitor(en) vortherapierten, besseren Ergebnisse in der Protease-Inhibitor naiven NNRTI-Gruppe unserer Untersuchung verleihen dieser Empfehlung zusätzliches Gewicht.

Das aus anderen Studien bekannte Phänomen der hohen Standardabweichungen fast aller Mittelwerte läßt sich anhand der hohen inter- und intraindividuellen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter erklären (*Vanhove et al., 1997*). Ein Medikament, das bei verschiedenen PatientInnen in unterschiedlicher Plasma- und Gewebekonzentration vorliegt,

und dessen Konzentration auch bei dem selben Individuum starken Schwankungen unterworfen ist, kann nicht gleichmäßige Wirkungen zeigen. Besonders bei den Protease-Inhibitoren müssen zudem Wechselwirkungen berücksichtigt werden (*Van Cleef et al., 1997*).

Obwohl man vermuten kann, daß die beiden serologischen Parameter Viruslast und CD4-Zahl negativ korrelierten, ließ sich dies bei unserer Untersuchung nicht feststellen. Schon andere Untersucher fanden in bis zu 20% der Fälle eine Diskonkordanz zwischen der Viruslast und den CD4-Zellen unter ART (*MMWR, 1998*). Tritt jedoch die Senkung der Viruslast gemeinsam mit einer Erhöhung der CD4-Zellen auf, so läßt sich hieraus eine verbesserte Prognose dieser PatientInnen gegenüber solchen, die nur eines von beiden hatten, ableiten (*O'Brien et al., 1996*).

Im Falle unserer NNRTI-PatientInnen korrelierte die Viruslast negativ mit den CD4-Werten zum 6-Monatszeitpunkt ( $k=-0,584$  mit  $p=0,0450$ ). In der Indinavir- sowie in der Saquinavir-Gruppe ließ sich keine Korrelation zwischen den beiden virologischen und immunologischen Parametern zeigen.

Bei Protease-Inhibitoren korreliert eine starke Senkung der Viruslast mit höheren CD4 zu Beginn (*Rhone et al., 1998*). Dieser Zusammenhang konnte durch unsere Daten nicht bestätigt werden.

Über den prädiktiven Wert der Ausgangsviruslast liegen unterschiedliche Erkenntnisse vor. Es konnte gezeigt werden, daß sowohl der Ausgangswert der Viruslast als auch die Viruslast unter Therapie prädiktiv bezüglich des klinischen „Outcome“ der PatientInnen sind (*Gurtman et al., 1998; Moyle et al., 1998; Wit et al., 1999*); andere Untersuchungen konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen (*Kaufman et al., 1998*). Aufgrund der lückenhaften Angaben bezüglich der Ausgangsviruslast konnten wir nicht feststellen, in wieweit dies auch bei unseren PatientInnen zutrifft.

Wie wichtig es ist, aus Gründen der Vergleichbarkeit die Erhebung der Viruslast im Verlauf mit derselben Technik und im selben Labor anzustreben (*Henry et al., 1997; Gurtman et al., 1998*), wurde bei der Auswertung unserer Daten nur allzu deutlich. Aufgrund der immer sensitiveren Testverfahren sind bei den Kontrolluntersuchungen oftmals Werte erhoben worden, die zu Beginn der Therapie noch nicht nachweisbar gewesen wären. In der logarithmischen Betrachtungsweise kann dies zu Verzerrungen geführt haben. Diese Verzerrung der Ergebnisse kann allerdings nicht dazu geführt haben, daß Therapieeffekte

gezeigt worden wären, die nicht vorhanden sind, sondern höchstens dazu, daß durch den angelegten strengeren Maßstab diese nicht deutlich geworden sind. Bei fortgeführter Anwendung der 500 Kopien-Grenze hätten mehr PatientInnen im Verlauf nicht nachweisbare Viruslasten gehabt. Aufgrund der hohen Dynamik der Virusreplikation erschien es uns jedoch nicht ratsam, fiktiv die alte Virusnachweisgrenze aus Gründen der Vergleichbarkeit weiterzuführen. Wenn Replikation des Virus nachweisbar ist, ist sie vorhanden und bietet das Risiko der Resistenzentwicklung, muß also mittels des sensitivsten verfügbaren Tests diagnostiziert und unterbunden werden (*Carpenter et al., 1998; Gurtman et al., 1998*).

Eine weiter zu berücksichtigende Tatsache ist die Anfälligkeit der Viruslast für Zwischenfälle wie Impfungen oder interkurrente Infektionen (*Henry et al., 1997; Gurtman et al., 1998; Montaner et al., 1999*). Dazu, inwieweit diese Möglichkeiten für unsere Untersuchung ausgeschlossen werden können, liegen uns keine Daten vor. Es wird aufgrund der hohen Anfälligkeit der Nachweisverfahren ferner empfohlen, die Viruslastbestimmung vor Therapiebeginn und vor einem Therapiewechsel immer durch eine Doppelbestimmung zu verifizieren (*Montaner et al., 1999*), dies ist bei unseren PatientInnen nicht erfolgt.

Die Verfügbarkeit und Aussagekraft der Werte zu Viruslast und CD4-Zellen darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß zur Beurteilung der Gesamtsituation der Infektionslage auch wichtig ist, wieviel Viruslast in extralymphatischen Geweben vorhanden ist (*Aquaro et al., 1998*). Es liegen nur wenige Daten darüber vor, ob virologisches Therapieversagen gleichzusetzen ist mit klinischen Therapieversagen (*Stewart, 1998*).

Besondere Berücksichtigung findet hier die Tatsache, daß es sich bei unseren PatientInnen zum überwiegenden Teil um vortherafierte PatientInnen handelte, daß also der Therapiebeginn mit dem NNRTI resp. den Protease-Inhibitoren einen Wechsel des Regimes darstellte. In diesem Zusammenhang muß zunächst die Definition des Begriffs „Therapieversagen“ erfolgen. Pragmatisch wird dies als ein Wiederaansteigen der Viruslast, ein Sinken der CD4-Werte oder die Manifestation anderer Symptome der HIV-Infektion beschrieben (*Maenza und Flexner, 1998*). In der Tat aber ist das Therapieversagen ein biologisches Kontinuum, dessen Definition im Einzelfall eine Individualisierung erfordert, denn es liegen keine Daten darüber vor, welcher definierte Wert das Therapieversagen wirklich allgemeingültig anzeigt (*Carpenter et al., 1998*).

Häufig ergibt sich die Notwendigkeit des Therapiewechsels auch durch Intoleranzprobleme oder Nebenwirkungen (*Wit et al., 1999*). Nur in diesen Fällen ist der Austausch einer Einzelkomponente der antiretroviralen Kombination empfehlenswert (*Carpenter et al., 1998; Montaner et al., 1999*). In allen anderen Fällen, bei denen ein Therapiewechsel erfolgt, vor allem also bei aus Resistenzen resultierender schwindender Effektivität der Medikamente, wird empfohlen, mindestens zwei Komponenten der Therapie, besser jedoch alle Komponenten umzustellen (*Arastèh et al., 1997; Katzenstein, 1997; Carpenter et al., 1998; MMWR, 1998; Moyle et al., 1998; Race et al., 1998; Rachlis et al., 1998; Montaner et al., 1999*). Idealerweise werden im Einzelfall noch nie angewandte Medikamente unter Berücksichtigung wahrscheinlicher Kreuzresistenzen herangezogen (*Montaner et al., 1999*). Nur wenige AutorInnen empfehlen die bloße Erweiterung einer bestehenden Kombination bei offensichtlich werdendem leichten oder schwereren Therapieversagen (*Katlama, 1999*). Bei unseren PatientInnen wurden in der Mehrheit der Fälle die begleitenden NRTIs im Zuge der Therapieumstellung nicht ausgewechselt. Obwohl uns keine Daten darüber vorliegen, weswegen bei unseren PatientInnen die Umstellung im Einzelfall erfolgte, so ist doch schwer vorstellbar, daß der überwiegende Teil aus Unverträglichkeitsüberlegungen umgestellt worden ist. Man kann also folgern, daß die Richtlinien keine konsequente Anwendung gefunden haben. Eine optimale Effektivität der neuen Kombinationen konnte demzufolge gar nicht erwartet werden.

Andererseits stellt die Notwendigkeit der Therapieumstellung ein Dilemma dar; es muß abgewogen werden zwischen der Beibehaltung einer suboptimalen Therapie, unter der Virusreplikation möglich ist und somit die Gefahr der Resistenzentwicklung besteht, und der Tatsache, daß ein Wechsel die verbleibenden Optionen weiter einschränkt (*Montaner et al., 1999*). Da auch eine suboptimale Suppression der Replikation klinisch einen Nutzen für die PatientInnen darstellt, ist die Entscheidung zum Therapiewechsel gerade in den Fällen nicht unbedingt die beste, in denen schon eine Vielzahl von Medikamenten eingesetzt worden ist (*Montaner et al., 1999*).

Bei der Bewertung antiretroviraler Medikamente ist von Bedeutung, daß die hohe antiretrovirale Wirksamkeit, die in kontrollierten Studien für Therapieregime nachgewiesen werden konnte, in der klinischen Praxis oft nicht erreichbar ist (*Ledergerber et al., 1998*). Die virologischen und immunologischen Auswirkungen sind in hohem Maße abhängig von der Vortherapie, den bestehenden Resistenzen und der im individuellen Fall oft eingeschränkten

Möglichkeit, die Therapie komplett umzustellen (*Angarano und Monno, 1998; Hoetelmans et al., 1998; Ledergerber et al., 1998*).

### **V.1.3.Schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen**

Selbst bei optimaler Compliance gehen Schätzungen davon aus, daß nur in 60 bis 70% der Fälle eine dauerhafte Senkung der Virusreplikation unter die Nachweisgrenze erreichbar ist (*Angarano und Monno, 1998*). Grund hierfür könnte unter anderem die Unerreichbarkeit des Virus für antiretrovirale Medikamente in bestimmten Körperkompartimenten wie dem ZNS sein, weswegen auf die hieraus resultierende cerebrale Manifestation besonderer Wert gelegt werden muß.

Vereinfachend kann gesagt werden, daß das Virus im Körper eines Infizierten in verschiedenen Kompartimenten vorhanden ist, aus denen es durch die ART eradiziert werden soll (*Cohen, 1998*). Zur Dynamik des Virus im Plasma liegen derzeit die größten Erkenntnisse vor, die neurologische Manifestion scheint an das Vorhandensein des Virus im ZNS gekoppelt zu sein. Zur Beurteilung der Aktivität der Infektion im ZNS wird meist die Viruslast im Liquor herangezogen, ohne daß dezidiert bekannt ist, was die Quelle der im Liquor nachweisbaren HI-Virionen ist (*Ellis et al., 1999*). Es scheint so zu sein, daß zum einen Hirngewebe selbst eine wichtige Quelle für im Liquor nachweisbare HIV-RNS darstellt (*Cohen, 1998; Ellis et al., 1999*); darüber hinaus wird von einigen AutorInnen ein meningeales Kompartiment mit eigenen Diffusionscharakteristiken postuliert (*Cohen, 1998*).

Es liegen widersprüchliche Ergebnisse zu der Frage vor, ob es zwischen Plasma- und Liquor-Viruslast eine Korrelation gibt, oder ob die Zellzahl im Liquor und der Grad der Beschädigung der Bluthirnschranke mit der Viruslast im Liquor korrelieren (*Enting et al., 1998*). AutorInnen, die eine fehlende Korrelation der Viruslast im Plasma und im Liquor nachwiesen, sehen darin einen weiteren Hinweis auf die Unabhängigkeit dieser beiden Kompartimente (*Foudraine et al., 1998*), deren Diskrepanz am größten ist bei Vorliegen einer HIV-assoziierten Demenz (*Ellis et al., 1999*). Andere Studien konnten nachweisen, daß die Plasmaviruslast etwa einen 10er Logarithmus über der Liquorviruslast liegt (*Ellis et al., 1997; McArthur et al., 1997; Letendre et al., 2000*). Es wird eine zunehmende Unabhängigkeit der Dynamik des HIV im Plasma und im Liquor mit zunehmender Progredienz der HIV-Infektion erwartet (*Ellis et al., 1999*). Diese verschiedenen Ergebnisse könnten jedoch auch mit

differierenden Studienpopulationen oder mit dem Einfluß der verschiedenen ART zusammenhängen (*Enting et al., 1998*).

Es wird erwartet, daß die neurologische Manifestation der HIV-1-Infektion unter anderem durch antiretrovirale Medikamente, die die Bluthirnschranke überwinden, verhindert und behandelt werden kann (*Tashima et al., 1999*).

Die Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerbewegungen hat sich in früheren Untersuchungen (*Arendt et al., 1989, 1990, 1992 und 1994*) als zur Aufdeckung subklinischer Defizite sensitivster Parameter der durchgeführten motorischen Testbatterie erwiesen. Die Progression der cerebralen Manifestation der HIV-Infektion kann mit Hilfe dieses Parameters dokumentiert werden (*Arendt et al., 1994*). Auch der Nutzen als Monitoring unter antiretroviraler Therapie ist in verschiedenen Untersuchungen dargelegt worden; so konnte gezeigt werden, daß unter Zidovudin-Therapie eine vorherige Verschlechterung der Motorikwerte zu einem gewissen Teil reversibel ist (*Arendt et al., 1992*), allerdings sind therapeutische Effekte bei den Motorikwerten im Gegensatz zum prompten Reagieren der Viruslast und einem etwas verzögerten Ansprechen der CD4-Zellen erst nach 4 bis 6 Monaten zu erwarten (*Fischl et al., 1987; Schmitt et al., 1988*).

Da sich diese Untersuchung mit PatientInnen beschäftigt, die eine cerebrale Manifestation der HIV-Infektion aufweisen, wird besonderer Wert auf die für diese Manifestationsform prädiktiven Ergebnisse der Kontraktionszeiten gelegt.

Da kein direkter Zusammenhang zwischen der Viruslast im Liquor auf der einen Seite und dem Grad der neurologischen Auffälligkeiten auf der anderen Seite besteht (*Bloom et al., 1997*), halten wir die Auswertung der Kontraktionszeiten für ein geeignetes Mittel, den Effekt einer ART auf das ZNS abzuschätzen.

Für die NNRTIs Nevirapin und Efavirenz sowie für den Protease-Inhibitor Indinavir konnte gezeigt werden, daß im Liquor stabile Medikamentenspiegel im therapeutischen Bereich erreicht werden (*Stahle et al., 1997; Brinkman et al., 1998; Enting et al., 1998; Gurtman et al., 1998; Montaner et al., 1998; Martin et al., 1999; Letendre et al., 2000*).

In unserer Untersuchung konnte allerdings für keine der drei Gruppen eine signifikante Verkürzung der Kontraktionszeiten nachgewiesen werden; es ließ sich also anhand dieses Parameters kein therapeutischer Effekt auf die cerebrale Manifestation der HIV-Infektion nachweisen. Auffällig bleibt jedoch der deutlich geringere Anteil der PatientInnen aller drei Gruppen, die nach 6 Monaten Therapie pathologische Kontraktionszeiten aufwiesen im Vergleich zum Anteil pathologischer Werte zu Therapiebeginn. Es muß hier berücksichtigt

werden, daß diejenigen PatientInnen, deren Ausgangswerte schon normal waren, auch durch eine potentiell cerebral wirksame ART keine weitere Verbesserung dieses Parameters mehr zeigen konnten. Ob also für die drei betrachteten Therapieregime therapeutische Effekte hinsichtlich der cerebralen Manifestation wirklich auszuschließen sind, muß durch länger dauernde Beobachtung an größeren Kollektiven untersucht werden.

Für die AIDS-Demenz ist nachgewiesen, daß diese mit einer aktivierten HIV-Infektion des Hirns assoziiert ist, und zwar der Mikroglia, der Astrocyten und – zum geringeren Teil - der Neurone (*Lokensgard, 1998*). Dabei korreliert die Höhe der HIV-1 RNS-Konzentration im Liquor mit Manifestation und Schweregrad kognitiver und motorischer Beeinträchtigung und neuropathologischer Auffälligkeiten (*Cinque et al., 1998; Lokensgard, 1998*). Die Anwesenheit des Virus im ZNS und die lokalen Folgen sind also ein Hauptfaktor für die cerebrale Manifestation (*Ho et al., 1989; Gendelman et al., 1998*). Um im ZNS angreifen zu können, muß folglich das therapeutische Agens im Hirn wirksame Konzentrationen erreichen (*Aweeka et al., 1998*). Ein gegen die cerebrale Manifestation wirksames Agens muß nicht nur die Virusreplikation im Hirn supprimieren, sondern darüber hinaus auch die virusinduzierte Zellaktivierung (Cytokinproduktion) und so die assoziierte Neurodegeneration aufhalten (*Lokensgard et al., 1998*).

Die Frage, ob ein therapeutisches Agens im Hirn wirksame Konzentrationen erreichen kann, wird zumeist mittels der Konzentrationsbestimmung im Liquor abgeschätzt, da in Bezug auf Diffusionsvorgänge die Blut-Liquor-Schranke ähnliche Eigenschaften aufweist wie die Bluthirnschranke (*Aweeka et al., 1998*). Gleichzeitig gilt es jedoch zu berücksichtigen, daß bei HIV-Infizierten in vielen Fällen eine Schrankenstörung zu finden ist (*Aweeka et al., 1998*); die Erwartung, daß bei PatientInnen, die eine Infektion des ZNS aufweisen, deren Bluthirnschranke entzündet und somit durchlässig sein müßte, antiretrovirale Medikamente höhere Liquorspiegel erreichen würden als bei PatientInnen ohne ZNS-Infektion, bestätigte sich jedoch nicht (*Moyle et al., 1999*).

Für viele Vertreter der NRTIs liegen Daten zur Liquorgängigkeit vor, so gelangen Abacavir, ddI, ddC sowie d4T bei geringer Plasmaproteinbindung in Konzentrationen in den Liquor, die zwischen 9 und 37% der Plasmakonzentration betragen (*Gurtman et al., 1998*). Auch für AZT als die am besten untersuchte Substanz ist eine gute Liquorgängigkeit in verschiedenen Untersuchungen gezeigt worden (*Rolinski et al., 1997; Takasawa et al., 1997; Gurtman et al., 1998*), die zu Liquorkonzentrationen von 20-30% der Plasmakonzentration führt.

Bei den Protease-Inhibitoren ist die Liquorgängigkeit lediglich für Indinavir, bei den NNRTIs für Nevirapin und Efavirenz bewiesen, hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit der Substanzen auf die cerebrale Manifestation der Infektion fehlen bis dato Daten.

Zu den Protease-Inhibitoren liegen darüber hinaus widersprüchliche Daten vor:

Es bestehen Zweifel an ihrer Fähigkeit, die Bluthirnschranke in ausreichendem Maße überwinden zu können; diese sind durch molekulare Eigenschaften der Protease-Inhibitoren begründet (*Gurtman et al., 1998; Shafer et al., 1999*). Eine gute Liquorgängigkeit der Protease-Inhibitoren erscheint unwahrscheinlich angesichts ihrer Molekülgröße (*Reedijk; 1995*), ihrer hohen Plasmaeiweißbindung (*Mueller et al., 1998*), des Grades ihrer Fettlöslichkeit und ihrer Ionisation (*Moyle et al., 1998*). Extrem hohe Plasmaeiweißbindung in Höhe von 98 bis 99% erreichen die Protease-Inhibitoren Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir (*Perry und Benfield, 1997; Aweeka et al., 1998; Gurtman et al., 1998*). In einer Untersuchung im Primatenmodell sowie bei HIV-positiven Kindern sind bei starken interindividuellen Schwankungen der Konzentration eines Protease-Inhibitors im Plasma nur Konzentrationen des Wirkstoffes im Liquor gefunden worden, die 1% der Plasmakonzentration entsprachen; wirksame Liquorkonzentrationen konnten längst nicht während des gesamten Dosisintervalls gefunden werden (*Mueller et al., 1998*). Für Nelfinavir und Saquinavir konnten in Untersuchungen keine wirksame Konzentration im Liquor gezeigt werden (*Aweeka et al., 1998; Moyle et al., 1999*).

Ebenso wie bei den Protease-Inhibitoren scheint das Ausmaß der Penetration von NNRTIs ins ZNS von ihrer Plasmaproteinbindung abhängig zu sein. Für Delavirdin und Efavirenz konnte bei hoher Plasmaeiweißbindung nur mäßige Liquorgängigkeit gefunden werden (*Nach DuPontPharma*), für Nevirapin hingegen konnte bei 60%iger Plasmaeiweißbindung eine gute Liquorgängigkeit ermittelt werden, im ZNS erreichte es gute Wirkspiegel (*Havlir et al., 1995*).

Die Frage, ob antiretrovirale Medikamente liquorgängig sind, gewinnt um so mehr an Bedeutung, als daß den Protease-Inhibitoren Wirksamkeit hinsichtlich der cytopathischen Effekte der HIV-Infektion zugeschrieben wird (*Perno et al., 1993*); demzufolge könnten sie, einen ausreichenden Wirkspiegel im Gewebe vorausgesetzt, effektiv in die indirekte Pathogenese der cerebralen Manifestation eingreifen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß Protease-Inhibitoren innerhalb von Makrophagen höhere antiretrovirale Wirksamkeit besitzen als NRTIs, im ZNS aber infiziert das HI-Virus eben diese Zellen der Mikroglia-Makrophagen-Linie (*Koenig et al., 1986; Watkins et al., 1990; Enting et al., 1998*).

Daß die Liquorgängigkeit nicht den einzigen determinierenden Faktor hinsichtlich der Wirksamkeit bezüglich der Infektion des ZNS darstellen kann, läßt die Tatsache vermuten, daß selbst bei nicht nachweisbaren Protease-Inhibitoren im Liquor die im Liquor gemessene Viruslast unter Protease-Inhibitor-Therapie der Plasmakonzentration entsprechend gefallen ist (*Aweeka et al., 1998*). Auch andere AutorInnen haben Zweifel an der Verwertbarkeit der reinen Medikamentenkonzentration im Liquor zur Beurteilung der Effektivität im ZNS. Durch die komplexen Diffusions- und Transportvorgänge zwischen Liquor, Meningen und den verschieden tiefen Schichten des Hirnparenchyms können rein pharmakokinetische Daten irreführend sein (*Stahle et al., 1997; Brinkman et al., 1998; Enting et al., 1998; Moyle et al., 1998; Moyle et al., 1999; Tashima et al., 1999*); daher wird zumeist die Viruslast im Liquor zur Beurteilung der Effektivität eines antiretroviralen Regimes herangezogen (*Moyle et al., 1999*). In Analogie dazu, daß auch die Plasmaviruslast nur als unzureichender Parameter für die Situation im übrigen Körpergewebe gelten kann, da sie quasi nur eine Momentaufnahme des Gleichgewichtes zwischen Immunsystem und Virus darstellt (*Ho et al., 1995, Wie et al., 1995*), kann das HI-Virus allerdings auch im Hirngewebe aktiv sein, ohne daß dies unbedingt an Plasma- oder Liquorkonzentrationen erkennbar wird. Daß die Virusreplikation im Plasma in der Tat die ZNS-Situation nicht widerspiegelt, wird durch die deutliche Diskrepanz der Entwicklung der Motorikwerte und der CD4-Zellen in dieser Untersuchung gezeigt. Das Verhältnis von Viruslast im Liquor zu der des Parenchyms scheint sich zudem im Laufe der HIV-Infektion zu ändern (*Mc Arthur et al., 1997; Enting et al., 1998*). Ebenso erwies sich die Senkung der Viruslast im Liquor unter Therapie als abhängig von Einflußgrößen wie der CD4-Zellzahl, dem Vorliegen einer Pleocytose im Liquor oder einer Demenz (*Ellis et al., 1999*).

Die intracerebrale Viruslast wiederum korreliert jedoch nicht notwendigerweise mit dem Ausmaß der kognitiven Defizite (*Lazarini et al., 1997*); dies kann als Hinweis auf die dominierende Rolle der „indirekten (Immun-)Pathogenese“ verstanden werden. Das würde aber bedeuten, daß neben der Liquorgängigkeit eine entscheidende Rolle spielt, ob das antiretrovirale Agens auch die indirekten Aspekte der Pathogenese unterbinden kann. Dies wird für Protease-Inhibitoren vermutet.

Eine dominierende Rolle der indirekten Pathogenese würde jedoch auch den fehlenden Therapieeffekt der NNRTIs erklären, da für diese kein Hinweis auf Unterbindung der indirekten Aspekte gefunden worden ist.

Der fehlende Nachweis eines Therapieeffektes bei unseren PatientInnen sowohl durch Protease-Inhibitoren als auch für die NNRTIs unterstützt die Vermutung, daß beide Substanzgruppen nicht genügend hohe Wirkspiegel im ZNS aufbauen konnten. Sie können vermutlich zwar über eine Konsolidierung der immunologischen Lage eine Affektion des ZNS durch opportunistische Infektionen verhindern, nicht aber die Progression der cerebralen HIV-assoziierten Manifestationen aufhalten.

Allerdings sind der sehr kurze Beobachtungszeitraum und die geringe Fallzahl vor allem in der NNRTI-Gruppe zu berücksichtigen. Interessant wäre eine ausgedehntere Untersuchung suffizient mit Nevirapin behandelter PatientInnen, da dies der NNRTI ist, für den die höchste Liquorgängigkeit angenommen werden kann (*Enting et al., 1998*).

Es gibt Vorschläge zu neuen Studiendesigns, mit denen die Vielzahl vorhandener Medikamente wahrscheinlich effektiver untersucht werden könnte, um schneller zu der nötigen Information über die Auswirkungen und Effizienzen verschiedener Therapieregime zu gelangen (*Gilbert et al., 1998*).

Wenn sich allerdings durch ausgedehntere Untersuchungen bestätigen sollte, daß das HIV nach erfolgter Invasion ins ZNS derart schwer medikamentös zu erreichen ist, wäre dies ein weiteres Argument für die Devise „Hit Hard and Early“, da nur auf diese Weise die Primärinfektion des ZNS verhindert werden kann. Man könnte postulieren, daß die dann im Hirn vorhandene Anzahl an Viren geringer ist und so trotz geringerer Konzentration der antiretroviral wirksamen Medikamente im ZNS supprimiert werden könnte.

In jüngster Zeit wurde versucht, die indirekten Aspekte der Neuropathogenese in die Entwicklung neuer Therapiekonzepte einzubinden. So wird eine Neuroprotektion durch NMDA-Rezeptor-Antagonisten vermutet (*Lubetzki 1995*); es sind Immunotoxine entdeckt worden, die die infizierten Zellen töten und so zur Eradikation des Virus beitragen und die toxischen Produkte der infizierten Zellen verringern (*van Oijen und Preijers, 1997*). Wenn aber das Virus des Schutzes durch die infizierten Zellen beraubt wird, ist es den antiretroviralen Medikamenten zugänglicher, und kann eventuell eradiziert werden., bevor die ZNS-Infektion erfolgen kann.

## V.2. Vergleich PI-vortherapierte vs. –naive PatientInnen

Die Bedeutung der Vortherapie bei der Zusammenstellung einer neuen Medikamentenkombination wird in vielen Richtlinien zur HIV-Therapie betont. Ein Beispiel dafür, daß eine Therapie bei einer Gruppe mit bestimmten Medikamenten vortherapierter PatientInnen anders wirken kann als bei PatientInnen, die dieses Medikament noch nicht erhalten haben, ergab in unserer Untersuchung der Vergleich zwischen den NNRTI-PatientInnen, die während ihrer Infektion mit dem HIV bereits mit Protease-Inhibitoren therapiert waren und denjenigen, die für diese Substanzgruppe noch naiv waren.

Die Betrachtung der Kontraktionszeiten konnte weder einen Therapieeffekt für eine der beiden Untergruppen, noch Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen.

Für den Parameter der CD4-Zellzahl schien innerhalb der NNRTI-Gruppe bei den Protease-Inhibitor-erfahrenen bzw. –naiven PatientInnen ein vergleichbarer Anstieg zu erfolgen; er erwies sich jedoch nur bei den schon mit einem Protease-Inhibitor vortherapierten PatientInnen als signifikant. Aufgrund der geringen Fallzahl läßt sich hieraus allein aber keine therapeutische Schlußfolgerung ziehen.

Bei der Viruslast ließ sich ein aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer Werte allerdings nur mit Einschränkung zu wertender Unterschied im Verlauf feststellen: Die Viruslast der Protease-Inhibitor-vortherapierten PatientInnen konnte im Mittel nicht gesenkt werden, sondern zeigten eine Anstieg, die Viruslast der Protease-Inhibitor-naiven PatientInnen sank im Mittel deutlich. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit der Annahme einiger Experten, daß die Kombination eines NNRTI mit zwei NRTIs als Alternative zur Protease-Inhibitor-haltigen Kombination nur für nicht vortherapierte PatientInnen in frühen Krankheitsstadien zu empfehlen ist (*De Clercq, 1998*); andere AutorInnen empfehlen die Kombination ohne Protease-Inhibitor durchaus auch für andere PatientInnengruppen (*Katlama, 1999*).

## **VI. Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkungen antiretroviraler Therapieregime mit NNRTIs und den Protease-Inhibitoren Indinavir und Saquinavir auf cerebrale Veränderungen und immunologische Parameter bei HIV- Infektion.

Die antiretrovirale Kombination der NNRTI- und der Indinavir-Gruppe bewirkte eine Verbesserung der immunologischen Lage der PatientInnen im Sinne einer Erhöhung der CD4-Zellzahl, für die Saquinavir-Gruppe konnte ein solcher Effekt nicht nachgewiesen werden.

Keine Unterschiede zeigten sich bei der Plasmavirusbelastung. Weder für die NNRTI-PatientInnen, noch für die PatientInnen der beiden Protease-Inhibitor-Gruppen ließ sich eine signifikante Suppression der Viruslast nachweisen. Lediglich bei den NNRTI-PatientInnen, die noch nicht mit einem Protease-Inhibitor vorbehandelt worden waren, konnte die Viruslast signifikant gesenkt werden.

Weder die Therapieregime mit NNRTIs noch die beiden Protease-Inhibitor-haltigen Kombinationen hatten Auswirkungen auf cerebrale Veränderungen.

Klar ist somit, daß in den betrachteten Kollektiven keines der betrachteten Therapieschemata therapeutisch bei cerebraler Manifestation wirkt.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß weder „Liquor-Gängigkeit“, noch die nachgewiesene Senkung der Liquor-Viruslast, wie sie für NNRTIs und den Protease-Inhibitor Indinavir bewiesen sind, notwendigerweise klinische Wirksamkeit hinsichtlich der neurologischen Manifestation der HIV-Infektion mit sich bringen, was wiederum wahrscheinlich durch die Tatsache, daß Gehirngewebegängigkeit und Resistenzprofile entscheidend sind, bedingt sein mag.

Die vorliegenden Ergebnisse müssen an größeren Fallzahlen überprüft und mit Liquorspiegeln und Virusresistenzbestimmungen korreliert werden.

## VII. Literatur

Abramowicz M, 1997

Drugs for HIV Infection

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 39 (Issue 1015), 111-116

Achim C, Heyes M, Wiley C, 1993

Quantitation of human immunodeficiency virus activation factors, and quinolinic acid in AIDS brains

Journal of Clinical Investigation 91, 2769-75

Achim C., Miners D., Burrola P., Martin F., Wiley C., 1993b

In vivo model of HIV infection of the human brain

Dev Neurosci 15, 423-32

Adkins JC und Noble S, 1998

Efavirenz

Drugs 56(6), 1055-1064

Ade-Biassette H., Levy Y., Colombel M., Poron F., Natchev S., Keohane C., Gray F., 1995

Neuronal apoptosis in HIV infection in adults

Acta Neuropathologica 21, 218-27

An S., Giometto B., Scaravilli T., Tavolato B., Gray F., Scaravilli F., 1996

Programmed cell death in brains of HIV-1 positive AIDS and pre-AIDS patients

Acta Neuropathologica 91, 169-73

Angarano G und Monno L, 1998

Clinical Aspects of antiretroviral resistance

J Biol Regul Homeost Agents 12 (1-2 Suppl.), 28-31

Aquaro S, Calio R, Balestra E, Bagnarelli P, Cenci A, Bertoli A, Tavazzi B, Di Pierro D, Francesconi M, Abdelahad D, Perno CF, 1998

Clinical implications of HIV dynamics and drug resistance in macrophages

Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents 12 Suppl S2, 23-7

Arastèh K, Bogner J, Brockhaus W, Brockmeyer NH, Brodt R, Dupke S, Goetzenich A, Helm EB, Jäger H, Kern P, Knechten H, Gürtler L, Hartmann M, Gözl J, Korn K, Kramer A, Lechl P, Lessey D, Linkens HH, et al., 1997

German – Austrian Guidelines for Antiretroviral Therapy of HIV Infection

European Journal of Medical Research 2, 535-542

Arendt G., Hefter H., Elsing C., Neuen-Jakob E., Strohmeyer G., Freund H.-J., 1989

Neue elektrophysiologische Befunde zur Häufigkeit der Gehirnbeteiligung bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten

EEG-EMG 20, 280-7

Arendt G, Hefter H, Elsing C, Strohmeyer G, Freundt HJ, 1990

Motor dysfunction in HIV-infected patients without detectable central-nervous deficit

J Neurol 237, 362-8

Arendt G., Hefter H., Buescher L., Hilperath F., Elsing C., Freund HJ, 1992

Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy

Neurology 42, 891-5

Arendt G, Hefter H, Hilperath F, von Giesen HJ, Strohmeyer G, Freund HJ., 1994

Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease

Journal of the Neurological Sciences 123, 180-5

Ashorn P, McQuade TJ, Thaisrivongs S, Tomasselli AG, Tarpley WG, Moss B, 1990

An inhibitor of the protease blocks maturation of human and simian immunodeficiency viruses and spread of infection

Proc Natl Acad Sci USA 87, 7472-6

Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, Katlama C, Debré P, Leibowitch J, 1997

Positive Effects of Combined Antiretroviral Therapy on CD4+ T Cell Homeostasis and Function in Advanced HIV Disease

Science 277, 112-6

Aweeka F, Jayewardene A, Staprans S, Bellibas E, Kearney B, Lizak P, Novakovic-Agopian T, Price RW, 1998

Failure to Detect Nelfinavir in the Cerebrospinal Fluid of HIV-1-Infected Patients With and Without AIDS Dementia Complex

Journal of AIDS and Human Retrovirology 20, 39-43

- Balzarini J, Karlsson A, Pérez-Pérez M-J, Camarasa M-J, De Clercq E, 1993  
Knocking-out concentrations of HIV-1-specific inhibitors completely suppress HIV-1 infection and prevent the emergence of drug-resistant virus  
*Virology* 196, 576-585
- Bell J., Busutill A., Ironside J., Rebus S., Donaldson Y., Simmonds P., Peutherer J., 1993  
Human immunodeficiency virus and the brain: investigation of virus load and neuropathological changes in pre-AIDS subjects  
*Journal of Infectious diseases* 168, 818-24
- Bell J.E., Busuttil A., Ironside J.W., Rebus S., Donaldson Y.K., Simmonds P., Peutherer J.F., 1993  
Human Immunodeficiency Virus and the brain: investigation of virus load and neuropathology in pre-AIDS subjects  
*Journal of Infectious Diseases* 168(4), 818-24
- Bell JE, 1998  
Neuropathologie de L'infection par le VIH chez l'adulte  
*Revue Neurologique* 154(12), 816-29
- Bellman PC, 1998  
Clinical experience with adding delavirdine to combination therapy in patients in whom multiple antiretroviral treatment including protease inhibitors has failed  
*AIDS* 12, 1333-1340
- Benveniste E., 1994  
Cytokine circuits in brain: implications for AIDS dementia complex  
in: Price,R., Perry S.I. (Ed.), *HIV, AIDS, and the brain*, 71-88; Raven Press, New York
- Bernhard H, Frommberger U, Weber KC, Philipp M, Ramadori G, Meyer KH, 1989  
Chronifiziert paranoid-halluzinatorische Psychose als Erstmanifestation einer HIV-Infektion?  
*Dt. Medizinische Wochenschrift* 114, 503-6
- Blackwell B., 1972  
The drug defaulter  
*Clin Pharmacol Ther* 13, 841-8

- Bloom FE und Rausch DM, 1997  
HIV in the brain: pathology and neurobehavioral consequences  
J Neurovirol 3, 102-9
- Böni J., Emmerich B., Leib S., Wiestler O., Schüpbach J., Kleihues P., 1993  
PCR identification of HIV-1 DANN sequences in brain tissue of patients with AIDS  
encephalopathy  
Neurology 43, 1813-17
- Boyd J.R., Covington T.R., Stanaszek W.F., Coussons R.T., 1974  
Drug defaulting. Part II: Analysis of non-compliance patterns  
Am J Hosp Pharm 31, 485-91
- Brinkman K, Kroon F, Huguen PWH, Burger DM, 1997  
Therapeutical concentrations of indinavir in cerebrospinal fluid of HIV-1-infected  
patients  
AIDS 12(5), 537
- Brodth H.-R., Helm E.B., Kamps B.S., 1999  
AIDS 1999 Diagnostik und Therapie  
Steinhäuser-Verlag
- Budka H., Costazzu G., Chrisina S., Lechi A., Parravicini C., Trabattoni R., Vago I., 1987  
Brain pathology induced by infection with the human immunodeficiency virus (HIV):  
a histological, immunocytochemical, and electron microscopical study of 100 cases  
Acta Neuropathol (Berl.) 75, 185-98
- Budka H., 1986  
Multinucleated giant cells in brain: a hallmark of the acquired immune deficiency  
syndrome (AIDS)  
Acta Neuropathol 69, 253-8
- Budka und Gray, 1993  
HIV-induced central nervous system pathology  
In Gray F (Editor), Atlas of the Neuropathology of HIV Infection  
Oxford University Press, Oxford, 1-46

Cameron DW, Japour AJ, Yi Xu, Hsu A, Mellors J, Farthing C, Cohen C, Poretz D, Markowitz M, Follansbee S, Angel JB, McMahon D, Ho D, Devanarayan V, Rode R, Salgo MP, Kempf DJ, Granneman R, Leonard JM, Sun E, 1998

Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection

AIDS 13, 213-224

Carpenter C, Landers D, Feinberg M et al., 1997

Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection (see principle three), U.S. Department of Health and Human Services and National Institute for Health, 1997

Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JSG, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA, 1997

Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel

JAMA 277, 1962-1969

Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JSG, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA

Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1998

JAMA 280(1), 78-86

Carr A., Cooper D.A., 1998

Images in clinical medicine. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor

New England Journal of Medicine 339, 1296

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1999

HIV/AIDS Surveillance Report 1999, 11; 1-44

Chopra KF, Tyring SK, 1997

Current Antiretroviral Therapy in the Treatment of HIV Infection

Seminars in Cutaneous medicine and Surgery 16(3), 224-234

Chun TW, Engel D, Mizell SB, Hallahan CW, Fischette M, Park S, Davey RT, Dybul M, Kovacs JA, Metcalf JA, Mican JM, Berrey MM, Corey L, Lane HC, Fauci AS, 1999

Effect of Interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4-Tcells in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy

Nat Med, 5; 651-5

Cinque P, Vago L, Ceresa D, Mainini F, Terreni MR, Vagani A, Torri W, Bossolasco S, Lazzarin A, 1998

Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels: correlation with HIV encephalitis  
AIDS 12, 389-394

Clay PG, Rathbun RC, Slater LN, 1999

Nevirapine, Didanosine, and Zidovudine for Patients With HIV: The Incas Trial  
(Letter)  
JAMA 281(2), 130

Cohen J, 1998

Exploring How to Get it- and Eradicate-Hidden HIV  
Science 279, 1854-55

Cooper DA, Gatell JM, Kroon S, Clumeck N, Millard J, Goebel FD, Bruun JN, Stingl G, Melville RL, Gonzalez-Lahoz J et al, 1993

Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4+ cell counts greater than 400 per cubic millimeter  
The European-Australian Collaborative Group  
New Engl J Med 329, 297-303

Davey RT jun., Chaitt DG, Piscitelli S, Wells M, Kovacs JA, Walker RE, Falloon J, Polis MA, Metcalf JA, Masur H, Fyfe G, Lane C, 1997

Subcutaneous Administration of Interleukin-2 in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Persons  
The Journal of Infectious Diseases 175, 781-9

Davey RT jun., Chaitt DG, Albert JM, Piscitelli S, Kovacs JA, Walker RE, Falloon J, Polis MA, Metcalf JA, Masur H, Dewar R, Baseler M, Fyfe G, Giedlin MA, Lane HC, 1999

A Randomized Trial of High- versus Low-Dose Subcutaneous Interleukin-2 Outpatient Therapy for Early Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection  
The Journal of Infectious Diseases 179, 849-58

Debouck C, 1992

The HIV-1 protease as a therapeutic target for AIDS  
AIDS research and human retroviruses 8, 153-64

De Clercq E, 1996a

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infections: strategies to overcome drug resistance development

Med Res Rev 16, 125-157

De Clercq E, 1996b

What can be expected from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infections?

Rev Med Virol 6, 97-117

De Clercq ED, 1998

The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection

11<sup>th</sup> International Conference on Antiretroviral Research, San Diego, 5. bis 10. April 1998

Antiviral research 38, 153-179

Deeks SG, Smith M, Holodny M, Kahn JO, 1997

HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians

JAMA 277, 145-153

Demeter LM, Meehan PM, Morse G, Gerondelis P, Dexter A, Berrios L, Cox S, Freimuth W, Reichman RC, 1997

HIV 1 drug susceptibilities and reverse transcriptase mutations in patients receiving combination therapy with didanosine and delavirdine

J of AIDS and Human Retroviruses 14, 136-144

Dietz V., Hillesheimer W., Freund H.-J., 1974

Correlation between tremor, voluntary contraction and firing patterns of motor units in Parkinson disease

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 37, 927-37

Drusano GL, Bilello JA, Stein DS, Nessly M, Meibohm A, Emini EA, Deutsch P, Condra J, Chodakewitz J, Holder DJ, 1998

Factors Influencing the Emergence of Resistance to Indinavir: Role of Virologic, Immunologic, and Pharmacologic Variables

The Journal of Infectious Diseases 178, 360-367

- Dueweke TJ, Kèzdy FJ, Wazak GA, Deibel MR Jr., Tarpley WG, 1992  
The binding of a novel bisheroarylpiperazine mediates inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase  
J Biol Chem 267, 27-30
- DuPont Pharmaceuticals Company 1998  
Sustiva™ (efavirenz capsules) Prescribing information: 17. Sep. 1998
- Ellis RJ, Hsia K, Spector SA, Nelson JA, Heaton RK, Wallace MR, Abramson I, Atkinson JH, Grant I, McCutchan JA, 1997  
Cerebrospinal fluid human Immunodeficiency virus type-1 RNA levels are elevated in neurocognitively impaired individuals with acquired Immunodeficiency syndrome.  
HIV Nebehavioral Research center Group  
Ann Neurol 42, 679-88
- Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli, Spector SA, Hsia K, Wolfson T, Abramson I, Grant I, McCutchan JA, 2000  
Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources  
Neurology 54 (2), 927-36
- Enger C, Graham N, Peng Y, Chmiel JS, Kingsley LA, Detels R, Munoz A, 1996  
Survival from early, intermediate and late stages of HIV infection  
JAMA 275, 1329-34
- Enting RH, Hoetelmanns RM, Lange J, Burgess JA, Beijnen JH, Powderly WG, 1998  
Antiretroviral drugs and the central nervous system  
AIDS 12, 1941-55
- Erickson J, Neidhart DJ, VanDrie J, Kempf DJ, Wang XC, Norbeck DW, Plattner JJ, Rittenhouse JW, Turon M, Wideburg N et al, 1990  
Design, activity, and 2.8 °A chrystal structure of a C2symmetric inhibitor complexed to HIV-1 protease  
Science 249, 527-33
- Evartz E.V., Teräväinen H., Calne D.B., 1981  
Reaction time in Parkinson disease  
Brain 104, 167-86
- Felgenhauer K, 1987  
Another venereal disease with frequent nervous system involvement: Neuro-AIDS  
J Neurol 234, 65-66

Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT et al, 1987

The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-Related Complex: A double-blind, placebo controlled trial

N Engl J Med 371, 185-91

Fischl MA, Richman DD, Saag M, Chiang Meng T, Squires KE, Holden-Wiltse J, Meehan PM, 1997

Safety and Antiviral Activity of Combination Therapy With Zidovudine, Zalcitabine, and two Doses of Interferon- $\alpha$ 2a in Patients With HIV

Journal of AIDS and Human Retroviruses 16(4), 247-53

Floridia M, Bucciardini R, Ricciardulli D, Fragola V, Pirillo MF, Weimer LE, Tomino C, Giannini G, Galluzzo CM, Andreotti M, Cargnel A, Alberici F, De Rienzo B, Leoncini F, Fiaccadori F, Francisci D, Grillone W, Ortona L, Piazza M, Scalzini A, Nigra E, Tumietto F, Vella S, 1999

A Randomized, Double-Blind Trial on the Use of a triple Combination Including Nevirapine, a Nonnucleoside Reverse Transcriptase HIV Inhibitor, in Antiretroviral-Naive Patients With Advanced Disease

Journal of AIDS and Human Retrovirology 20, 11-19

Foudraine NA, Hoetelmans RMW, Lange JMA, de Wolf F, van Benthem BHB, Maas JJ, Keet IPM, Portegies P, 1998

Cerebrospinal-fluid HIV-1 RNA and drug concentrations after treatment with lamivudine plus zidovudine or stavudine

The Lancet 351, 1547-51

Funke I, Hahn A, Rieber EB, Weiss E, Riethmüller G, 1987

The cellular receptor CD4 of the human immunodeficiency virus is expressed on neurons and glial cells in human brain

Journal of Experimental Medicine 165, 1230-5

Furman PA, Fyfe JA, St. Clair M et al., 1986

Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-tripelphosphate with human immunodeficiencyvirus reverse transcriptase

Proc Natl Acad Sci USA 83, 8333-7

- Gabuzda D.H., Ho D.D., De la Monte S.M., Hirsch M.S., Rota T.R., 1986  
Immunohistochemical identification of HTLV-III antigen in brains of patients with AIDS  
Annals of Neurology 20, 289-293
- Gao WY, Johns DG, Choekijchai S, Mitsuya H, 1995  
Disparate actions of hydroxyurea in potentiation of purine and pyrimidine 2'3'-dideoxynucleoside activities against replication of human immunodeficiency virus  
Proc Natl Acad Sci USA 92, 8333-8337
- Gendelman H.E., Leonard J.M., Dutko F.J., Koenig S., Khillan J.S. Meltzer M.S., 1988  
Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection in the central nervous system  
Annals of Neurology 23, S78-S81
- Gendelman HE, Zheng J, Coulter CL, Ghorpade A, Che M, Thylin M, Rubocki R, Persidsky Y, Hahn F, Reinhard J jun., Swindells S, 1998  
Suppression of Inflammatory Neurotoxins by Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-Associated Dementia  
The Journal of Infectious Diseases, 178; 1000-7
- Gilbert P, DeGruttola V, Hammer S, 1998  
Efficient Trial Design for Studying Combination Antiretroviral Treatments in Patients with Various Resistance Profiles  
The Journal of Infectious Diseases 178, 340-348
- Gisolf EH, Enting RH, Jurriaans S, de Wolf F, van der Ende ME, Hoetelmans RMW, Portegies P. Danner SA, 2000  
Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA during treatment with ritonavir/saquinavir or ritonavir/saquinavir/stavudine  
AIDS 14, 1583-9
- Gisslén M, Hagberg L, Svennerholm B, Norkrans G, 1997  
HIV-1 RNA is not detectable in the cerebrospinal fluid during antiretroviral combination therapy [letter]  
AIDS 11, 1194
- Giulian D, Vaca K, Noonan CA, 1990  
Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1  
Science 250, 1593-6

- Glass J., Wesselingh S., Selnes O., McArthur J., 1993  
Clinical-neuropathologic correlation in HIV-associated dementia  
Neurology 43, 2230-7
- Gonzales M.F., Davis R.L., 1988  
Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome  
Neuropathol Appl Neurobiol 14, 345-63
- Grassi M.P., Clerici F., Boldorini R., Perin C., Vago L., D'Arminio Monforte A., Borella M., Nebuloni M., Mangoni, 1997  
HIVE and HIV Leukoencephalopathy are associated with distinct clinical and radiological subtypes of the AIDS dementia complex  
AIDS 11, 690-1
- Gray F., Scaravilli F., Everall I., Chrétien F., An S., Boche D., Adle-Biassette H., Wingertsman L., Durigon M., Hurltel B., Chiodi F., Bell J., Lantos P., 1996  
Neuropathology of early HIV-1-infection  
Brain pathology 6, 1-15
- Gray CM, Schapiro JM, Winters MA, Merigan TC, 1998  
Changes in CD4+ and CD8+ T Cell Subsets in response to Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV Type 1-Infected Patients with Prior Protease inhibitor Experience  
AIDS Research and Human Retroviruses 14 (7), 561-569
- Gulick RM, 1997  
Current antiretroviral therapy: an overview  
Quality of Life Research 6, 471-474
- Gurtman A, Borrego F, Klotman ME, 1998  
Management of Antiretroviral Therapy  
Seminars in Nephrology 18(4), 459-480
- Guttman H, Fricker G, Drewe J, Toeroek M, Miller DS, 1999  
Interactions of HIV protease inhibitors with ATP dependent drug export proteins  
Mol Pharmacol 56, 383-9

Haas D, Seekins D, Cooper R et al., 1998

A phase II, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the antiretroviral activity and safety of efavirenz (EFV, Sustiva, DMP 266) in combination with lamivudine (3TC) at 36 weeks [DMP 266-005][abstract]

12<sup>th</sup> Int Conf AIDS, 28 Juni bis 3. Juli 1998, Genf, Schweiz

Haas DW, Stone J, Clough LA, Johnson B, Spearman P, Harris VL, Nicotera J, Johnson RH, Raffanti S, Zhong L, Bergqwis P, Chamberlin S, Hoagland V, Ju WD, 2000

Steady-state pharmacokinetics of indinavir in Cerebrospinal fluid and plasma among adults with Immunodeficiency virus type 1 infection

Clinical Pharmacology & Therapeutics 68(4) 367-74

Hahn B, Saag MS, Shaw GM, 1995

Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection

Nature 373, 117-122

Hall DB, Montaner JGS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Dohnanyi, Myers M, Lange J, Conway B, 1998

Induction-maintenance antiretroviral therapy: proof of concept

AIDS12(7), F41-F44

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ, Feinberg JE, Balfour HH, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA for the AIDS Clinical Trial Group 320 Study Team, 1997

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

The New England Journal Of Medicine 337 (11), 725-733

Hammer SC und Yeni P, 1998

Antiretroviral therapy: where are we?

AIDS 12 Suppl A, S181-S188

Harris M, Durakovic C, Rae S, Raboud J, Fransen S, Shillington A, Conway B, Montaner, 1998

A Pilot Study of Nevirapine, Indinavir, and Lamivudine among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease Who Have Had Failure of Combination Nucleoside Therapy

The Journal of Infectious Diseases 177, 1514-1520

- Haubrich R und Richman D, 1999  
Nevirapine, Didanosine, and Zidovudine for Patients With HIV: The Incas Trial  
(Letter)  
JAMA 281(2), 130-131
- Havir D, Chheeseman S, McLaughlin M, Murphy R, Erice A, Spector SA, Greenough TC,  
Sullivan JL, Hall D, Myers M, Lamson M, Richman DD, 1995  
Highdose Nevirapine: Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral effect in patients  
with human immunodeficiency virus infection  
J Infect Dis 171, 537-545
- Havir DV und Lange JMA, 1998  
New antiretrovirals and new combinations  
AIDS 12 Suppl A, S165-S174
- Havir DV, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, Ionnidis JPA,  
Holohan MK, Leavitt R, Richman DD, 1998  
Maintenance Antiretroviral Therapies in HIV-Infected Subjects with Undetectable  
Plasma HIV RNA After Triple-Drug-Therapy  
The New England Journal of Medicine 339(18), 1261-1268
- Hefter H., Hömberg V., Lange H.W., Freund H.-J., 1987  
Impairment of Rapid movement in Huntington disease  
Brain 110, 585-612
- Hefter H., Elsing C., Strohmeyer G., Freund H.-J., 1990  
Motor dysfunction in HIV-infected patients without detectable central-nervous deficit  
Journal of Neurology 237, 362-8
- Hefter H., 1991  
Untersuchungen zur Zeitstruktur willkürlicher Bewegungen von Normalpersonen und  
Patienten mit motorischen Störungen  
University of Duesseldorf, MD thesis
- Helweg-Larsen S., Jakobson J., Boesen F., Arlien-Söborg P., 1986  
Neurological complications and concomitants of AIDS  
Acta Neurologica Scandinavica 74, 467-74
- Henry K, Stiffman M, Feldman J, 1997  
Antiretroviral therapy for HIV infection  
Antiretroviral therapy 102(4), 100-120

Hirsch MS, D'Aquila RT, 1993

Therapy for human immunodeficiency virus infection

N Engl J Med 328, 1686-95

Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Demeter LM, Hammer SM, Jacobsen DM, Kuritzkes DR, Loveday C, Mellors JW, Vella S, Richman DD, 1998

Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults With HIV Infection

JAMA 279(24) 1984-1991

Ho DD, Rota TR, Shooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman IE, Resnick L, Felsenstein D, Andrews CA, Hirsch HS, 1985

Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neuronal tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome

N Engl J Med 313, 1493-97

Ho DD, Bredeisen DE, Vinters HV, Daar ES, 1989

The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Dementia Complex

Ann Intern Med 111, 400

Ho D, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M, 1995

Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection

Nature 373, 123-6

Ho D, 1995

Time to hit HIV, Early and Hard

NEJM 333(7)

Ho DD, 1998

Toward HIV Eradication or Remission: The Tasks Ahead

Science 280, 1866-7

Hodinka RL, 1997

What Clinicians Need To Know About Antiviral Drugs And Viral Resistance

Antimicrobial Resistance 11(4), 945-967

Hoetelmans RMW, Kraaijeveld CL, Meenhorst PL, Mulder JW, Burger DM, Koks CHW, Beijnen JH, 1997

Penetration of 3'-Amino-3'-Desoxythymidine, a Cytotoxic Metabolite of Zidovudine, Into the Cerebrospinal Fluid of HIV-1-Infected Patients

J of AIDS and Human retroviruses 15, 131-136

Hoetelmans RMW, Reijers MHE, Weverling GJ, ten Kate RW, Wit FWNM, Mulder JW, Weigel HM, Frissen PHJ, Roos M, Jurriaans S, Schuitemaker H, de Wolf F, Beijnen JH, Lange JMA, 1998

The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy

AIDS 12(11), F111-F115

Hogg RS, Rhone SA, Yip B, Sherlock C, Conway B, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG, 1998

Antiviral effect of double and triple drug combinations amongst HIV-infected adults: lessons from the implementation of viral load-driven antiretroviral therapy

AIDS 12 (3), 279-284

Hogg R.S., Heath K.V., Yip B., Craib J.P., O'Shaughnessy M.V., Schechter MT, Montaner JSG, 1998

Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy

JAMA 279, 450-4

Holtzer CD, Jacobson MA, Hadley WK, Huang L, Stanley HD, Montani R, Wong MS, Stansell JD, 1998

Decline in the rate of specific opportunistic infections at San Francisco General Hospital, 1994-1997

AIDS 1998, 12 (14), 1031-3

Horowitz S.L., Benson D.F., Gottlieb M.S. et al., 1982

Neurological complications of gay-related immunodeficiency disorder

Ann Neurology 12,80

Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ, 1998

Ritonavir: clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents

Clin Pharmacokinet, 35; 275-91

Hughes E, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, Kuritzkes DR, Scott WA, Spector SA, Basgoz N, Fischl MA, D'Aquila RT for the ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team, 1997

Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response

Ann Intern Med 126, 929-938

Hughes E., Bell J.E., Simmonds P., 1997

Investigation of the dynamics of the spread of HIV-1 to brain and other tissue by evolutionary analysis of sequences from the p17gag and env genes

Journal of Virology 71, 1272-80

Hurwitz A, Berman J, Lyman W, 1994

The role of the blood brain barrier in HIV infection of the central nervous system

Adv Neuroimmunol 4, 249-256

Ioannidis JPA, Bassett R, Hughes MD, Volberding PA, Sacks HS, Lau J, 1997

Predictors and Impact of Patients Lost to Follow-Up in a Long-Term Randomized Trial of Immediate Versus Deferred Antiretroviral Treatment

Journal of AIDS and Human Retroviruses 16(1), 22-30

Jacobson M.A., French M., 1998

Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy

AIDS 1998; 12 Suppl A: S157-63

Jarvis B und Faulds D, 1998

Nelfinavir. A Review of its therapeutic efficacy in HIV Infection

Drugs 56 (1), 148-166

Joly V und Yeni P, 2000

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ann. Med. interne 151 (4), 260-267

Jütte A, Schwenk A, Franzen C, Romer K, Diet F, Diehl V, Fatkenheuer G, Salzberger B, 1999

Increased morbidity from severe coronary heart disease in HIV-patients receiving protease inhibitors

(Abstract 656) 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, Chicago, Ill, 1999

Kakuda TN, Struble KA, Piscitelli SC, 1998

Protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection

Am J Health-Syst Pharm 55, 233-54

Kamps B.S. 1993 in AIDS 1993

Diagnostik und Therapie HIV-assoziiierter Erkrankungen

Steinhäuser Verlag Wuppertal 1993, S.144 ff.

- Karpas A, Ash S, Bainbridge D, 1998  
How to prolong the effects of combination therapy for HIV  
Molecular Medicine Today, June 1998, 244-9
- Katlama C, 1999  
Review of NNRTIs: "today and tomorrow"  
Int J Clin Dis Suppl 103, 16-20
- Katzenstein DA, 1997  
Adherence as a Particular Issue With Protease Inhibitors  
Journal of the Association of nurses in AIDS Care 8 Suppl, 10-17
- Kaufmann GR, Duncombe C, Cunningham P, Beveridge A, Carr A, Sayer D, French M, Cooper DA, 1998  
Treatment response and durability of a double protease inhibitor therapy with saquinavir and zidovudine in an observed cohort of HIV-1-infected individuals  
AIDS 12(13), 1625-1630
- Kazanjian PH, Adams DL, MacDonald L, Newman GW, 1997  
Effect of antiviral agents on HIV replication in macrophages isolated from HIV-infected persons [abstract]  
In Program and Abstracts of the 4<sup>th</sup> conference on retroviruses and opportunistic infections, Washington DC  
Infectious Disease Society of America, 1997, 102
- Kepler TB und Perelson AS, 1998  
Drug concentration heterogeneity facilitates the evolution of drug resistance  
Proc Natl Acad Sci USA 1998, 95: 11514-19
- Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wodd AJ, Roden DM et al., 1998  
The Drug transporter p-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors  
J Clin Invest, 101; 289-94
- Koenig S., Gendelman H., Orenstein J., Dal Canto C., Pezeshpour G., Yungbluth M., Janotta F., Aksamit A., Martin M., Fauci S., 1986  
Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy  
Science 233, 1089-93

Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, Davis LJ, Heimbach JC, Dixon RA, Scolnick EM, Sigal IS, 1988

Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity  
Proc Natl Acad Sci USA 85, 4686-90

Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, Falloon J, Davey RT, Walker RE, Polis MA, Spooner K, Metcalf JA, Baseler M, Fyfe G, Lane HC, 1996

Controlled Trial of Interleukin-2 Infusions in Patients infected with the Human Immunodeficiency Virus  
The New England Journal of Medicine 335 (18), 1350-6

Kovacs JA, Davey RTJ, Lane HC, 1997

Interleukin-2 infusions in HIV-infected patients  
N Engl J Med 336:1260

Kovacs JA, Imamichi H, Vogel S, Metcalf JA, Dewar RL, Baseler M, Stevens R, Adelsberger J, Lambert L, Davey RT, Walker RE, Falloon J, Polis MA, Masur H, Lane HC, 2000

Effects of intermittent interleukin-2 therapy on Plasma and Tissue Human Immunodeficiency virus levels and Quasi-Species Expression  
The journal of Infectious Diseases 182, 1063-9

Krajewski S, James HJ, Ross J, Blumberg BM, Epstein LG, Gendelman HE, Gummuluru BM, Dewhurst S, Sharer LR, Reed JC, Gelbard HA, 1997

Expression of pro- and anti-apoptosis gene products in brains from paediatric patients with HIV-1 encephalitis  
Neuropathol Appl Neurobiol 23 (3), 242-53

Kravcik S, Gallicano A, Roth V, Cassol S, Hawley-Foss N, Badley A, Cameron DW, 1999

Cerebrospinal fluid HIV RNA and drug levels with combination ritonavir and saquinavir  
J Acquir Immune Defic Syndr 21, 371-5

Kure K., Weidenheim K.M., Lyman W.D., Dickson D.W., 1990

Morphology and distribution of HIV-1 pg41-positive microglia in subacute AIDS encephalitis  
Acta Neuropathologica 80, 393-400

- Lalezari J, Hhaubrich R, Burger HU et al., 1996  
Improved survival and decreased disease progression of HIV in patients treated with saquinavir and zalcitabine (abstract no. LB.B6033)  
XI th International Conference on AIDS  
Vancouver 7.-12 Juli 1996
- Lantos P.L., McLaughlin J.E., Scholtz C.L., Berry C.L., Tighe J.R., 1989  
Neuropathology of the brain in HIV infection  
Lancet 1, 309-10
- Lazarini F, Seilhean D, Rosenblum O, Suarez S, Conquy L, Uchihara, T, Sazdovitch, Mokhtari K, Maisonobe T, Boussin F, Katlama C, Bricaire F, Duyckaerts C, Hauw JJ, 1997  
Human immunodeficiency virus Type 1 DNA and RNA load in brains of demented and nondemented patients with acquired immunodeficiency syndrome  
J Neurovirol 3, 299-303
- Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, Vernazza P, Sudre P, Flepp M, Furrer H, Francioli P, Weber R, 1999  
Clinical Progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study  
The Lancet 353, 863-868
- Lerner BH, Gulick RM, Neveloff Dubler N, 1998  
Rethinking Nonadherence: Historical Perspectives on Triple-Drug therapy for HIV Disease  
Annals of Internal Medicine 129(7), 573-8
- Letendre SL, Capparelli EV, Ellis RJ, McCutchan JA and The Neurobehavioral Research Center group, 2000  
Indinavir population pharmacokinetics in Plasma and Cerebrospinal Fluid  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 44(8), 2173-5
- Levy J.A., 1998  
Caution: Should we be treating HIV infection early ?  
Lancet 351, 1682-6
- Lipton SA, Gendelman HE, 1995  
Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome  
N Engl J Med 332, 934-40

- Lipton S.A., 1997  
Neuropathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome dementia  
Current opinion in Neurology 10, 247-53
- Lokensgard JR, Chao CC, Gekker G, Hu S, Peterson PK, 1998  
Benzodiazepines Glia, and HIV-1 Neuropathogenesis  
Molecular Neurobiology 18(1), 27-33
- Lori F, Malykh AG, Foli A, Maserati R, De Antoni A, Minoli L, Padrini D, Antoni AD, Barchi E, Jessen H, Wainberg MA, Gallo RC, Lisziewicz J, 1997  
Combination of a Drug Targeting the Cell with a Drug Targeting the Virus Controls Human Immunodeficiency Virus Type 1 Resistance  
AIDS Research and Human Retroviruses 13(16), 1403-9
- Losso MH, Belloso WH, Emery S, Benetucci JA, Cahn PE, Lasala MC, Lopardo G, Salomon H, Saracco M, Nelson E, Law MG, Davey RT, Allende MC, Lane HC and the Vanguard Study Group, 2000  
A Randomized, Controlled, Phase II Trial Comparing Escalating Doses of Subcutaneous interleukin-2 plus Antiretrovirals versus Antiretrovirals Alone in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with CD4+ Cell Counts  $\geq 350/\text{mm}^3$   
The journal of Infectious Diseases 181,1614-21
- Lubetzki C, 1995  
Démence du SIDA, Évolution et perspectives thérapeutiques  
J Neuroradiol 22, 169-74
- Lutsar I, McCracken GH jun., Friedland IR, 1998  
Antibiotic pharmacodynamics in Cerebrospinal fluid  
Clin Inf Dis 27, 1117-27
- Maccario M, Scharre DW, 1987  
HIV and acute onset of psychosis  
Lancet II, 342
- Maddan PJ, Dalgeish AG, Mc Dougal JS, Clapham PR, Weiss RA, Axel R, 1986  
The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain  
Cell 47, 333-48

- Maden C, Hopkins SG, Smyser M, Lafferty WE, 1993  
Survival after AIDS diagnosis in Washington State: trends through 1989 and effect of the case definition change of 1987  
Journal of the Acquired Immune Deficiency Syndrome 6, 1157-61
- Maenza J und Flexner C, 1998  
Combination Antiretroviral Therapy for HIV Infection  
American Family Physician 57 (11) 2789-2798
- Markowitz M, Mo H, Kempf DJ, Norbeck DW, Bhat TN, Erickson JW, Ho DD, 1995  
Selection and analysis of human immunodeficiency virus type 1 variants with increased resistance to ABT-538, a novel protease inhibitor  
J Virol 69 (2), 701-6
- Martin JA, 1992  
Recent advantages in the design of HIV proteinase inhibitors  
Antiviral Res 17, 265-78
- Martin C, Sönnnerborg A, Svensson JO, St<sup>o</sup>ahle L, 1999  
Indinavir-based treatment of HIV-1 infected patients: efficacy in the central nervous system  
AIDS 13, 1227-32
- Martinelli C., Zazzi M., Ambu S., Bartolozzi D., Corsi P., Leoncini F., 1998  
Complete regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma-associated human herpesvirus-8 during therapy with indinavir  
AIDS 1998; 12: 1717-9
- Martínez E., Casamitjana R., Conget I., Gatell J.M., 1998  
Protease inhibitor-associated hyperinsulinaemia  
AIDS 1998; 12(15): 2077-9
- Mayers D.L., 1998  
Drug-resistant HIV-1: the virus strikes back  
JAMA 279, 2000-2
- Mayers D, 1999  
Maintenance Antiretroviral Treatment in HIV Infection  
JAMA 281(6) 497-498

- Mc Arthur JC, Hoover DR, Bacellar H, 1993  
Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors  
Multicenter AIDS cohort study  
Neurology 43, 2245-52
- Mc Arthur JC, McClernon DR, Cronin MF, Nance-Sproson TE, Saah AJ, Clair MSt, Lanier ER, 1997  
Relationship between human Immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in Cerebrospinal fluid and brain  
Ann Neurol 42, 689-98
- McElrath MJ, Pruett JE, Cohn ZA, 1989  
Mononuclear phagocytes of blood and bone marrow: comparative roles as viral reservoirs in human immunodeficiency virus type 1 infections  
Proc Natl Acad Sci USA 86, 675-9
- Mellors J, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA, 1996  
Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma  
Science 272, 1167-70
- Mellors J, Munoz A, Giorgi J, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR jun., 1997  
Plasma viral load and CD4+lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection  
Ann Internal Med 126, 946-54
- Meltzer MS, Nakamura M, Hansen BD, Turpin JA, Kalter DC, Gendelman HE, 1990  
Macrophages as susceptible targets for HIV infection, persistent viral reservoirs in tissue, and key immunoregulatory cells that control levels of viruse replication and extend of disease  
AIDS Res Hum Retroviruses 6, 967-71
- Merry C, Barry MG, Mulcahy F, Tjia JF, Halifax KL, Heavey J, Kelly C, Back DJ, 1997  
Ritonavir pharmacokinetics alone and in combination with saquinavir in HIV-1 infected patients  
AIDS 12, 325-326
- Merry C, Barry MG, Mulcahy F, Ryan M, Tjia JF, Halifax KL, Breckenridge AM, Back DJ, 1998  
The pharmacokinetics of combination therapy with nelfinavir and nevirapine  
AIDS 12, 1163-1167

- Miller K., Jones E., Yanovski J., Shankar R., Feuerstein I., Falloon J., 1998  
 Increased intra-abdominal fat deposits in patients on indinavir  
 (Abstract 413) 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 1998
- Mitsuya H, Weinhold KJ, Furmann PA, St.Clair MH, Lehrman S, Gallo RC, Bolognesi D, Barry DW, Broder S, 1985  
 3'azido-3'deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T lymphotropic virus type III-lymphadenopathy associated virus in vitro  
 Proc Nat Acad Sci USA 82 (20), 7096-100
- Mitsuya R, Yarchoan R, Broder S, 1990  
 Molecular targets for AIDS therapy  
 Science 249, 1533-44
- MMWR, 1998  
 Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents  
 MMWR 47 RR5, 43-82
- Möller AA, Jäger H, Bremer D, 1988  
 Paranoide Psychosen bei HIV-Infektion  
 Dt. Medizinische Wochenschrift 113, 1234-35
- Montaner JSG, Montessori V, Harrigan R, O'Shaughnessy M, Hogg R, 1999  
 Antiretroviral therapy: "the state of the art"  
 Biomed & Pharmacother 53, 63-72
- Montaner JSG, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, Wainberg MA, Smith D, Robinson P, Hall D, Myers M, Lange JMA, for the INCAS Study Group  
 A Randomized, Double-blind Trial Comparing Combinations of Nevirapine, Didanosine, and Zidovudine for HIV-Infected Patients. The INCAS Trial  
 JAMA 279 (12), 930-937
- Montaner J, Vella S, Antunes F, 1998  
 Changing Aspects of HIV Therapy. Living with Hope and Reality  
 8-9 March 1998, Lisbon, Portugal

- Moyle GJ, Gazzard BG, Cooper DA, Gatell J, 1998  
 Antiretroviral Therapy for HIV-Infection  
 Drugs 55 (3), 383-404
- Moyle G., Baldwin C., Dent N. et al., 1999  
 Management of indinavir-associated metabolic changes by substitution with efavirenz  
 in virologically controlled HIV+ persons ( Abstract 669)  
 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Ill, 1999
- Moyle GJ, Sadler M, Buss N, 1999  
 Plasma and Cerebrospinal Fluid Saquinavir Concentrations in Patients Receiving  
 Combination Antiretroviral Therapy  
 Clinical Infectious Diseases 28(2), 403-4
- Mueller BU, Anderson BD, Farley MQ, Murphy R, Zuckerman J, Jarosinski P, Godwin K,  
 McCully CL, Mitsuya H, Pizzo PA, Balis FM, 1998  
 Pharmacokinetics of the Protease inhibitor KNI-272 in Plasma and Cerebrospinal  
 Fluid in Nonhuman Primates after intravenous dosing and in Human  
 Immunodeficiency Virus-Infected Children after Intravenous and Oral Dosing  
 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42 (7), 1815-1818
- Mueller BU, Zeichner SL, Kuznetsov VA, Heath-Chiozzi M, Pizzo PA, Dimitrov DS, 1998  
 Individual prognoses of long-term responses to antiretroviral treatment based on  
 virological, immunological and pharmacological parameters measured during the first  
 week under therapy  
 AIDS 12 (15), F191-F196
- Murphy RL, Gulick RM, DeGruttola V, D'Aquila RT, Eron JJ, Sommadossi JP, Currier JS,  
 Smeaton L, Frank I, Caliendo AM, Gerber JG, Tung R, Kuritzkes DR, 1999  
 Treatment with Amprenavir Alone or Amprenavir with Zidovudine and Lamivudine  
 in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection  
 The Journal of Infectious Diseases 179, 808-816
- Navia B.A., Jordan B.D., Price R.W., 1986  
 The AIDS Dementia Complex: I. Clinical Features  
 Ann Neurology 19, 517-24
- Navia B.A., Cho E.S., Petit C.K., Price R.W., 1986  
 The AIDS Dementia Complex: II Neuropathology  
 Ann Neurology 19, 525-35

Navia MA, Fitzgerald PM, McKeever BM, Leu CT, Heimbach JC, Herber WK, Sigal IS, Darke PL, Springer JP, 1989

Three-dimensional structure of aspartyl protease from immunodeficiency virus HIV-1  
Nature 337 (4918), 615-20

Nottet H, Persidsky Y, Sasseville V, Nukuna A, Bock P, Zhai Q, Sharer L, McComb R, Swindells S, Soderland C, Gendelman H, 1996

Mechanisms for the transendothelial migration of HIV-1 infected monocytes into brain  
J Immunol 156, 1284-1295

O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hilgartner MW, Cohen AR, Luban N, Hatzakis A, Aledort LM, Rosenberg PS, Miley WJ, Kroner BL, Goedert JJ, 1996

Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study  
JAMA 276, 105-10

O'Brian WA., Hartigan P.M., Martin D., Esinhart J., 1996

Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte count relative to treatment and prognosis to AIDS  
New England Journal of Medicine 334, 425-31

Ollo C, Johnson R, Grafman J, 1991

Signs of cognitive change in HIV disease: an event-related brain potential study  
Neurology 41, 65-9

Owen WF, 1998

Antiretroviral Therapies  
Clinics in Podiatric Medicine and Surgery 15(2), 227-239

Pakker ND, Kroon EDMB, Roos M, Otto SA, Hall D, Wit FWNM, Hamann D, van der Ende ME, Claessen FAP, Kauffmann RH, Koopmans PP, Kroon FP, ten Napel CHH, Sprenger HG, Weigel HM, Montaner JSG, Lange JMA, Reiss P, Schellekens PTA, Miedema F, 1999

Immune restoration does not invariably occur following long-term HIV-1 suppression during antiretroviral therapy  
AIDS 13(2), 203-212

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD, and the HIV Outpatient Study Investigators, 1998

Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus Infection

New England Journal of Medicine 338 (13), 853-60

Pantaleo G, Graziozi C, Demarset JF, Butini L, Montroni M, Cox CH, Kotler DP, Orenstein JM, Fauci AS, 1993

HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease

Nature 362, 355-358

Peluso R, Haase A, Stowring L, Edwards M, Ventura P, 1986

A Trojan Horse mechanism for the spread of visna virus in monocytes

Virology 147, 231-6

Peng C, Ho BK, Chang TW, Chang NT, 1989

Role of human immunodeficiency virus type 1-specific protease in core protein maturation and viral infectivity

J Virol 63, 2550-2556

Perelson AS, Neumann, AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD, 1996

HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell span, and viral generation time

Science 271, 1582-6

Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M, Ho DD, 1997

Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy

Nature 387, 188-191.

Perno CF, Bergamini A, Pesce CD, Milanese G, Capozzi M, Aquaro S, Thaisrivongs S, Tarpley WG, Zon G, D'Agostini C, Rocchi G, Garaci E, Calió R, 1993

Inhibition of the Protease of Human Immunodeficiency Virus blocks Replication and Infectivity of the Virus in Chronically Infected Macrophages

The Journal of Infectious Diseases 168, 1148-56

Perry C, Benfield P, 1997

Nelfinavir

Drugs 54, 1-87

Persidsky Y, Stins M, Way D, Witte M, Weinand M, Kim K, Bock P, Gendelman H, Fiala M, 1997

A model for monocyte migration through the blood-brain barrier during HIV-1 encephalitis

J Immunol 158, 3499-3510

Petito C.K. Cho E.S., Lemann W., Navia B.A., Price R.W., 1986

Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review

J Neuropathol Exp Neurol 45, 635-46

Petito C.K., Roberts B., 1995

Evidence of apoptotic cell death in HIV encephalitis

American Journal of Pathology 146, 1121-30

Pharmacia & Upjohn, 1997

Rescriptor Tablets (delavirdine mesylate tablets): Prescribing Information

Pialoux G, Fournier S, Moulignier A, Poveda J-D, Clavel F, Dupont B, 1997

Central nervous system as a sanctuary site for HIV-1 infection despite treatment with zidovudine, lamivudine and indinavir [letter]

AIDS 11, 1302-3

Pillay D und Zambon M, 1998

Antiviral drug resistance

BMJ 317 (7159), 660-662

Portegies P., 1995

HIV-1, the brain, and combination therapy

Lancet 346, 1244-5

Portegies P, de Gans J, Lange JM, Derix MM, Speelman H, Bakker M, Danner SA, Goudsmit J, 1989

Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment

BMJ 299, 819-21

Portegies P, Enting EH, de Gans J, Algra PR, Derix MM, Lange JM, Goudsmith J, 1993

Presentation and course of AIDS dementia complex: 10 years follow-up in Amsterdam, The Netherlands

AIDS 7 (5), 669-675

- Postic B, Horvath JA, Green PA, Bryan CS, 1998  
Antiretroviral Therapy, 1998  
The Journal of the South Carolina medical Association 94(5), 207-217
- Preston BD, Poiesz BJ, Loeb LA, 1988  
Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase  
Science 242, 1168-71
- Price R.W., Brew B., Sidtis J., Rosenblum M., Scheck A.C., Cleary P., 1988  
The brain in AIDS: Central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex  
Science 239, 586-592
- Price R.W., Brew B.J., Roke M., 1992  
Central and peripheral nervous system complications of HIV-1 infection and AIDS  
In AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention  
Edited by De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.  
Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 237-57
- Raboud J.M., Montaner J.S., Conway B., Rae S, Reiss P, Vella S, Cooper D, Lange J, Harris M, Wainberg MA, Robinson P, Myers M, Hall D, 1998  
Suppression of plasma viral load below 20 copies / ml is required to achieve a long-term response to therapy  
AIDS 12 (13), 1619-24
- Rachlis AR, Zarowny DP for the Canadian HIV Trials Network Antiretroviral Working Group  
Guidelines for antiretroviral therapy for HIV infection  
CMAJ 158, 496-505
- Race E, Gilbert SM, Sheldon JG, Rose JSL, Moffatt AR, Sitbon G, Dissanayeke SR, Cammack N, Duncan IB, 1998  
Correlation of response to treatment and HIV genotypic changes during Phase III trials with saquinavir and reverse transcriptase inhibitor combination therapy  
AIDS 12(12), 1465-1474

Rana KZ, Simmons KA, Dudley MN, 1997

Reduction of the IC50 of didanosine by hydroxyurea against HIV [abstract]

In: Program and Abstracts of the 37<sup>th</sup> interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario

American Society for Microbiology, 1997, 266

Rana KZ und Dudley MN, 1999

Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitors

Pharmacotherapy 19(1), 35-59

Reedijk M, Boucher CAB, van Bommel T, Ho DD, Tzeng TB, Sereni D, Veyssier P, Jurriaans S, Grannemann R, Hsu et al., 1995

The safety, pharmacokinetics and antiviral activity of A77003, a C2 symmetry-based human immunodeficiency virus protease inhibitor

Antimicrob Agents Chemother 39 (7), 1559-64

Rhodes R.H., 1987

Histopathology of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome

Hum Pathol 18, 636-43

Rhone SA, Hogg RS, Yip B, Sherlock C, Conway B, Schechter MT, O'Shaugnessy MV, Montaner JSG, 1998

The antiviral effect of ritonavir and saquinavir in combination amongst HIV-infected adults: results from a community-based study

AIDS 12 (6), 619-624

Richman DD, Havlir D, Corbeil J, Looney D, Ignacio C, Spector SA, Sullivan J, Cheeseman S, Barringer K, Pauletti D, Shih C-K, Myers M, Griffin J, 1994

Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy

J Virol 68, 1660-1666

Riddler S, Kahn J, Hicks C et al., 1998

Durable clinical anti HIV-1 activity (72 weeks) and tolerability for efavirenz (DMP266) in combination with indinavir (IDV)

[DMP 266-003, Cohort IV][abstract]

12<sup>th</sup> Int Conf AIDS, 28 Juni bis 3. Juli 1998

Genf, Schweiz

Roberts NA, Craig JC, Sheldon J, 1008

Resistance and cross-resistance with saquinavir and other HIV protease inhibitors:  
theory and practice

AIDS 12, 453-460

Rolinski B, Bogner JR, Sadri I, Wintergerst U, Goebel F, 1997

Absorption and Elimination Kinetics of zidovudine in the cerebrospinal Fluid in HIV-1-Infected Patients

J of AIDS and Human retroviruses 15, 192-197

Rosci MA, Pigorini F, Bernabei A Pan FM, Volpini V, Merigliano DE, Meligrana MF, 1992

Methods for detecting early signs of AIDS dementia complex in asymptomatic HIV-1 infected subjects

AIDS, 6 (11), 1309-16

Scaravilli, 1992

Neuropathology of HIV-1 and HTLV-1 infection

Baillieres Clin Neurol 1992 Apr 1(1), 211-38

Schapiro J:M., Winters M.A., Steward F., Efron B., Norris J., Kozal M., Merigan C., 1996

The effect of high dose saquinavir on viral load and CD4+ T cell counts in HIV-1 infected patients

Annals of internal medicine 124, 1039-50

Schmitt MA, Bigley JW, McKinnis R, Logue PE, Evans RW, Drucker JL, and the AZT Collaborative Group, 1988

Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT): Treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex

N Engl J Med 319 (24), 1573-1578

Schrager LK und D'Souza MP, 1998

Cellular and anatomical reservoirs of HIV-1 in patients receiving potent antiretroviral combination therapy

JAMA 280, 67-71

Seilhean D., Duyckaerts C., Hauw J.J., 1995

HIV and dementia: Neuropathology

Journal of Neurology 22(3), 161-2

- Seihean D, Michaud J, Duyckaerts C, Hauw JJ, 1998  
Physiopathologie de l'infection du système nerveux par le VIH-1 et de la démence du SIDA  
Revue neurologique 154 (12), 830-42
- Sereni D, 1998  
Antiviral Activity of amprenavir in combination with zidovudine/3TC in plasma and CSF in patients with HIV infection  
J Neurovirology 1998, 4, 365
- Shafer RW und Vuitton DA, 1999  
Highly active antiretroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with human immunodeficiency virus type 1  
Biomed and Pharmacother 53, 76-86
- Sharer R.L., Cho E.S., Epstein L.G., 1985  
Multinucleated giant cells and HTLV-III in AIDS encephalopathy  
Human Pathology 16, 760
- Sharer L.R., Kapila R., 1986  
Neuropathological observations in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS):  
Acta Neuropathologica (Berl.) 66, 188-98
- Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, Singer EJ, Collier AC, Richman DD, Hirsch MS, Schaerf FW, Fischl MA, Kiebertz K, Simpson D, Koch MA, Feinberg J, Dafni R, AIDS Clinical Trial Group, 1993  
Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial  
Ann Neurol 33, 343-349
- Skolnick AA, 1998  
Protease inhibitors may Reverse AIDS Dementia  
JAMA 279(6), 419
- Stahle L, Martin C, Svensson J-O, Sonnerborg QA, 1997  
Indinavir in cerebrospinal fluid of HIV-1-infected patients  
Lancet 350, 1823

Stankoff B., Suarez S., Roseblum O., Conquy L., Turell E., Bricaire F., Coutellier A., Calvez V., Lacomblez L., Tourbah A., Lubetzki C., 1998

Troubles cognitifs du SIDA: aspects cliniques, virologiques et neuroradiologiques  
Revue Neurologique 154, 843-9

Staprans S, Marlowe N, Glidden D, Novakovic-Agopian T, Grant RM, Heyes M, Aweeka F, Deeks S, Price RW, 1999

Time course of Cerebrospinal fluid responses to antiretroviral Therapy: evidence for variable compartmentalization of infection  
AIDS 13, 1051-61

Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, Dellamonica P, Skinhoj P, Johnson MA, Danner SA, Harrigan PR, Hill AM, Verity L, Mc Dade H, 1996

Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients  
JAMA 276 (2), 111-7

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Flanigan T et al., 1998

A phase II, multicenter, randomized, open-label study to compare the antiretroviral activity and tolerability of efavirenz (EFV) + indinavir (IDV) versus EFV + zidovudine (ZDV) + lamivudine (3TC), versus IDV + ZDV + 3TC at 24 weeks (DMP266-006) [abstract]

12<sup>th</sup> Int Conf AIDS, 28 Juni bis 3. Juli 1998, Genf, Schweiz

Stewart GJ, 1998

“You’ve gotta have HAART”  
MJA 169, 456-457

Stone VE, Clarke J, Lovell J, Steger K, Hirschhorn LR, Boswell S, Monroe AD, Stein MD, Tyree TR, Mayer KH, 1998

HIV/AIDS Patients’ Perspectives on Adhering to regimens Containing Protease Inhibitors  
J Gen Intern Med 13, 586-593

Stuart JWTC, Boucher CAB, Cooper DA, Galasso GJ, Richman DD, Thomas HC, Whitley RJ, 1998

Conference report: Summary of the III International Consensus Symposium on Combined Antiviral Therapy  
Antiviral research 38, 75-93

- Takasawa K, Terasaki T, Suzuki H, Ooie T, Sugiyama Y, 1997  
Distributed Model Analysis of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine and 2',3'-Dideoxyinosine  
Distribution in Brain Tissue and cerebrospinal Fluid  
The J of Pharmacology and Experimental Therapeutics 282, 1509-1517
- Tambussi G, Boeri E, Carrera P, Gianotti N, Lazzarin, 1998  
Prevalence of mutation associated to resistance with nucleoside analogues in a cohort  
of naive HIV-1 positive subjects during the period 1984-1997  
J Biol Regul Homeost Agents 12 Suppl 2, 32-4
- Tashima KT, Caliendo AM, Ahmad M, Gormley JM, Fiske WD, Brennan JM, Flanigan TP,  
1999  
Cerebrospinal fluid Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Suppression and  
Efavirenz Drug Concentrations in HIV-1-Infected Patients Receiving Combination  
Therapy  
The journal of Infectious Diseases 180, 862-4
- The Durban Declaration, 2000  
HIV causes AIDS. Curbing the spread of this virus must remain the first step towards  
eliminating this devastating disease  
Nature 406, 15-6
- Tozzi V, Narciso P, Galgani S et al., 1993  
Effects of zidovudine in 30 patients with mild to end-stage AIDS dementia complex  
AIDS 7, 683-692
- Tyor WR, Power C, Gendelman HE, Markham RB, 1993  
A model of human immunodeficiency virus encephalitis in scid mice  
Proc Natl Acad Sci USA 90, 8658-62
- UNAIDS, Geneva 2000  
Joint United Nations on HIV/AIDS (UNAIDS)  
Report on the Global HIV/AIDS Epidemie, Juni 2000
- Ungvarski PJ und Rottner JE, 1997  
Errors in Prescribing HIV-1 Protease Inhibitors  
Journal of the Association of Nurses in AIDS Care 8(4), 55-61
- Unutmaz D, Pileri P, Abrignani S, 1994  
Antigen-independent activation of naive and memory cells by cytokine combination  
J Exp. Med. 180, 1159

- Vacca JP und Condra JH, 1997  
Clinically effective HIV-1 protease inhibitors  
Drug Discov Today 1997,2; 261-72
- Vago L, Castagna A, Lazzarin A, Trabattoni G, Cinque P, Constanzi G, 1993  
Reduced frequency of HIV-induced brain lesions in AIDS patients treated with zidovudine  
J Acquir Immune Defic Syndr 6, 42-45
- Valdes JM, Boucher C, Cooper DA, 1995  
A short term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease  
New England journal of medicine 333(23), 1528-33
- Van Cleef GF, Fisher EJ, Polk RE, 1997  
Drug Interaction Potential with Inhibitors of HIV Protease  
Pharmacotherapy 17(4), 774-778
- Vandamme A-M, Van Laethem K, De Clercq E, 1999  
Managing Resistance to Anti-HIV Drugs  
Drugs 57(3), 337-361
- Vanhove GF, Kastrissios H, Gries J-M, Verotta D, Park K, Collier AC, Squires K, Sheiner LB, Blaschke T, 1997  
Pharmacokinetics of Saquinavir, Zidovudine and Zalcitabine in Combination Therapy  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy , Nov. 1997, 2428-2432
- Van Oijen MGCT, Preijers FWMB, 1997  
Rationale for the Use of Immunotoxins in the Treatment of HIV-Infected Humans  
Journal of Drug Targeting 5(2), 75-91
- Van Praag RME, Weverling GJ, Portegies P, Jurriaands S, Zhou X-J, Turner-Foisy ML, Sommadossi J-P, Burger DM, Lange JMA, Hoetelmans RMW, Prins JM, 2000  
Enhanced penetration of indinavir in Cerebrospinal fluid and semen after the addition of low-dose ritonavir  
AIDS 14, 1187-94

- Vasudevachari MB, Battista C, Lane HC, Psallidopoulos, MC, Zhao B, Cook J, Palmer JR, Romero DL, Tarpley WG, Salzman NP, 1992  
Prevention of the spread of HIV-1 infection with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors  
*Virology* 190, 269-277
- Vazeux R., Brousse N., Jarry A., Hénin D., Marche C., Vedrenne C., Mikol J., Wolff M., Michon C., Rezenbaum W., Bureau J.-F., Montagnier L., Brahic M., 1987  
AIDS subacute encephalitis, identification of HIV-infected cells  
*American Journal of Pathology* 126, 403-10
- Vella S, Fragola V, Palmisano, 1997  
Recent advances in antiretroviral therapy of HIV infection  
*Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 11 (1/2), 60-63
- Vella S, 1998  
HIV treatment – a rational approach to the use of antiretroviral agents  
*Haemophilia* 4, 616-618
- Venturi G, Catuzzi M, Romano L, Corsi P, Leoncini F, Valensin PE, Zazzi M, 2000  
Antiretroviral Resistance Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase and Protease from Paired Cerebrospinal Fluid and Plasma Samples  
*The journal of Infectious Diseases* 181, 740-5
- Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, Stein DS, Balfour HH, Reichman RC, Bartlett JA, Hirsch MS, Phair JP, Mitsuyasu RT, 1994  
The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection. Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group  
*JAMA* 272 (6), 437-42
- Von Giesen HJ, Hefter H, Roick H, Mauss S, Arendt G, 1994  
HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers  
*Journal of Neurology* 242, 20-25
- Washington CB, Duran GE, Man MC, Sikic BI, Blaschke TF, 1999  
Interaction of anti-HIV protease inhibitors with the multi-drug transporter p-glycoprotein (P-gp) in human cultured cells  
*J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 19, 203-9

Watkins BA, Dorn HH, Kelly WB, Armstrong RC, Potts BJ, Michaels F, Kufta CV, Dubois-Dalcq M, 1990

Specific tropism of HIV-1 for microglial cells in primary human brain cultures  
Science 249 (4968), 549-553

Weinstein B, 1999

Nevirapine, Didanosine, and Zidovudine for Patients With HIV: The Incas Trial  
(Letter)  
JAMA 281(2), 131

Wesselingh S., Power C., Glass J., Tyor W., McArthur J., Farber J., Griffin J., 1993

Intracerebral cytokine messenger RNA expression in acquired immunodeficiency  
syndrome dementia  
Annals of Neurology 33, 576-82

Wiley C., Schrier R., Nelson J., Lampert P., Oldstone M., 1986

Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of  
acquired immune deficiency syndrome patients  
Proc Nat Acad Sci USA 83 7089-93

Wilkie FL, Goodkin MD, Eisdorfer CE, Feaster D, Morgan R, Fletcher MA, Blaney N, Baum  
M, Szapocznik J, 1998

Mild Cognitive Impairment and Risk of Mortality in HIV-1 Infection  
Journal of Neuropsychiatry 10, 125-32

Williams AB, 1997

New Horizons: Antiretroviral Therapy in 1997  
Journal of the Association of Nurses in AIDS Care 8(4), 26-38

Williams A, 1997

Antiretroviral Therapy: Factors associated With Adherence  
Journal of the association of Nurses in AIDS Care 8 Suppl, 18-23

Wise B, 1996

Pharmacologic Update. Antiretroviral Therapy in Adults  
Journal of the American academy of Nurse Practitioners 8(7), 329-42

Wit FWNM, van Leeuwen R, Weverling GJ, Jurriaans S, Nauta K, Steingrover R, Schuijtemaker J, Eysen X, Fortuin D, Weeda M, de Wolf F, Reiss P, Danner SA, Lange JMA, 1999

Outcome and Predictors of Failure of High Active Antiretroviral Therapy: One-Year Follow-Up of a Cohort of Human Immunodeficiency Virus Type-1-Infected Persons  
The Journal of Infectious Diseases 179, 790-798

Wlodawer A, Miller M, Jaskolski M, Sathyanarayana BK, Baldwin E, Weber IT, Selk LM, Clawson L, Schneider J, Kent SB, 1989

Conserved folding in retroviral protease: crystal structure of a synthetic HIV-1 protease  
Science 245 (4918), 616-21

Yarchoan R, Pluda JM, Perno CF, Mitsuya H, Broder S, 1991

Antiretroviral therapy of HIV infection: current strategies and challenges for the future  
Blood 78, 859-84

Yerly S, Kaiser L, Mermillod B, Baumberger C, Hirschel B, Perrin L, 1995

Response of HIV RNA to didanosine as a predictive marker of survival  
AIDS 1995 9, 159-163

Zierler S, 1998

Efficacy vs Impact of Human Immunodeficiency Virus-Related Drug Therapies  
Epidemiology 9(6), 590-593

**Optimale antiretrovirale Therapie (HAART) bei HIV-1-positiven PatientInnen mit subklinischer cerebraler Manifestation: Kombination mit Protease-Inhibitoren (PIs) oder Nicht-Nukleosid-analogen Reverse Transkriptase Hemmern (NNRTIs)?**

Die Fortschritte in der antiretroviralen Therapie haben in den letzten Jahren zu einer deutlich längeren Überlebenszeit bei HIV (Human Immunodeficiency Virus) –infizierten Menschen geführt. Eine der schwerwiegendsten Komplikationen der HIV-Infektion stellt aber nach wie vor die cerebrale Manifestation dar.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkungen antiretroviraler Therapieregime auf cerebrale Veränderungen und immunologische Parameter bei der HIV-Infektion. Verglichen wurden Kombinationen aus NRTIs (Nukleosid-analogen Reverse Transkriptase Inhibitoren) mit NNRTIs (Nicht-Nukleosid-analogen Reverse Transkriptase Hemmern) sowie mit den PIs (Protease-Inhibitoren) Indinavir und Saquinavir.

Die antiretroviralen Kombinationen mit NNRTIs- und dem PI Indinavir bewirkten eine Verbesserung der immunologischen Situation der PatientInnen im Sinne einer Erhöhung der CD4-Zellzahl; für die Saquinavir-Gruppe konnte ein solcher Effekt nicht nachgewiesen werden. Keine Unterschiede zeigten sich bei der Plasmavirusbelastung. Weder für die NNRTI-PatientInnen, noch für die PatientInnen aus den beiden PI-Gruppen ließ sich eine signifikante Suppression der Viruslast nachweisen. Lediglich bei den NNRTI-PatientInnen, die noch nicht mit einem Protease-Inhibitor vorbehandelt worden waren, konnte die Viruslast signifikant gesenkt werden. Weder die Therapieregime mit NNRTIs noch die beiden PI-haltigen Kombinationen hatten Auswirkungen auf cerebrale Veränderungen.

Klar ist somit, daß in den betrachteten Kollektiven keines der betrachteten Therapieschemata therapeutisch bei cerebraler Manifestation wirkt.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß „Liquor-Gängigkeit“ nicht notwendigerweise klinische Wirksamkeit hinsichtlich der neurologischen Manifestation der HIV-Infektion mit sich bringt, was wiederum wahrscheinlich durch die Tatsache, daß Gehirngewebegängigkeit und Resistenzprofile entscheidend sind, bedingt sein mag.

Die vorliegenden Ergebnisse müssen an größeren Fallzahlen überprüft und mit Liquorspiegeln und Virusresistenzbestimmungen korreliert werden.

# **Lebenslauf**

## **Persönliche Angaben:**

Name: Sandra Angelika Janitzky-Akyol, geb. Janitzky  
Anschrift: Königstraße 10, 41363 Jüchen-Aldenhoven  
Geburtsdatum: 19.10.1974  
Geburtsort: Ratingen  
Eltern: Manfred Janitzky, Architekt  
Renate Janitzky, Lehrerin

## **Schulausbildung:**

1980 – 1984: Gemeinschaftsgrundschule Bedburdyck  
1984 – 1993: Pascal-Gymnasium Grevenbroich  
1993: Abitur

## **Universitätsausbildung:**

1993 – 1994: Sprachen, Wirtschafts- und Kulturraum-Studien an der Universität zu  
Passau  
1994 – 2000: Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
November 2000: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
September 2001: Genehmigung der Tätigkeit als Ärztin in der Türkei

## **Berufstätigkeit:**

Januar-Juni 2002: Ärztin im Rettungsdienst der Stadt Antalya, Türkei  
seit Oktober 2002: Assistenzärztin in der Abteilung für Notfallmedizin der Akdeniz-  
Universität Antalya, Türkei

Antalya, den 05. April 2003