

Aus der
Neurologischen Klinik der
Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med H.-P. Hartung

**Auswirkungen von Therapiewechseln
auf den Verlauf virologischer, immunologischer
und neurokognitiver Parameter HIV-infizierter
Patienten.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

Heinrich- Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Birgit Wencke Stölzel

2016

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

Gez.: Birgit Wencke Stölzel

Dekan: Prof. Dr. N. Klöcker

Referentin: Prof. Dr. G. Arendt

Korreferent/in: Prof. Dr. S. Reuter

Zusammenfassung

Auswirkungen von Therapiewechseln auf den Verlauf virologischer, immunologischer und neurokognitiver Parameter HIV-infizierter Patienten.

Wencke Stölzel

Jährlich kommt es weltweit zu 2,1 Millionen Neuinfektionen durch das Humane Immunodeficiency Virus. Jährlich sterben weltweit 1,5 Millionen Menschen an AIDS. Das HI-Virus führt nach einer Latenzzeit zu virologisch und immunologisch nachweisbaren Veränderungen sowie zu neurokognitiven Beeinträchtigungen. 1996 wurde die Dreifachkombination antiretroviraler Medikamente etabliert und konnte für HIV-Infizierte die entscheidende Reduktion der Mortalität und Morbidität erreichen.

Im Rahmen der langjährigen Therapie HIV-positiver Patienten erfolgt häufiger eine Therapieumstellung mit einem Wechsel zwischen verschiedenen Substanzklassen (2 nukleosidale Hemmer der reversen Transkriptase = NRTI + 1 nicht- nukleosidaler Hemmer der reversen Transkriptase = NNRTI → 2 NRTI + 1 Proteasehemmer = PI oder 2 NRTI + 1 PI → 2 NRTI und 1 NNRTI). In dieser Studie wurden die Auswirkungen dieser Therapiewechsel auf die virologische (Viruslast im Blut), immunologische (CD4+-Zellzahl) und neurokognitive (motorische Leistungsserie, s.u.) Parameter untersucht. Die motorische Testbatterie bestand aus Messungen von Tremor (TPF), schnellen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) und schnellstmöglichen Zeigefingerextensionsbewegungen (MCR). Die Patienten wurden abhängig von ihrer Ausgangsmedikation in 2 Gruppen unterteilt (Gruppe 1: Wechsel zu einer Proteasehemmer-haltigen Kombination, Gruppe 2: Wechsel zu einer NNRTI-haltigen Dreifach-Kombination).

Die Ursachen für einen Substanzklassenwechsel waren unterschiedlich (virologisches Versagen, Nebenwirkungen der ursprünglichen Medikation, mangelnde Compliance der Patienten oder pharmakokinetische Gründe).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass die virologischen und immunologischen Parameter durch einen Medikamentenwechsel positiv beeinflussbar waren. Eine Supprimierung der Viruslast unter die Nachweisgrenze (<20- 40/ml), wichtigster prognostischer Parameter für Mortalität und Morbidität,

konnte entgegen unseren Erwartungen nicht in jedem Fall mit den obigen Medikamentenkombinationen erreicht werden. Die Gruppe 1 wies eine Ausgangsviruslast von 27.741/ml auf; nach der Therapieumstellung konnte eine signifikante Reduktion der HIV-RNA-Kopien auf 5466 Kopien/ml erzielt werden. Die Gruppe 2 mit einer Ausgangsviruslast von 32.390 Kopien/ml hatte nach dem Therapiewechsel eine Viruslast von 23.390 Kopien/ml; somit war eine Verbesserung um 27% erreicht.

Die CD4+-Zellen konnten beim Wechsel in der Gruppe 1 (NNRTI → PI) signifikant um 15,5% (von 379,5 auf 449,38 Zellen/ μ l) erhöht werden. Die Gruppe 2 (PI → NNRTI) erzielte nur eine Verbesserung um 8%.

Bei den neurokognitiven Parameter waren die MRAM-Werte in beiden Gruppen an beiden Händen vor und nach dem Wechsel normwertig, zeigten aber in der Gruppe 1 an der linken Hand nach dem Wechsel sogar noch eine signifikante Verschnellerung von 5,40 auf 5,74 Hz. Die schnellen Zeigefingerextensionsbewegungen zeigten in beiden Gruppen mit zunehmender Dauer der HIV-Infektion eine Verschlechterung, bei frühem Wechsel einer nicht-effizienten antiretroviralen Kombination eine Verbesserung, bei späteren Wechseln (nach 12 Monaten) eine Verschlechterung. Bei Patienten mit einer Infektionsdauer unter einem Jahr vor einem Therapiewechsel konnten Verbesserungen aller neurokognitiven Leistungen nachgewiesen werden.

Daraus lässt sich ableiten, dass HIV-positive Patienten aus neurologischer Sicht so früh wie möglich effektiv antiretroviral behandelt werden sollten bzw., dass die Therapie möglichst rasch optimiert werden muss, wenn sich ein virologisches Versagen andeutet.

Prof. Dr. G. Arendt

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrom
AZT	Azidothymidin
CDC	Center of Disease Control and Prevention
DAIG	Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.
ddC	Zalcitabin
ddI	Didanosin
DNA	Desoxyribonucleinsäure
D4T	Stavudin
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbant Assay
GIT	Gastrointestinaltrakt
HAART	High- Acvtively Antiretroviral therapy
HIV	Humane Immunodeficiency Virus
MRAM	Most Rapid Alternating Movement
MRC	Most Rapid Contractions
NNRTI	Non-Nucleoside-Reverse Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nucleoside- Reverse Transkriptase- Inhibitor
NW	Nebenwirkungen
PCR	Polymerasekettenreaktion
RNA	Ribonucleinsäure
PI	Protease- Inhibitor
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	1
1.1.Allgemeines.....	1
1.2. Historie der HIV-Medikamente	3
1.3. Substanzklassen	5
1.4.Wirkweisen und Nebenwirkungen der HIV-Medikamente	7
1.5. Indikation und Ziele der HIV-Therapie.....	13
2. Fragestellung der Dissertation	14
3. Patienten und Methoden	15
3.1. Patienten	15
3.2. Methoden	19
3.2.1. Virologische und immunologische Parameter.....	19
3.2.2. Motorische Parameter.....	20
MRAM: (Most Rapid Alternating Movement).....	20
MRC (Most Rapid Contractions)	21
3.2.3. Angaben zur Statistik	22
4. Ergebnisse.....	23
5. Diskussion.....	33
5.1. Immunologische und virologische Ergebnisse.....	33
5.2. Motorische Ergebnisse	38

Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Seit 1980 ist das erworbene Immundefekt-Syndrom Acquired Immunodeficiency Syndrom (AIDS) bekannt. Dessen Erreger, das Humane Immunodefizienz Virus (HIV) konnte 1983 erstmalig isoliert werden (Barre-Sinoussi et al., 1983). Noch heute zählt die UNAIDS-Organisation weltweit 2,1 Millionen Neuinfektionen pro Jahr bei einer Gesamtzahl von 35 Millionen HIV-positiven Personen. 1,5 Millionen sterben jährlich an AIDS (Stand 11/2014 www.unaids.org).

Das HI-Virus wird durch Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut (im Rahmen von Geschlechtsverkehr, Bluttransfusionen (heutzutage wegen hoher Auflagen bei der Blutkonservenerstellung zunehmend seltener), durch die gemeinsame Nutzung von kontaminierten Infusionsbestecken sowie diaplazentar bzw. intrapartal von einer HIV-infizierten Mutter auf ihr Kind übertragen. Es werden 2 Subtypen des HI-Virus unterschieden, der HIV-Typ I (in Europa und Amerika weit verbreitet) und der HIV-Typ II (der vor allem in Westafrika auftritt).

Das HI-Virus gehört zur Gruppe der Retroviren, da es eine Reverse-Transkriptase besitzt, mit deren Hilfe die virale RNA in DNA umgeschrieben wird (Horn et al., 2005: Biochemie des Menschen). Dies ermöglicht die Affektion von humanen CD4+-Zellen. Dadurch wird im Verlauf die zelluläre Immunität zerstört und der HIV-Infizierte wird anfälliger für Krankheitserreger, vor allem opportunistische Infektionen. Die Maximalvariante der Infektion ist die AIDS-Erkrankung. Die Latenzzeit von der Infektion mit dem HI-Virus bis zur Manifestation des Vollbildes "AIDS" dauert zwischen 2 bis 11 Jahren, durchschnittlich 5 bis 7 Jahre.

Nach einer Infektion mit dem HI-Virus durchläuft der Infizierte mehrere Krankheitsphasen. Zunächst ist der Patient symptomlos, bis nach Tagen oder Wochen grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Lymphknotenschwellung, Appetitminderung, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Ähnlichem auftreten. Diese Symptome können Tage bis Wochen persistieren, bilden sich aber auch spontan zurück. Während dieser primären oder akuten HIV-Infektionsphase vermehrt sich das HI-Virus. Die Viruslast steigt an, während die CD4+-Zellen abfallen.

In dieser Phase ist der Patient besonders infektiös, betroffen sind davon aber nur 1/3 aller Patienten.

Daran schließt sich eine symptomfreie Latenzphase an, die meist mehrere Jahre anhält. Zunächst kann das Immunsystem die Erkrankung eindämmen. Die Viruslast sinkt, die CD4+-T-Lymphozytenzahl steigt. Bleibt eine medikamentöse Therapie aus, wird das Immunsystem zunehmend schwächer, und auch leicht zu bekämpfende Erkrankungen können nicht mehr abgewehrt werden. Es kommt zu "opportunistischen" Erkrankungen und damit geht die Latenzphase in das AIDS-Stadium über. Typische Infektionen sind u.a. der orale Candidiasis-Befall, sogenannte PM-AIDS-Erkrankungen, die Pneumocystis jirovecii-Pneumonie und die cerebrale Toxoplasmose, die in der Studie von *Balkhair et al., 2012* unter HIV-Patienten beschrieben wurden.

Mithilfe der vom Center of Disease Control and Prevention entwickelten Klassifikation erfolgt anhand klinisch dominierender Symptome und der ermittelten CD4+-Zellzahl der Patienten die folgende Kategorisierung (siehe Tabelle 1).

Stadium	CD4+-Zellen/μl	Klinische Kategorisierung
1:	über 500	A = asymptomatisch
2:	zwischen 500 – 200	B = Symptome ohne AIDS (“PM-AIDS“)
3:	Unter 200	C= Symptome mit AIDS

Tabelle 1: CDC-Klassifikation

Neben dem Befall des peripheren Nervensystems kann das HI-Virus auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden und in das zentrale Nervensystem eindringen (Mc Allister et al., 1988). Dies hat zur Folge, dass die HIV-Infektion zu neuropsychologischen Defiziten führt. Dazu zählen die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und Konzentration sowie der Informationsverarbeitung und psychomotorische Verlangsamung, aber auch exekutive Funktionen werden gestört (Sacktor et al., 1995). Des Weiteren führt die Infektion zu Defiziten der Basalganglien- vermittelten Motorik, insbesondere der Feinmotorik (Arendt et al., 1990).

Mit zunehmenden Erkenntnissen hinsichtlich des HI-Virus und seiner Wirkung auf das Immunsystem wurde seit dem Bekanntwerden des Erregers erfolgreich an Therapiemöglichkeiten gearbeitet.

Das HI-Virus besitzt verschiedene Enzyme, die seine Replikation und Integration in die Wirtszellen ermöglicht. In der HIV-Therapie wurden daher Medikamente entwickelt, die an diesen drei virusspezifischen Enzymen wirken:

- **Reverse Transkriptase**, die die RNA des Erregers in DNA umwandelt, damit diese in die Wirtszelle integriert werden kann
- **Protease**, ein Enzym, welches Vorstufen von viralen Proteinen in funktionelle Polyproteine umwandelt und somit die Entstehung neuer infektiöser Viren gewährleistet
- **Integrase**, die die DNA-Kopie der HI-Viren-RNA in die Wirtszelle einbaut.

Weiterhin gibt es „drei Schlüsselstellen“ bei dem Eintritt des HI-Virus in die Wirtszelle. Das HI-Virus besitzt ein Oberflächenmolekül, das gp120. Über dieses dockt es an das CD4-Oberflächenmolekül, welches sich auf T-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten und dendritischen Zellen befindet, an („Attachment“). Diese Zellen sind dem zellulären Immunsystem zugehörig und zirkulieren im peripheren Blut. Dann stellt das HI-Virus eine Verbindung zur Wirtszelle über die „Korezeptoren“ (CCR5 und CXCR4) her, fusioniert über das Glykoprotein 41 mit der zellulären Hüllmembran und gelangt somit in die Wirtszelle. Auch diese drei Vorgänge können medikamentös gehemmt werden.

1.2. Historie der HIV-Medikamente

1987 wurde die erste Monotherapie mit dem Nukleosid- Reverse- Transkriptase-Hemmer Azidothymidin/ Zidovudin (AZT) eingeführt und seine Wirkung publik (Yamamoto et al., 1986, Nakashima et al., 1986, Schmitt et al., 1988). Damit konnten zunächst die Symptome der HIV-Infektion verbessert, das AIDS-Stadium hinausgezögert und das Auftreten opportunistischer Infektionen vermindert werden (Fischl et al., 1987, Mocroft et al., 1998). Eine Eradikation ist jedoch bis heute nicht möglich. Das Primärziel der derzeitigen HIV-Therapie stellt somit die Reduktion der

Mortalität und Morbidität dar (Thiébaud et al., 2003). Zudem wird angestrebt, den Übergang in das AIDS-Stadium hinauszuzögern und opportunistische Infektionen zu vermeiden.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die 1987 eingeführte Monotherapie keinen dauerhaften Erfolg hatte, so dass sie bald durch eine Kombination aus 2 Nukleosid- analogen- Reverse-Transkriptasehemmern ersetzt wurde, die sich als wirksamer erwies (Hammer et al., 1996).

1996 gab es mit der Einführung der Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) einen durchschlagenden Erfolg in der Therapie der HIV-Infektion (Brodt et al., 1997). Die zuvor verwendeten Mono- und Dualtherapien konnten zwar die Symptome verbessern, die AIDS-Erkrankung und den Tod jedoch nicht signifikant aufhalten. Wie *Cameron et al., 1998* in ihrer Studie bestätigten, konnte durch die Kombination dreier Medikamente (HAART), bestehend aus zwei NRTI und einem geboosterten Proteasehemmer, die AIDS- und Mortalitätsrate von 38% auf 22% gesenkt werden. Die Wirksamkeit der seit 1996 zugelassenen Proteasehemmer konnte in verschiedenen randomisierten Studien bestätigt werden (Hammer et al., 1997, Cameron et al., 1998). Durch die Kombinationstherapie konnte auch dem Problem der Resistenzbildungen begegnet werden. 1990 wurde eine zweite Substanzklasse neben den Proteasehemmern beschrieben, die Nicht -Nukleosid- analogen- Rerverse- Transcriptase- Inhibitoren (NNRTIs), die im HAART-Regime als Kombinationspartner von zwei NRTIs eingesetzt wurden. Sie zeigten bei therapienaiven Patienten keinen schwächeren Effekt als die Proteasehemmer (Soriano et al., 2011).

1.3. Substanzklassen

In der HIV-Therapie kommen folgende Wirkstoffe zur Anwendung:

- **Hemmstoffe der Reversen Transkriptase (Nucleosid-Analoga)**

<i>Substanz</i>	<i>Handelsname</i>	<i>Abkürzung</i>
Abacavir	Ziagen	ABC
Azidothymidin/Zidovudin	Retrovir	AZT/ZDV
Didanosin	Videx	DDI
Emtricitabin	Emtriva	FTC
Lamivudin	Epivir	3TC
Stavudin	Zerit	D4T
Tenofovir	Viread	TDF

- **Hemmstoffe der Reversen Transkriptase (Nicht-Nucleosid-Analoga)**

<i>Substanz</i>	<i>Handelsname</i>	<i>Abkürzung</i>
Efavirenz	Sustiva	EFV
Nevirapin	Viramune	NVP
Etravirin	Intelence	ETV
Ralpivirin	Edurant	RLP

- **Hemmstoffe der Protease**

<i>Substanz</i>	<i>Handelsname</i>	<i>Abkürzung</i>
Atazanavir	Reyataz	ATV
Fos-Amprenavir	Telzir	fAPV
Darunavir	Prezista	DRV
Lopinavir	Kaletra	LPV/r
Ritonavir	Norvir	RTV
Saquinavir	Invirase	SQV
Tipranavir	Aptivus	TPV

- **Integrasehemmer**

<i>Substanz</i>	<i>Handelsname</i>	<i>Abkürzung</i>
Raltegravir	Isentress	RAL
Dolutegravir	Tivicay	DLG
Elvitegravir	Vitekta	EVG

- **Attachment- Inhibitoren**

Noch in klinischer Erprobung

- **Fusionshemmer**

<i>Substanz</i>	<i>Handelsname</i>	<i>Abkürzung</i>
Enfuvirtid	Fuzeon	ENF, T-20

- **Korezeptorantagonisten**

<i>Substanz</i>	<i>Handelsname</i>	<i>Abkürzung</i>
Maraviroc	Celsentri	MRC

Entry- Inhibitoren

Gemäss den aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinien werden folgende Kombinationen bei therapienaiven Patienten empfohlen:

<i>Feste Ausgangssubstanzen</i>		<i>Kombinationssubstanz(en)</i>	<i>Handelsname(n)</i>
Abacavir/Lamivudin	+	Dolutegravir	Triumeq
Tenofovir/Emtricitabin	+	Raltegravir	Truvada + Isentress
Tenofovir/Emtricitabin	+	Darunavir(geboostert)	Truvada + Prezista
Tenofovir/Emtricitabin	+	Dolutegravir	Truvada + Tivicay
Tenofovir/Emtricitabin	+	Elvitegravir + Cobicistat	Stribild

1.4. Wirkweisen und Nebenwirkungen der HIV-Medikamente

Nukleosidanaloga (NRTI)

Die NRTIs, die auch als Nukleosidische Reverse- Transkriptase-Inhibitoren bezeichnet werden, hemmen die Reverse Transkriptase, indem sie als „falsches“ Molekül (Nukleosid) bei der DNA-Synthese eingebaut werden. Dies führt zum Abbruch der DNA-Synthese und die Virusreplikation wird verhindert. Sie wurden erstmalig 1987 zugelassen (Yamamoto et al., 1986) und werden zweimal täglich oral eingenommen (Fischl et al., 1990). Sie sind durch anfängliche gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Müdigkeit und Kopfschmerzen gekennzeichnet. Ferner sind auch Langzeitnebenwirkungen, insbesondere Myelotoxizität (v.a. bei AZT (Fischl et al., 1990)), Laktatazidosen und Polyneuropathien bekannt. Auch Lipoatrophien sind beschrieben (Galli et al., 2002). Ursächlich dafür ist die von *Brinkmann et al., 1999* beschriebene mitochondriale Toxizität. Die NRTI's interagieren dabei mit der menschlichen Polymerase, die bei der mitochondrialen DNA-Replikation von Bedeutung ist und somit auch auf die mitochondriale Atmungskette wirkt. Eine funktionierende Atmungskette ist auch für den Abbau der Endprodukte des Fettstoffwechsels wichtig (Lewis et al., 2003).

Sie werden vorwiegend renal eliminiert und interagieren kaum mit Medikamenten, die in der Leber verstoffwechselt werden. AZT, welches als erstes Nukleosidanalogon auf den Markt kam, wird heute in der Primärtherapie aufgrund seiner zahlreichen Nebenwirkungen kaum noch verwendet. Zudem muss es zweimal täglich eingenommen werden. Bei bestimmten Resistenzkonstellationen und klinisch manifesten neurologischen Defiziten kann der Einsatz jedoch weiterhin sinnvoll sein. Didanosin (ddI) und Zalcitabin (ddC) folgten 1991 und 1992, wobei ddC aufgrund seiner Nebenwirkungen und geringen antiretroviralen Wirksamkeit vom Markt genommen wurde. ddI wird wegen seiner Toxizität kaum noch verordnet. Ebenso verhält sich dies bei Stavudin (D4T), welches aufgrund seiner Langzeittoxizität nicht mehr verordnet wird (Gallant et al., 2004). Zidovudin und Stavudin zeichneten sich durch eine sehr gute Liquorgängigkeit aus.

Nicht-Nukleosid- Analoga (NNRTI)

Seit 1996 gibt es die Nicht-Nukleoside, die durch Anlagerung an die Reverse Transkriptase die Funktion dieses Enzyms hemmen. Dadurch können Nukleoside nicht binden und die Virusvermehrung wird gehemmt. Zur Aktivierung müssen sie, im Gegensatz zu den NRTI's, nicht phosphoryliert werden. Zu den NNRTI zählen Nevirapin, Delavirdin (ist in Europa nicht zugelassen), Efavirenz, Etravirin und Rilpivirin. Nevirapin und Efavirenz werden sowohl bei therapienaiven als auch therapieerfahrenen Patienten eingesetzt und können als Monotherapie angewendet werden. Rilpivirin ist nur zur Behandlung therapienaiver Patienten in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zugelassen, während Etravirin nur bei Therapieerfahrenen in Kombination empfohlen wird. Diese Substanzgruppe weist eine lange Halbwertszeit auf (Sheran, 2005), die bekanntermaßen das hohe Resistenzrisiko bedingt (Muro et al., 2005). Jedoch ermöglichen auch lange insuffiziente Therapien Resistenzbildungen, die dann meist für die gesamte Gruppe gelten. Zudem korrelieren Resistenzhäufigkeiten auch mit der Dauer der HIV-Infektion und dem CDC-Stadium (Hodinka, 1997).

Efavirenz und Nevirapin interagieren mit Cytochrom P450- Monooxygenasen und beeinflussen so andere Medikamente (Lüllmann et al. 2007, Pharmakologie und Toxikologie). Nevirapin führt häufig zu Exanthemen, mit der Gefahr, ein Steven-Johnson-Syndrom hervorzurufen (Warren et al., 1998). Bei Efavirenz sind Exantheme seltener, neurologische Symptome (u.a. Schwindel, Alpträume und Depressionen) dagegen ausgeprägter. Bei therapienaiven Patienten sind sie in Kombination mit 2 NRTI genauso wirksam, wie die Kombination mit einem Proteasehemmer (Soriano et al., 2011), bei vorbehandelten Patienten jedoch unterlegen (Yazdanpanah et al., 2004). Die Wahl zwischen Efavirenz und Nevirapin hängt vom Nebenwirkungsprofil und patientengebundenen Faktoren ab. Etravirin stellt eine Alternative bei Resistenzbildungen dar.

	Nevirapin	Efavirenz
ZNS-Nebenwirkungen	Selten	58-66 %
Schwere ZNS-Nebenwirkungen	sehr selten	5-7 %
Hepatotoxizität	17 %	8 %
Teratogenität	nein	Ja
Dyslipidämie	nein	häufig
Gynäkomastie	nein	gelegentlich
Rash – Ausschlag	15 %	5 %

Tabelle 2: Häufigkeit der wichtigsten Nebenwirkungen von Nevirapin und Efavirenz (entnommen aus HIV-Buch 2012)

Protease- Inhibitoren (PI):

Diese Substanzgruppe ist seit 1996 auf dem Markt. Die PI's wirken durch Blockade des aktiven Zentrums der Protease, indem sie als abnorme (molekülveränderte) Peptide daran binden. Damit wird die Umwandlung des Vorproteins in das eigentliche Protein verhindert und es entsteht ein nicht-infektiöses Virus (Plettenberg et al., 2007, Antiretrovirale Therapie bei HIV und AIDS-Faktoren des Therapieerfolgs). Diese Substanzen sind durch eine geringe Liquorgängigkeit gekennzeichnet. Die einzige Ausnahme stellte Indinavir dar, das wegen nephro- und cardiotoxischen Nebenwirkungen nicht mehr verwendet wird (Sacktor et al., 2000, Ogunrin et al., 2007).

Protease-Inhibitoren provozieren vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall. Saquinavir ist dabei am besten verträglich. Bei längerer Anwendung treten Lipodystrophien, die teilweise eine Cushing-ähnliche Morphologie zeigen und Dyslipidämien auf (Nolan, 2003). Auch von Insulinresistenzen wurde berichtet (Teodor et al., 2004). Ferner wurden Herzrhythmusstörungen (Anson et al., 2005) und sexuelle Dysfunktion (Schrooten et al., 2001). Alle Substanzen werden durch Cytochrom P450-abhängige Monooxygenasen metabolisiert, so dass das Enzym für den Abbau anderer Medikamente gehemmt ist. Diese Hemmung einer Untereinheit des CYP 3A4-Enzyms kann so der vorzeitigen Elimination anderer Proteasehemmer entgegenwirken und deren Wirkung verstärken. Dieses Prinzip wird als „Boosterung“ bezeichnet. Üblicherweise werden dabei 2 Proteasehemmer

miteinander kombiniert. Ritonavir wird bevorzugt zur Boosterung verwendet, da es der stärkste Inhibitor dieses Enzyms ist. Es verbessert durch die Hemmung die pharmakokinetischen Eigenschaften, wie Halbwertszeit und Maximalkonzentrationen der Proteasehemmer (Kempf et al., 1997). Damit lassen sich eine Reduktion der täglich übrigen Tablettenzahl, eine verminderte Einnahmehäufigkeit und eine nahrungsunabhängige Resorption im Magen-Darm-Trakt erreichen. Dieses Prinzip greift besonders bei Lopinavir (Hammer et al., 2006), Atazanavir (Malan et al., 2008) und Fosamprenavir (Eron et al., 2006).

Einzelsubstanz	Charakteristika/ <u>Nebenwirkungen</u>
<p style="text-align: center;">Atazanavir</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Beeinflussung des Fettstoffwechsels als andere PI • Keine Insulinresistenz • Beeinträchtigung der Endothelfunktion • Geboostert: ↓ Lipoatrophie • <u>Hyperbilirubinämie, Hepatotoxizität, Diarrhoen</u> • <u>Ungünstige Interaktionen mit NNRTIs und Tenofovir</u>
<p style="text-align: center;">Darunavir</p>	<ul style="list-style-type: none"> • v.a. bei PI-resistenten Viren erfolgreich • Seltener GIT-NW, v.a. milde Diarrhoen • <u>Dyslipidämien und Hepatotoxizität</u> • <u>Interaktionen mit Lopinavir, Östrogenpräparaten und Sildenafil</u>
<p style="text-align: center;">Fosamprenavir</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Restriktion bei der Nahrungsaufnahme

	<ul style="list-style-type: none"> • Sonst den anderen PI's nicht überlegen • <u>Diarrhoen, Übelkeit</u>
Lopinavir	<ul style="list-style-type: none"> • Einmalgabe möglich • Hohe genetische Resistenzbarriere • <u>GIT-NW: Diarrhoen und Übelkeit (besonders bei Einmalgabe)</u> • <u>Fettstoffwechselstörungen</u> • <u>Mögliche Interaktionen mit Efavirenz und Nevirapin</u>
Ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> • Wenig potent • Boosterung anderer PI • <u>Starke Diarrhoen und periorale Parästhesien</u> • <u>Hypertriglyzeridämie</u> • <u>Cave: Leberfunktionsstörungen</u>
Saquinavir	<ul style="list-style-type: none"> • Gute Verträglichkeit • Hohe Tablettenzahl • <u>Milde Diarrhoen und Dyslipidämien</u>
Tipranavir	<ul style="list-style-type: none"> • Gute Wirksamkeit bei PI-resistenten Viren • <u>Dyslipidämien und Erhöhung der Transaminasen</u> • Interaktionen mit Lopinavir, Saquinavir, Atazanavir, Amprenavir, Abacavir, AZT, Etravirin

Tabelle 3: Einzelsubstanzen der Proteasehemmer mit ihren Besonderheiten

Fusionsinhibitoren

Das derzeit einzig zugelassene Medikament Enfuvirtid verhindert eine Entfaltung des Glykoproteins 41, welches nach Bindung des HI-Virus an die Wirtszelle die Verschmelzung von Virushülle und Wirtszelle bewirkt. Somit wird die Fusion verhindert und das HI-Virus kann nicht in die Wirtszelle eindringen. Enfuvirtid wird nur als Reservetherapeutikum bei Resistenzbildung anderer HIV-Medikamente angewendet; gegebenenfalls bei Unverträglichkeit (Lüllmann et al. 2007, Pharmakologie und Toxikologie). Patienten klagen häufig über Hautirritationen, Schüttelfrost, Fieber und Blutdruckabfall.

Korezeptorantagonisten:

Die Korezeptoren CCR 5 und CXCR 4 sind zwei Rezeptoren, die das HI-Virus zusätzlich zum CD4-Rezeptor benötigt, um in die Wirtszelle einzudringen. Maraviroc (CCR5-Antagonist) wurde 2007 zugelassen und dient eher als Reservemittel bei Vortherapie mit hoher mitochondrialer Toxizität und Resistenzbildungen (Fätkenheuer et al., 2008)

Kombinationspräparate

Bei den NRTI's werden Kombinationen aus Emtricitabin und Tenofovir oder Abacavir und Lamivudin, als Alternative Zidovudin und Lamivudin oder Tenofovir und Lamivudin (Empfehlungen aus dem HIV-Buch 2011, Christian Hoffmann) bevorzugt. Gleichwertig bei therapienaiven Patienten sind Kombinationen mit einem NNRTI, wobei sich Efavirenz und Nevirapin- basierte Regime in Studien hinsichtlich ihrer Wirkung nicht unterschieden (Van Leth et al., 2004). Die NNRTI's unterscheiden sich durch ihre geringeren Tablettenzahlen und bessere Verträglichkeit von den PI's, wohingegen die PI's ein geringeres Resistenzrisiko haben. Einige Autoren postulierten auch die „Triple-Nuke“ Therapie, die Kombination aus drei NRTIs. Jedoch ist diese Kombination virologisch schwächer wirksam als andere Kombinationen wie Studien von *Gullick et al., 2004* zeigten. Vorteilhaft sind jedoch die geringere Tablettenzahl, wenig Interaktionen mit anderen Medikamentengruppen und das Fehlen der Nebenwirkungen von PI's und NNRTI's.

1.5. Indikation und Ziele der HIV-Therapie

Die Indikation für die antiretrovirale Therapie basiert auf drei Parametern. Zu Beginn einer akuten HIV-Infektion kommt es zur Replikation des HI-Virus, was sich laborchemisch in einem direkten Nachweis der HIV-1-RNA im Plasma mittels PCR zeigt. Diese Methode weist eine hohe Sensitivität auf (Hecht et al., 2002). Die HIV-Infektion kann auch indirekt durch den Nachweis der gegen das HI-Virus gerichteten Antikörper durch einen ELISA festgestellt werden. Dieser Nachweis gelingt frühestens sechs Wochen nach der Infektion. Der Bestätigungstest ist der Westernblot, der aufgrund einer möglich falsch positiven Reaktion im ELISA-Test durchgeführt werden sollte (Salzberger et al., 2004, Aktuelle HIV-Therapie). Die Viruslast wird auch zur Kontrolle des antiretroviralen Therapieerfolgs herangezogen. Die Bestimmung erfolgt im Plasma, Liquor oder in anderen Körperflüssigkeiten. Therapieziel ist eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von < 20 Kopien/ml. Nach Perelson et al., 1997 wird erwartet, dass sich die Ausgangsviruslast innerhalb der ersten zwei Wochen bereits um 99% verringert. In Studien zeigte sich auch, dass die Viruslast innerhalb der ersten sechs Wochen rasch abfällt, danach aber nur langsam absinkt (Wu et al., 1999). Weiterhin zeigten Haubrich et al., 2007 und Polis et al., 2001, das bereits in den ersten Tagen ein virologischer Erfolg in den nachfolgenden Wochen vorhergesagt werden kann.

Charakteristisch für die HIV-Infektion ist zudem ein starker Abfall der CD4+-Zellen (T-Helferzellen), der durch die Verbreitung der Viren im lymphatischen Gewebe hervorgerufen wird. Je niedriger die Helferzellzahl ist, desto größer ist das Risiko für opportunistische Infektionen (Gupta, 1993) und AIDS (Lyles et al., 2000). Ziel ist daher, durch die antiretrovirale Medikation die CD4+-Zellzahl zu erhöhen, die die Funktionsfähigkeit des Immunsystems widerspiegeln. Zudem spielen sie auch eine entscheidende Rolle für einen Therapiebeginn. Symptomatische Patienten (CDC-Stadium B und C) sollten sofort therapiert werden. Asymptomatische Patienten sollten nach den Leitlinien der DAIG mit einer CD4+-Zellzahl $\leq 350/\mu\text{l}$ therapiert werden. Eine Zellzahl $\leq 200/\mu\text{l}$ gilt als absolute Indikation für einen Therapiebeginn, da dies mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. Durch einen frühzeitigen Therapiebeginn ($\leq 350/\mu\text{l}$) konnte gezeigt werden, dass das Progressionsrisiko deutlich vermindert werden kann (Palella et al., 2003). Beim Auftreten von Risikofaktoren ist ein Therapiebeginn auch bei einer Helferzellzahl $\geq 500/\mu\text{l}$ gerechtfertigt, trotz nachweislich geringer Mortalität (Kitahata et al., 2009).

Dazu zählen eine hohe Plasmavirämie > 100.000 RNA-Kopien/ml (Phair et al., 2002), die Hepatitis-C- und B-Koinfektion (Qurishi et al., 2003) sowie die Reduktion der Infektiosität (oft der Wunsch vieler Patienten) (Cohen et al., 2011). Die Ergebnisse der START-Studie sprechen für einen Therapiebeginn > 500 CD4+Zellen/ μ l bei allen Patienten.

Des Weiteren kann das Verhältnis zwischen CD4+- und CD8+-Zellen ermittelt werden. Die CD-8+-Zellen sind Gegenspieler der CD4+-Zellen und können eine Immunreaktion unterdrücken. Bei gesunden Menschen ist die CD4+-Zellzahl größer als die CD8+-Zellzahl, so dass der Quotient aus beiden > 1 ist. Bei immunsupprimierten Menschen dagegen überwiegen die CD8+- Zellen und der Quotient liegt bei < 1 .

2. Fragestellung der Dissertation

Die HIV- Infektion wird seit 1987 mit zahlreichen Medikamenten, die in verschiedenen Studien getestet wurden, therapiert. Bis heute gibt es keine Therapie, die eine Heilung der HIV-Infektion ermöglicht. Das primäre Ziel ist das Fortschreiten der Infektion und damit den Übergang in die AIDS-Erkrankung zu verhindern bzw. hinauszuzögern. Das HI-Virus besitzt die Fähigkeit, die Blut-Hirnschranke zu überwinden. Im ZNS werden sowohl motorische als auch kognitive Funktionen des Körpers gesteuert, die durch das HI-Virus beeinträchtigt werden. Weiterhin dient das ZNS als Virusreservoir. Damit ist die cerebrale Manifestation der HIV-Infektion ein weiteres wichtiges Ziel der Therapie.

Die 1996 eingeführte hochaktive- antiretrovirale Therapie konnte das Überleben der Patienten sichern und die Viruslast senken (Brodt et al.1997). Zudem zeigten sich auch Verbesserungen der kognitiven Leistungen der Patienten (Sacktor et al. 2000). Der Erfolg der HAART wird an den CD4+-Zellen und virologischen Parametern (Viruslast/ml) gemessen sowie, in Hinblick auf die cerebrale Infektion, am Ergebnis neuropsychologischer Tests. (Arendt et al.1990, 1992; von Giesen et al.1994).

Medikamentenunverträglichkeiten, v.a. Lipodystrophie, Diarrhoen und Neuropathien (Plettenberg et al., 2007, AIDS-Therapie), mangelnde Compliance der Patienten, Resistenzbildungen, zu niedrige Plasmaspiegel oder Interaktionen mit anderen Medikamenten führen zu Misserfolgen der antiretroviralen Therapie. Dies zeigt sich

insbesondere im Abfall der CD4+-Zellzahl, im Anstieg der Viruskopien, in der Verschlechterung motorischer und kognitiver Leistungen, im Auftreten von opportunistischen Infektionen und somit dem Übergang in das AIDS-Stadium. Um diesem entgegen zu wirken, werden bestehende Therapieschemata verändert.

In dieser Studie wurde untersucht, ob ein Wechsel der Primärtherapie, welche aus einem NNRTI oder einem PI und zwei NRTI bestand, zwischen diesen beiden Substanzklassen in motorischen, virologischen oder immunologischen Parametern eines Patienten Verbesserungen oder Verschlechterungen bewirkt. Um den Erfolg eines Wechsels von der einen Substanzgruppe zur anderen zu bewerten, wurden die motorischen Werte in einer Testbatterie, die immunologischen und virologischen Parameter durch eine Blutentnahme sechs Monate vor und nach dem Wechsel bestimmt und verglichen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Seit 1987 werden in der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf Untersuchungen an HIV- positiven Patienten durchgeführt. Dabei werden die kognitiven und motorischen Funktionen im Abstand von 6 bzw. 12 Monaten untersucht. Weiterhin werden auch der Immunstatus, die Medikamentenkombination und das subjektive Wohlbefinden des Patienten erfasst. Die motorischen Leistungen werden in einem elektrophysiologischen Testprogramm, die kognitiven Fähigkeiten in psychometrischen Tests geprüft. Patienten mit einem stabilen Immunstatus und Normwerten in ihren kognitiven und motorischen Testergebnissen werden alle 12 Monate einbestellt und kontrolliert, die Übrigen alle 6 Monate. Die Ergebnisse werden in eine Access-Datenbank eingespeist.

Derzeit sind 4400 Patienten in dieser Datenbank erfasst.

Es wurden im Rahmen der vorliegenden Studie retrospektiv Patienten herausgesucht. Es handelt sich um eine Untergruppe von 624 Patienten, 555 Männer und 69 Frauen, die die unten aufgeführten Kriterien erfüllen.

Kriterien, die für die Studie relevant waren, sind:

- Alter: > 18 Jahre
- Dauer der HIV-Positivität
- CDC-Klassifikation
- Viruslast > 1000 Kopien/ ml; 0-1000 Kopien/ ml
- Motorische Testbatterie durchlaufen mit MRAM, CT und RT 6 Monate vor und 6 Monate nach einem Medikamentenwechsel (siehe unten)
- Erfassung der immunologischen (CD4+-Zellzahl) und der virologischen (Viruslast) Parameter 6 Monate vor und 6 Monate nach dem Wechsel
- Einnahme einer HAART- Kombination bestehend aus 2 NRTI und 1 PI oder 2NRTI und 1 NNRTI sowie der Wechsel zwischen diesen Konstellationen
 - **Gruppe 1: 2NRTI + 1NNRTI → 2NRTI + 1PI**
 - **Gruppe 2: 2NRTI + 1PI → 2NRTI + 1NNRTI**

Patienten, die neuere Kombinationspartner wie Integrase- und Entry- Inhibitoren einnahmen, wurden aufgrund mangelnder Patientenzahlen ausgeschlossen.

Kategorie	Patientenzahlen in Prozent
Alter	n = 624
18-50Jahre	72,6 %
>50Jahre	27,4%
Geschlecht	n = 624
Männlich	88,9%
Weiblich	11,1 %
Dauer HIV	n = 624
Bis 6 Monate	1,80%
7-12Monate	4,30%
13- 24Monate	9,6%
25- 48Monate	14,60%
>48 Monate	69,70%
CDC- Stadium	n = 624
A1	2,9 %
A2	9,8%
A3	10%
B1	0,3%
B2	9,6%
B3	23,6%
C1	0%
C2	4,2 %

C3	39,6%
Viruslast	n = 595
Unter der Nachweisgrenze	55,1 %
40- 1000 Kopien / ml	16,3%
>1000 Kopien / ml	28,6%
Motorische Tests	n = 624
Ja	86,5%
Nein	13,5%
Virolog. + immunolog. Parameter	n = 589
Ja	94, 4%
Nein	5, 6%
Medikamentengruppen	n = 624
Gruppe 1	68,9%
Gruppe 2	31,1 %

Tabelle 4: Kategorisierung der Patienten mit Anzahl(n) der Patienten

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug: $43,9 \pm 9,601$ Jahre. Der älteste Patient war 72 Jahre, der Jüngste 23 Jahre. Somit waren $\frac{3}{4}$ aller Patienten zwischen 35 und 55 Jahren alt. Nach der Zuordnung zu den CDC-Stadien ergibt sich anhand der Tabelle, dass sich fast 68% aller Patienten in einem fortgeschrittenen CDC-Stadium befanden. Zudem waren die Patienten im Mittel länger als 4 Jahre HIV – positiv.

Anzahlmäßig umfasste die Gruppe 1 430 Patienten. Die Gruppe 2 umfasste 194 Patienten.

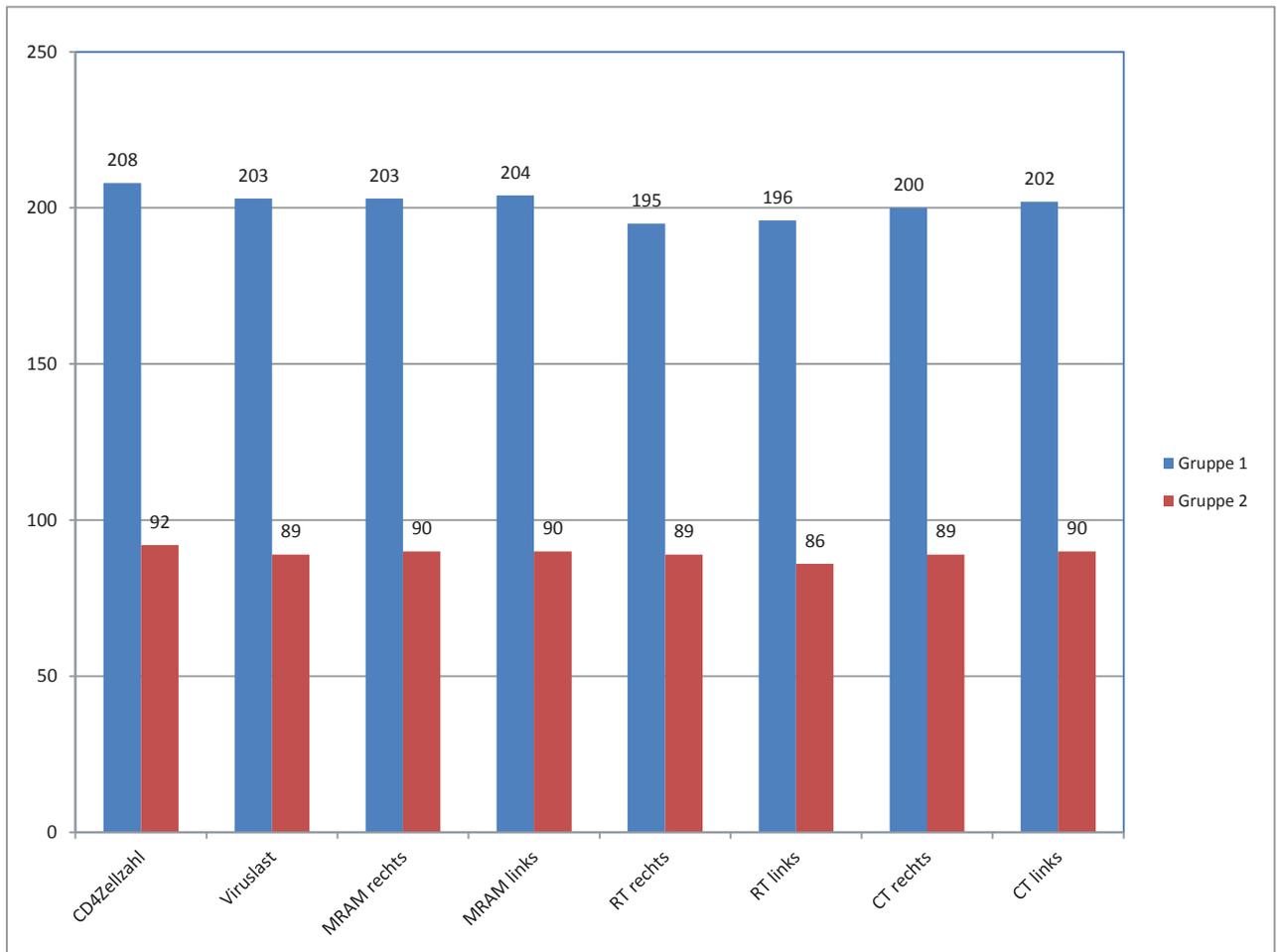


Abb. 1 Anzahl der eingeschlossenen Patienten pro Testverfahren

3.2. Methoden

Zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Therapieregimes werden im klinischen Alltag virologische, immunologische und motorische Parameter herangezogen.

3.2.1. Virologische und immunologische Parameter

Dazu zählen die zwei wichtigsten Surrogatmarker: die CD4+-Zellzahl und die Viruslast.

Die Viruslast wurde als Menge der HIV-RNA-Kopien pro Milliliter Blut gemessen. Die HIV-RNA-Kopien entsprechen dabei der Anzahl der im Blut vorhandenen Viren. Um diese zu bestimmen, wurden sie aus dem Blutplasma gewonnen und über eine RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) bestimmt. Die Viruslast

dient wie die CD4+-Zellzahl als Verlaufsparemeter, um den Erfolg und das Versagen einer HIV-Therapie und das Fortschreiten der HIV-Infektion zu überwachen. Eine HIV-RNA-Kopienzahl über 1000 pro Milliliter gilt als virologisches Versagen (Gardner et al., 2010). Therapieziel ist die Reduktion der HIV-RNA unter 20-40 Kopien pro Milliliter. Im klinischen Alltag wird dies als Reduktion der HIV-RNA unter die Nachweisgrenze bezeichnet. In dieser Studie wurde als untere Nachweisgrenze 40/ml angewendet.

Die CD4+-Zellzahl wird durch eine Blutentnahme, die nicht älter als 18 Stunden sein sollte und mittels Durchflusszytometrie bestimmt und pro Mikroliter Blut angegeben wird, ermittelt (Hoffmann et al., 2011, HIV 2011). Die Helferzellen spiegeln die Funktionsfähigkeit des Immunsystems wieder. Damit können das Fortschreiten der Infektion, das Risiko opportunistischer Infektionen und ein Übergang in das AIDS-Stadium (de Wolf et al., 1997) beurteilt werden. Weiterhin reflektiert die Änderung der CD4+-Zellzahl die Wirksamkeit der HIV-Medikation (Ghani et al., 2001).

3.2.2. Motorische Parameter

In diese Studie wurden drei Feinmotoriktests einbezogen, die als Screening-Methode zur neurologischen HIV-Diagnostik entwickelt wurden (Arendt et al. 1990 und 1992). Dazu zählt zum einen der MRAM-Test (Most Rapid Alternating Movement), der die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen erfasst. Weiterhin wurde die TPF (Tremor Peak Frequency) zur Messung des posturalen Tremors sowie der MRC- Test (Most Rapid Contractions) zur Bestimmung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionen, verwendet. Diese Testverfahren zeigen eine Korrelation mit der Verschlechterung des CDC-Stadiums (Arendt et al., 1990).

MRAM: (Most Rapid Alternating Movement)

Zur Messung der MRAM wird ein Akzelerometer (PCB 308B) auf der Fingerkuppe des Zeigefingers des Patienten mit einem Klebestreifen befestigt. Der Patient wird nun aufgefordert, die Hand zu einer Faust zu ballen und die Faust mit dem Daumen nach oben zeigend, auf den Tisch zu setzen. Der Zeigefinger wird dabei weggestreckt und auf Kommando des Untersuchers sollen innerhalb von 34

Sekunden schnellstmöglich alternierende Bewegungen aus dem Metacarpophalangealgelenk durchgeführt werden. Diese Bewegungen werden von dem Akzelerometer in einen Analog- Digital- Wandler eines Computers übertragen und mit einer Digitalisierungsrate von 60 HZ aufgezeichnet. Die Maximalfrequenz wird dabei meist in den ersten Sekunden nach Messbeginn erreicht. Das gesamte Aufzeichnungsintervall wird dann in 16 sich nicht überlappende Segmente mit einer Dauer von ca. 2 Sekunden unterteilt (Arendt et al. 1990). Diese werden einzeln analysiert. Aus den Frequenzen werden die dominierenden Peaks ermittelt, wobei der größte als Maximalfrequenz der Fingerbewegungen gewertet wird und den MRAM-Wert angibt. Der Normbereich liegt dabei zwischen 6-8Hz. Diese Untersuchung wird an beiden Händen nacheinander durchgeführt.

MRC (Most Rapid Contractions)

Bei dieser Untersuchung wird der Zeigefinger des Patienten bis zum PIP-Gelenk (Proximales Interphalangealgelenk) in einem Metallring befestigt. Der Patient hört über Kopfhörer ein akustisches Signal mit einer Dauer von 50 ms, woraufhin er eine dorsale Extensionsbewegung mit dem eingespannten Finger durchführen soll. Die akustischen Signale werden in unregelmäßigen Abständen präsentiert. Mit Beginn des Signals werden Kontraktionskurven aufgezeichnet. Das Signal wird dazu über den Kraftaufnehmer mit einer Frequenz von 1 kHz an den Rechner übermittelt. Somit werden pro Patient pro Hand 15 Kurven in je 1 Sekunde aufgezeichnet. Nun werden die Kurven ausgewertet. Dabei wird der Beginn der Kontraktionskurve mit dem Anstieg der Kurve gleichgesetzt. Das Kontraktionsende wird vom Computer mit dem höchsten Punkt der Kontraktionskurve gleichgesetzt. Somit wird für jede Kurve die Reaktionszeit (= RT) in ms (Zeit zwischen dem akustischem Signal und Kontraktionsbeginn) und die Kontraktionszeit (= CT) in ms (Zeit zwischen Kontraktionsbeginn und dem Erreichen der maximalen Kraftamplitude bzw. des Kontraktionsmaximums) angegeben. Aus den Ergebnissen der einzelnen Kontraktionen (RT und CT) werden die Mittelwerte bestimmt. Die Normwerte für RT sind 100-160ms, für CT 120-140ms (Arendt et.al., 1994). In der Auswertung wurden Testergebnisse, die stark pathologische Werte haben wie RT > 300ms und CT > 300ms, ausgeschlossen.

3.2.3. Angaben zur Statistik

Die statistische Bearbeitung und Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von SSPS Version 20, 2011. Die Darstellung der Histogramme erfolgte mit Microsoft Excel (Version 2010). Aus den Messwerten der beiden Gruppen (Wechsel: NNRTI → PI = Gruppe 1; PI → NNRTI = Gruppe 2) aller Patienten wurden die Mittelwerte vor und nach dem Wechsel für die motorische Testbatterie ermittelt. Die Reaktions- und Kontraktionszeit wurden in Millisekunden, die MRAM-Werte in Hz angegeben. Die Viruslast und CD4+-Zellzahlen wurden pro Milliliter bzw. Mikroliter bestimmt. Die erfassten Testergebnisse beider Gruppen wurden für den jeweils gemessenen Parameter gegenüber gestellt. Um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Medikamentenwechsel und der Veränderung der jeweiligen Messgröße bestand, wurde zunächst im Levine-Test (T-Test) hinsichtlich der homogenen Varianz und einer möglichen Signifikanz geprüft. Hierzu wurde der p-Wert bestimmt, der aussagte, wie hoch die Irrtumswahrscheinlichkeit war. Die Irrtumswahrscheinlichkeit durfte maximal 5% betragen; woraus sich ein p-Wert von $\leq 0,05$ ergibt.

4. Ergebnisse

In Tabelle 5 sind die Mittelwerte der Ergebnisse aller gemessenen Parameter der Patienten dargestellt, die als Gruppe 1 von der Medikamentenkombination von 2 NRTI + 1 NNRTI → 2 NRTI + 1PI gewechselt haben und die Gruppe 2, die von 2 NRTI+ 1PI zu 2NRTI + 1 NNRTI gewechselt haben.

Gruppe 1:

2NRTI + 1NNRTI → 2NRTI + 1PI

Gruppe 2:

2NRTI + 1PI → 2NRTI + 1NNRTI

	6 Monate vor Wechsel	6 Monate nach Wechsel	Normwerte	6 Monate vor Wechsel	6 Monate nach Wechsel
CD4-Zellen	379.50	449.38	> 500/μl	386.99	421.10
	± 235,62	± 248,32		± 243,54	± 265,24
Viruslast	27'741.98	5'465.81	< 40/ml	32'156.30	23'390.11
	± 212802,52	± 19713,30		± 109224,11	± 92750,78
MRAM rechts	5.69	5.97	6-8 HZ	5.82	5.81
	± 1,40	± 1,55		± 1,10	± 1,21
MRAM links	5.40	5.74	6-8 HZ	5.54	5.70
	± 1,37	± 1,87		± 1,21	± 1,86
RT rechts	158.24	164.06	100-160ms	166.71	176.37
	± 35,44	± 37,10		± 42,10	± 45,19
RT links	155.36	160.61	100-160ms	165.95	168.52
	± 35,50	± 35,72		± 42,75	± 38,10
CT rechts	139.92	148.76	120-140ms	148.15	153.16
	± 39,41	± 46,42		± 45,04	± 44,26
CT links	150.34	154.69	120-140ms	161.78	159.80
	± 45,49	± 47,49		± 54,18	± 47,78

---- normwertige Messergebnisse

Tabelle 5: Mittelwerte aller Messergebnisse für Gruppe 1 und Gruppe 2

Die Änderung der **CD4+-Zellzahl** vor und nach dem Wechsel beider Gruppen ist in der Abbildung 2 graphisch dargestellt. In der Gruppe 1 wurden 208 Patienten einbezogen, in der Gruppe 2 wurden 92 Patientenwerte betrachtet. In der Tabelle 5 stellt sich dar, dass der Medikamentenwechsel in beiden Gruppen eine Erhöhung der CD4+-Zellzahl bewirkt. In der Gruppe 1 mit dem Wechsel von einem NNRTI auf ein PI liegt die Ausgangs-CD4+-Zellzahl vor dem Wechsel unter der CD4+-Zellzahl der Gruppe 2. Nach Umstellung der Medikamentenkombination erhöht sich die Zahl der T-Helferzellen in der Gruppe 1 um das Doppelte ($\uparrow 15,5\%$) im Vergleich zur Gruppe 2 ($\uparrow 8\%$). Im Levinetest für Varianzgleichheit zeigt sich eine homogene Streuung der CD4+-Zellzahl im Patientenkollektiv beider Gruppen. Im T-Test der Gruppe 1 liegt der p-Wert unter 0,05 und ist signifikant. Im T-Test der Gruppe 2 beträgt der p-Wert 0,357. Eine signifikante Veränderung der CD4+-Zellzahl nach dem Wechsel besteht nicht.

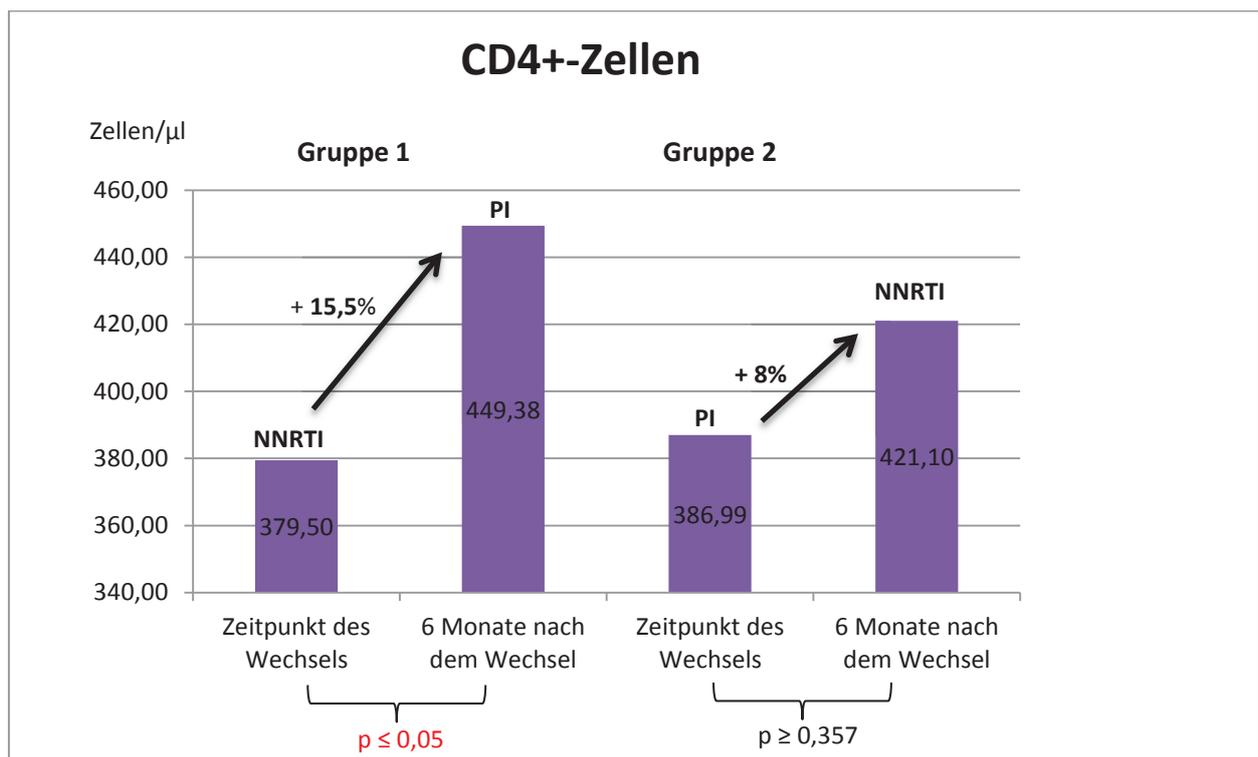


Abbildung 2: CD4+-Zellen

Als weiterer Surrogatmarker in der HIV-Therapie wurde die **Viruslast** als Viruskopien pro Milliliter für beide Untersuchungsfractionen zu 2 Zeitpunkten bestimmt. Eine Senkung der Viruslast unter 20-40 Kopien/ml wurde in verschiedenen Studien als Therapieziel benannt (Phillips et al., 2001). In der Gruppe 1 (n= 203) konnte durch den Wechsel eine Reduktion der Viruslast um 80% erreicht werden. Im Levine-Test lag kein großes Spektrum an Messergebnissen vor, so dass sich auch bei einem p- Wert von $\geq 0,139$ keine signifikante Veränderung erkennen ließ. Die Gruppe 2 (n= 89) wies einen Abfall der Viruskopien um 27% auf und zeigte trotz homogener Varianz im Levine-Test keine Signifikanz (p-Wert $\geq 0,555$). Die Darstellung der Messwerte ist der Abbildung 3 zu entnehmen.

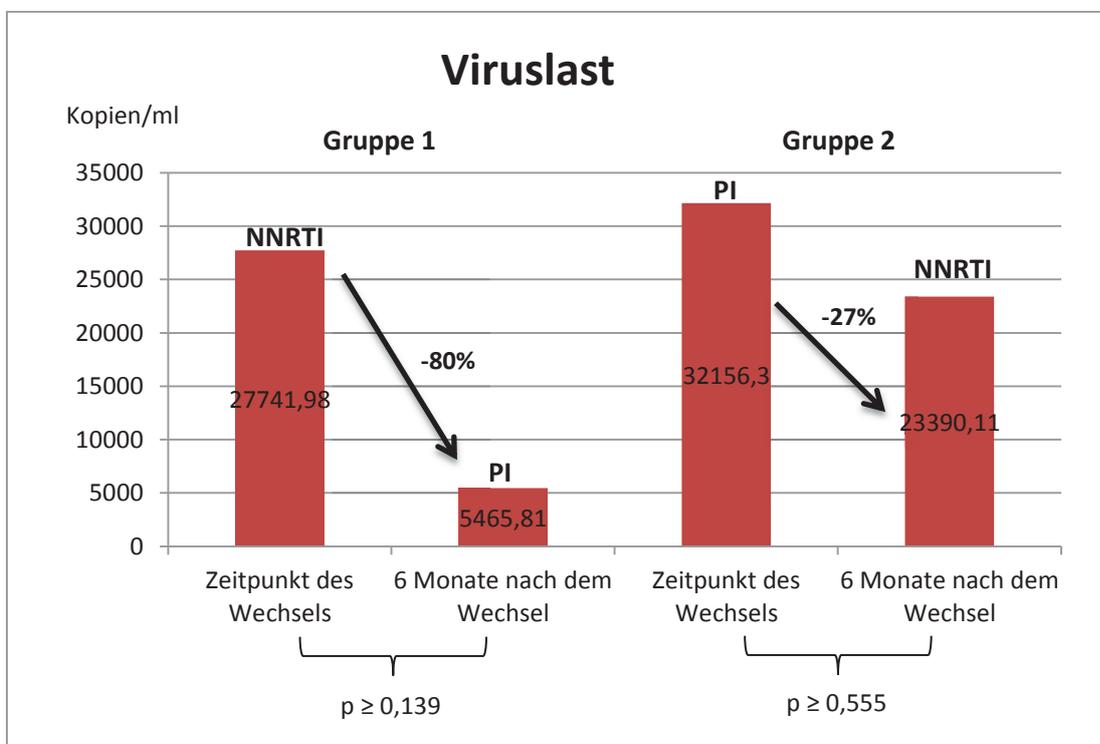


Abbildung 3: Viruslast

Neben den bereits aufgeführten virologischen und immunologischen Messparametern wurden zusätzlich motorische Testverfahren wie der **MRAM- Test** zur Überprüfung der neurokognitiven Funktion herangezogen. Die Messergebnisse beider Hände sind in der Abbildung 4 und 5 illustriert. Insgesamt ist zu sagen, dass die MRAM-Werte der rechten Hand vor und nach Medikamentenumstellung bei beiden Gruppen normwertig sind. Im Levine-Test sind beide Gruppen homogen in

ihrer Varianz. Eine signifikante Änderung der Messwerte tritt nicht auf. Der p-Wert in der Gruppe 1 (n= 203) liegt bei $p \geq 0,60$ und in der Gruppe 2 (n=90) $p \geq 0,947$. An der linken Hand sind zu beiden Zeitpunkten normwertige Ergebnisse auszumachen. Hinsichtlich der Varianz im Levine-Test unterschieden sich die Patientenkollektive. In der Gruppe 1 ist die Varianz im Vergleich zur Gruppe 2 inhomogen bezüglich der linken Hand.

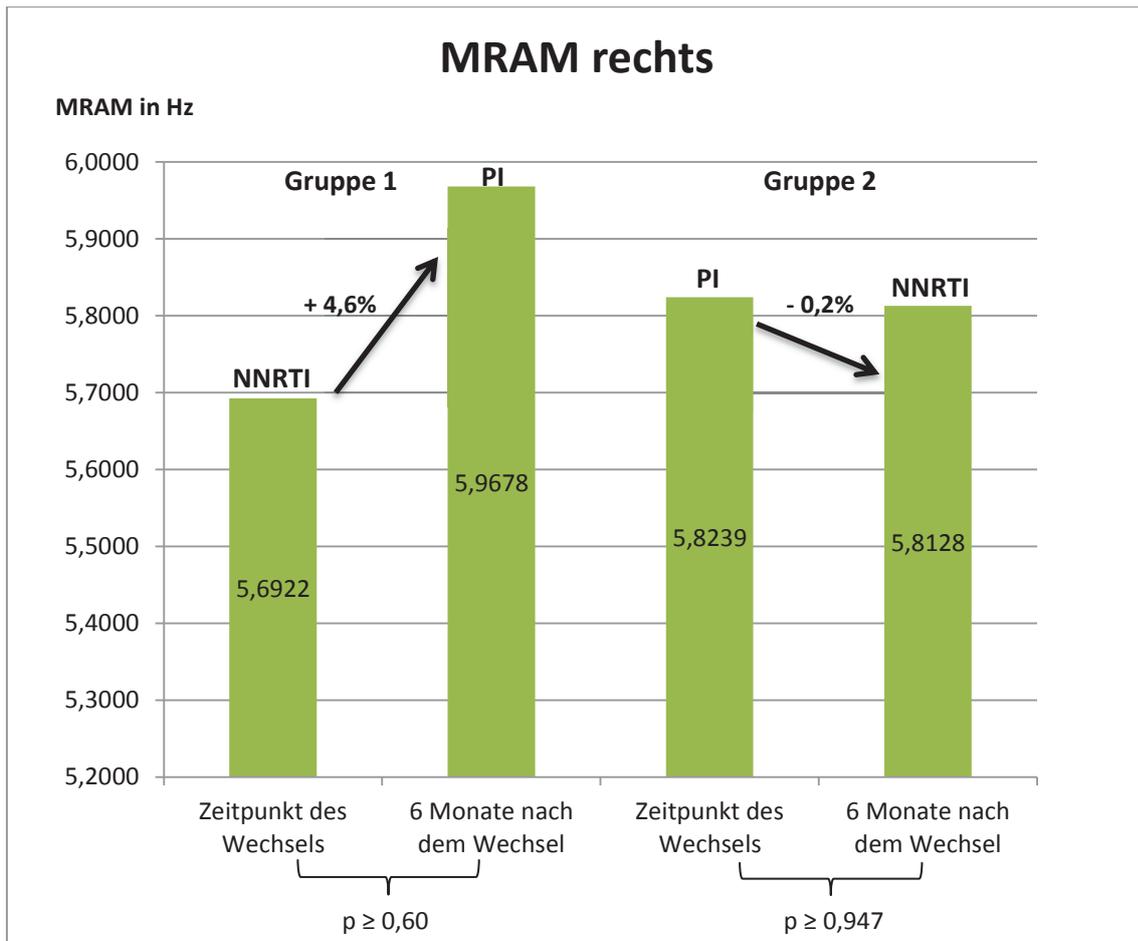


Abbildung 4 : MRAM-Werte der rechten Hand

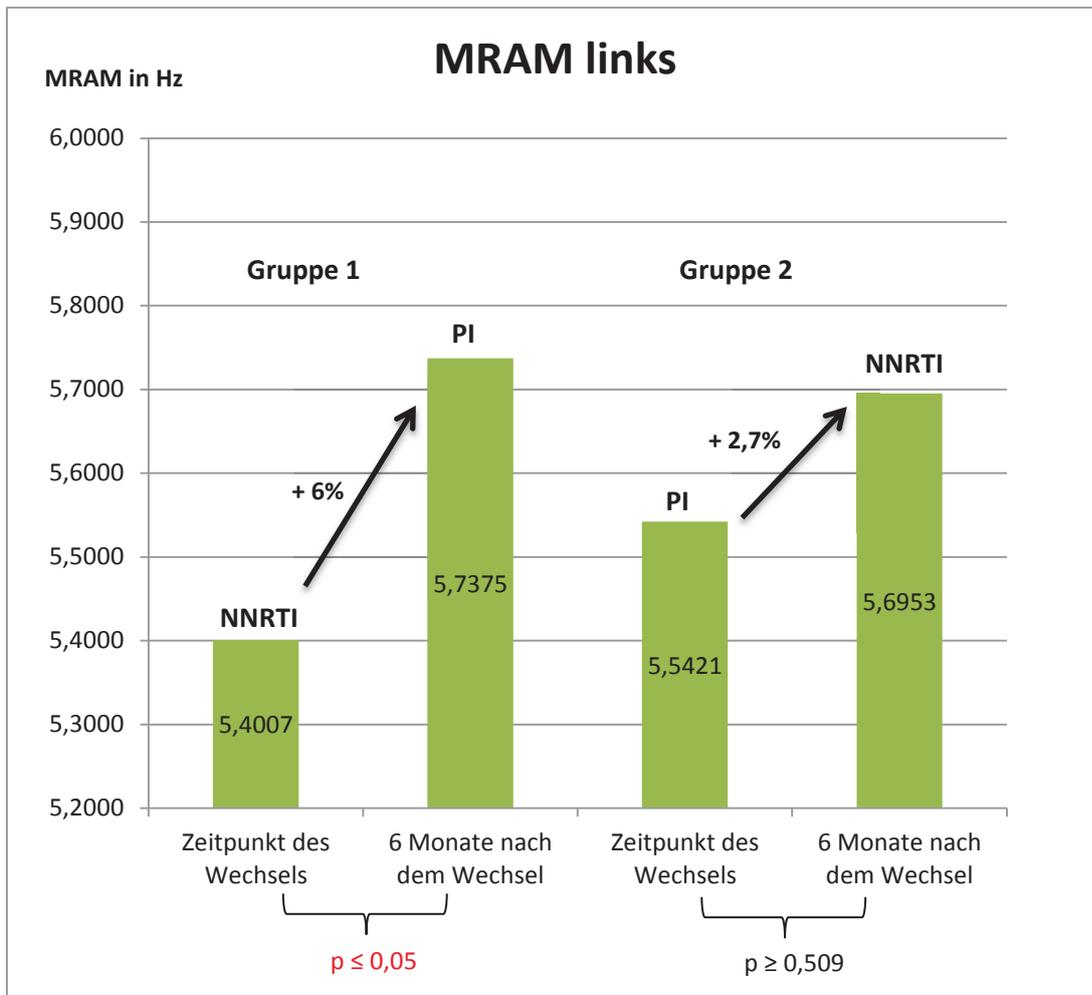


Abbildung 5: MRAM-Werte der linken Hand

Im Folgenden sind der Abbildung 6 und 7 die Mittelwerte der Reaktionszeiten für beide Hände vor und nach dem Wechsel zu entnehmen. An der rechten Hand zeigten sich zu beiden Messzeitpunkten pathologische Ergebnisse, bei einem Normwertbereich zwischen 100-160ms. Die Gruppe 1 lag jedoch vor dem Wechsel im Normbereich. Im Levine Test konnte bei beiden Gruppen eine homogene Varianz ermittelt werden. Der p-Wert betrug in der Gruppe 1 (n=195) $p \geq 0,112$, in der Gruppe 2 (n=89) $p \geq 0,137$ und wies keine Signifikanz auf. Prozentual betrachtet verschlechterten sich die Reaktionszeiten nur geringfügig. Bei den Messergebnissen der linken Hand zeigten sich andere Tendenzen. In der Gruppe 1 (n=196) lagen die Parameter sowohl bei der Kombination mit einem NNRTI als auch nach dem Wechsel auf ein PI im Normbereich. Die Streuung war in dieser Gruppe homogen

und der p-Wert mit $\geq 0,142$ verwies nicht auf eine signifikante Veränderung. Die Messwerte der Gruppe 2 (n=86) an der linken im Vergleich zur rechten Hand waren vor und nach dem Wechsel geringfügig besser. Dies präsentierte sich auch in der Gruppe 1. Prozentual betrachtet, verschlechterten sich die Werte um 1,5% im Vergleich zur rechten Hand, die eine Verschlechterung um 5,5% zeigte. Eine homogene Verteilung der Gruppe 2 bei Untersuchungen an der linken Hand war belegbar. Eine signifikante Ergebnisveränderung mit einem p-Wert $\geq 0,669$ bestand nicht.

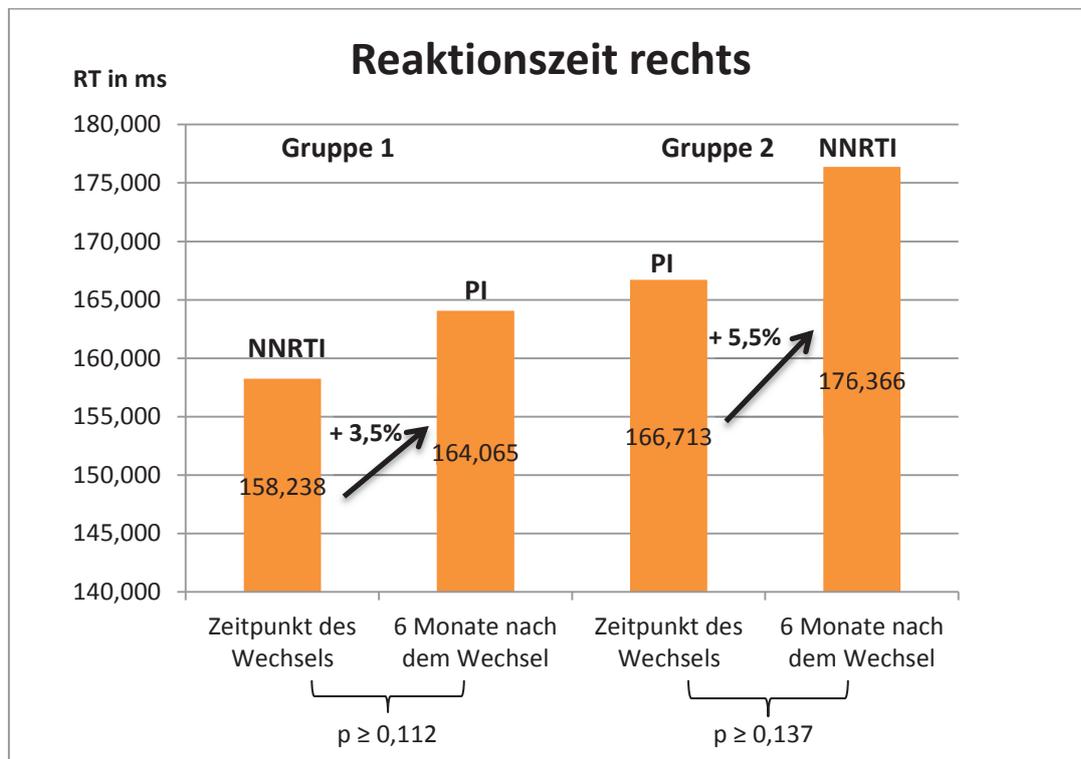


Abbildung 6: RT-Werte der rechten Hand

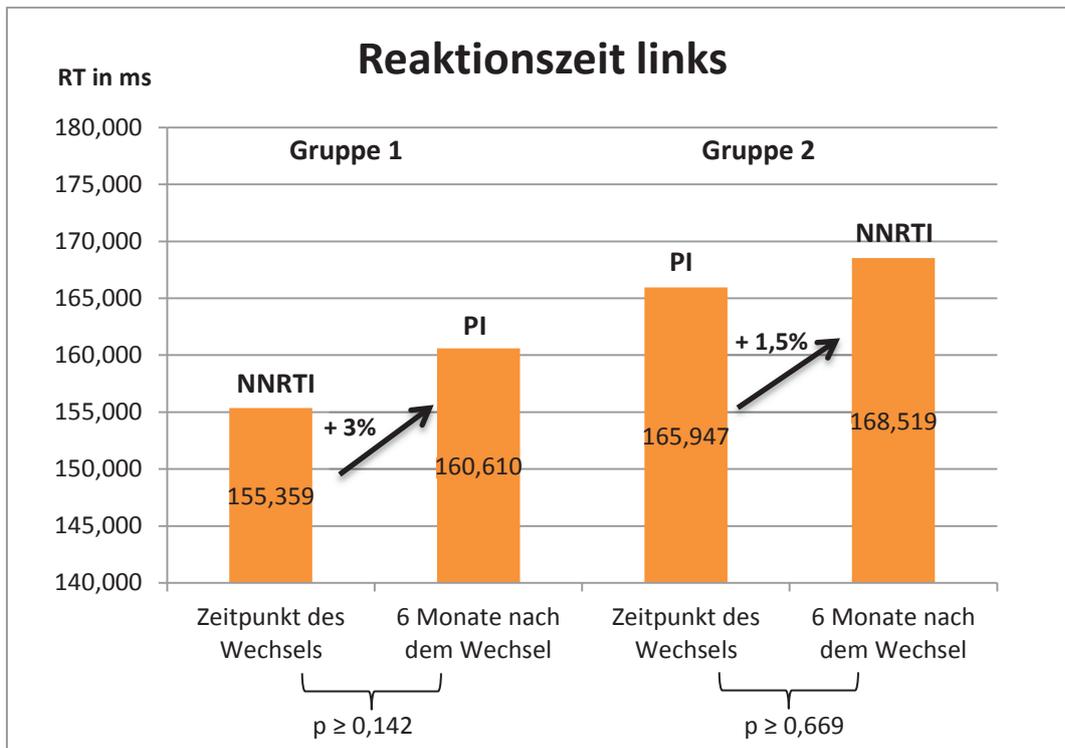


Abbildung 7: RT-Werte der linken Hand

Zuletzt erfolgte die Darstellung der CT-Werte für beide Hände in der Abbildung 8 und 9. Korrelierend zu den RT-Werten lagen die Messwerte der rechten Hand in der Gruppe 2 (n=89) und an der linken Hand bei der Gruppe 1 (n=202) und 2 (n=90) vor und nach der Medikamentenumstellung im pathologischen Bereich (Normwert: 120-140ms). Ausgenommen sind die Ergebnisse der rechten Hand der Gruppe 1 (n=200), die vor Änderung des Therapieregimes normwertig waren (139,92ms) und sich dann um 6 % (148,76ms) in den pathologischen Bereich verschlechterten. Der p-Wert betrug $p \geq 0,040$ und wies auf eine signifikante Veränderung hin, jedoch zeigte sich keine homogene Streuung der ermittelten Messparameter aller Patienten. Die übrigen pathologischen Werte waren homogen verteilt, jedoch zeigte sich bei den in der Abbildung ersichtlichen p-Werte keine Signifikanz.

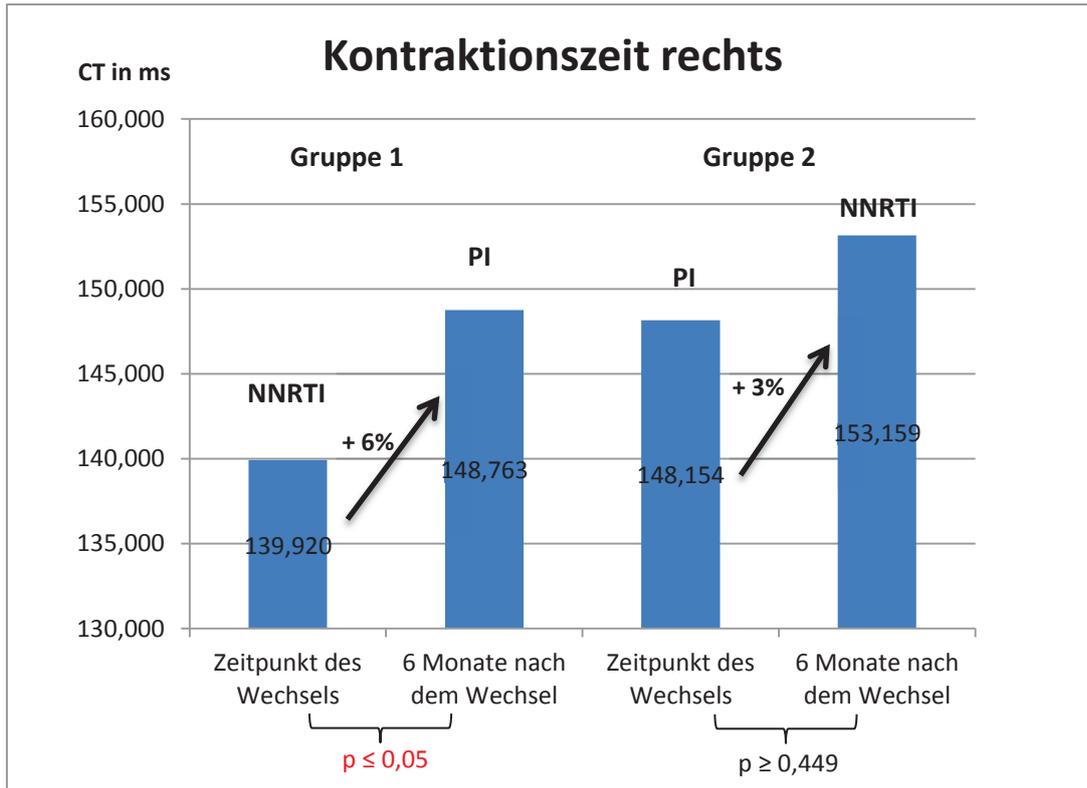


Abbildung 8: CT-Werte der rechten Hand

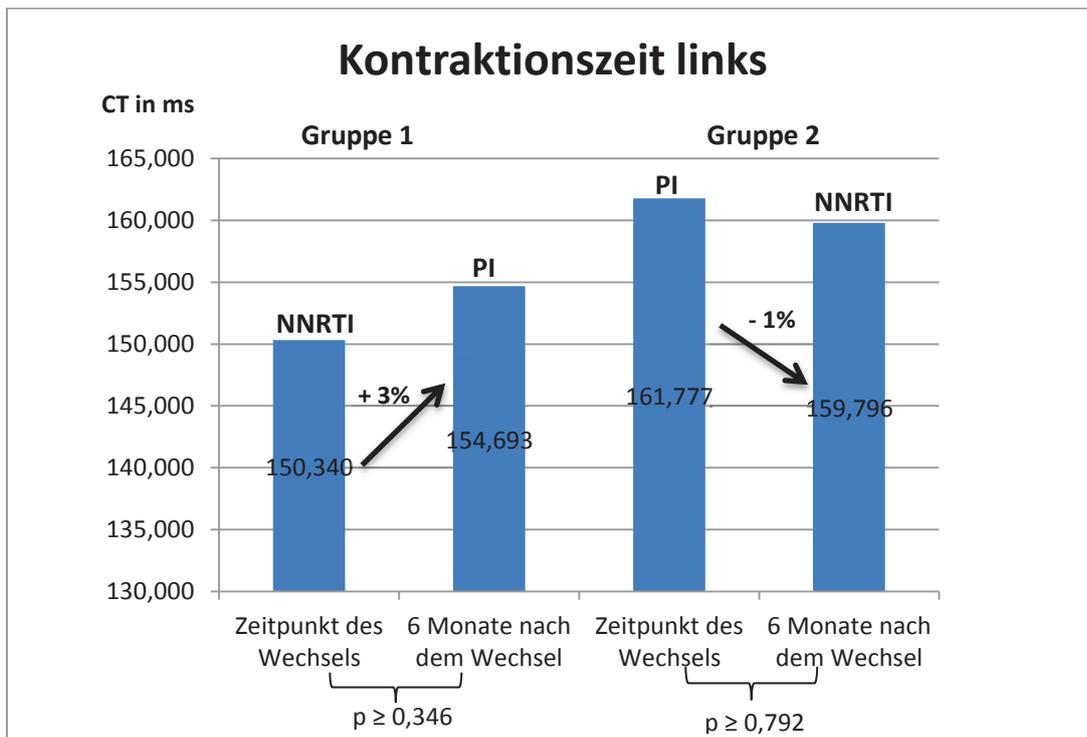


Abbildung 9: CT-Werte der linken Hand

Weiterhin wurden die Mittelwerte aller motorischen Tests nach der Dauer der bestehenden HIV-Infektion kategorisiert und die Messergebnisse vor (*Pre*) und nach (*Post*) der Therapieumstellung dargestellt. Den Zeiträumen, in denen die Testergebnisse ermittelt wurden, wurden Ziffern zugeordnet, welche im Folgenden aufgelistet sind:

- I **0 - 6 Monate HIV-Infektion**
- II **7 - 12 Monate HIV- Infektion**
- III **13 - 24 Monate HIV-Infektion**
- IV **25 - 48 Monate HIV-Infektion**
- V **49 und mehr Monate HIV-Infektion**

Gruppennummer	Wechselzeitpunkt	Dauer HIV-Infektion	Nicht Pathologisch	Pathologisch	
1	<i>Pre</i>	I	37,50%	62,50%	
	<i>Pre</i>	II	42,10%	57,90%	
	<i>Pre</i>	III	40,91%	59,09%	
	<i>Pre</i>	IV	28,13%	71,88%	
	<i>Pre</i>	V	28,57%	71,43%	
	<i>Post</i>	I	42,00%	58,00%	
	<i>Post</i>	II	66,70%	33,30%	
	<i>Post</i>	III	26,09%	73,91%	
	<i>Post</i>	IV	22,86%	77,14%	
	<i>Post</i>	V	19,74%	80,26%	
2	<i>Pre</i>	I	33,30%	66,70%	
	<i>Pre</i>	III	37,50%	62,50%	
	<i>Pre</i>	IV	38,50%	61,50%	
	<i>Pre</i>	V	17,40%	82,60%	
	<i>Post</i>	I	100%	0%	
	<i>Post</i>	III	14,30%	86%	
	<i>Post</i>	IV	27,30%	72,70%	
	<i>Post</i>	V	16,05%	83,95%	

----- Verbesserung zum Ausgangswert

Tabelle 6: Anteil der pathologischen und nicht pathologischen Messergebnisse aller motorischen Testverfahren im Zusammenhang mit der HIV-Dauer

In der Tabelle 6 wurde der Anteil an pathologischen und nichtpathologischen Messergebnissen vor und nach dem Wechsel aller motorischen Tests für beide Gruppen aufgeführt. Es zeigte sich, dass der Anteil an nichtpathologischen Ergebnissen in der Gruppe 1 nach 6 Monaten zu, danach zum Teil signifikant abnahm, der an pathologischen Resultaten vergrößerte sich entsprechend. In der Gruppe 2 kam es bei einem Wechsel nach 6 Monaten zu einem signifikanten Anstieg der normalen Testergebnisse, bei späteren Wechseln wie in Gruppe 1 zu einer Abnahme.

Die Abbildung 10 legt die oben aufgeführten Ergebnisse für die Dauer der HIV-Infektion über 12 Monate dar. Kurzfristige Verbesserungen vor dem Wechsel zeigen die Pfeile an, wobei diese keine klinische Relevanz haben.

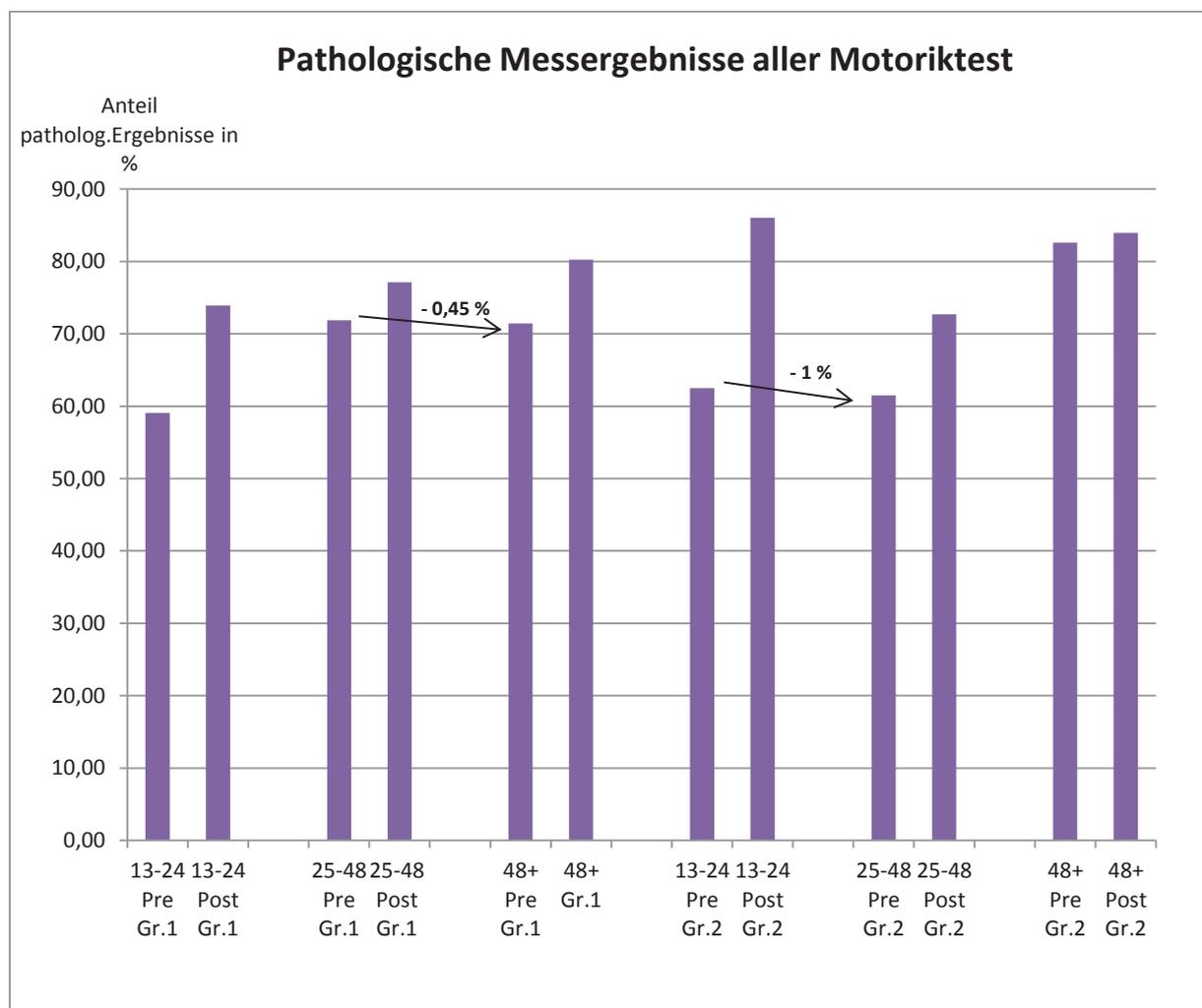


Abbildung 10: Anteil an pathologischen Messergebnissen kategorisiert nach den ermittelten Zeiträumen (siehe Tabelle 6)

5. Diskussion

Das Hauptergebnis dieser Studie war, dass die immunologischen und virologischen Parameter, insbesondere durch einen Wechsel von NNRTI zu PI positiv beeinflussbar waren, wohingegen die motorischen Parameter kaum beeinflussbar waren.

5.1. Immunologische und virologische Ergebnisse

Die CD4+-Zellzahl und die HIV-RNA-Kopien dienen der Beurteilung des systemischen Krankheitsverlaufs und somit der Kontrolle des Übergangs der HIV-Infektion in das AIDS-Stadium (de Wolf et al., 1997). Sie gelten als zuverlässige Surrogatmarker. Im klinischen Alltag werden sie zur Verlaufsbeurteilung des Therapieerfolgs eines c-ART-Regimes verwendet (Ghani et al., 2001). Die cART führt zu einer Reduktion der Virusreplikation (Schapiro et al., 1996, Mezzaroma 1999). Ein Therapieziel stellt daher in der vorliegenden Arbeit eine Reduktion der HIV-RNA-Kopien unter die Nachweisgrenze (dies entspricht einer HIV-RNA-Kopienzahl < 20-40/ml) und einen Anstieg der CD4+-Zellzahl (Ghani et al., 2001) dar. Dies vermindert das Risiko für opportunistische Infektionen und den Übergang in das AIDS-Stadium. Weiterhin wirkt das c-ART-Regime einer Suppression des Immunsystems entgegen. Dies spiegelt sich in einem Anstieg der CD4+-Zellen wieder. Je höher die Viruslast ist, umso signifikanter ist das Risiko, in das AIDS-Stadium überzugehen und eine HIV-Demenz zu entwickeln (Childs et al., 1999). Eine hohe Viruslast korreliert demzufolge mit einer starken Suppression des Immunsystems. Dies korreliert wiederum mit einem Abfall der CD4+-Zellen (Lyles et al., 2000). Ein Anstieg der HIV-RNA-Kopien über 50.000/ml und ein Abfall der CD4+-Zellen unter 200 pro Mikroliter prognostizieren ein hohes Risiko, in das AIDS-Stadium überzugehen oder zu sterben (Anastos et al., 2002). Patienten mit CD4+-Zellzahlen über 500 pro Mikroliter haben dagegen ein sehr geringes Risiko für eine AIDS-Manifestation. Zudem wurden neurokognitive Defizite bei Patienten mit CD4+-Zellzahlen über 500/ μ l seltener beobachtet (Ogunrin et al., 2007). Der virologische Therapieerfolg ist meist vor dem immunologischen zu erwarten (Hoffmann et al., 2011, HIV-Buch 2011)

Die in der cART-Therapie verwendeten Proteasehemmer wurden 1996 in die Therapie eingeführt. Zunächst Ritonavir, Indinavir und Saquinavir, deren Wirksamkeit in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte (Hammer et al., 1997, Cameron et al., 1998). Sie führten langfristig zu einer Suppression der HIV-RNA, verbesserten das Überleben und reduzierten die Inzidenz der HIV-1- assoziierten Demenz (HAD) (Sacktor et al., 2000). Eine Verbesserung der neurologischen Leistungen ist meist zwischen der 24.-36. Woche nach Einführung der Primärtherapie zu erwarten (Cysique et al., 2009).

Die Proteasehemmer besitzen ferner die höchste antiretrovirale Potenz, sofern keine Resistenzbildung vorliegt (Yang et al., 2012). Daher kommen sie bevorzugt in der Primärtherapie (Ritonavir, Azatanvir und Darunavir) in Kombination mit 2 NRTI's zur Anwendung (Soriano et al., 2011). Sie sind durch eine hohe Resistenzbarriere gekennzeichnet. Besonders den geboosterten PI's wird diese Eigenschaft zugeschrieben, wie die Studie von Gupta et al., 2008 bestätigte. Niedrige Medikamentenspiegel oder unzureichende Resorption können ursächlich für ein Therapieversagen sein (Plettenberg et al., 2007).

Die NNRTI's wurden zwischen 1996 und 1998 zugelassen. NNRTI's sind, besonders bei mangelnder Adhärenz gegenüber den PI's durch ein höheres Risiko der Resistenzbildung gekennzeichnet (Gardner et al., 2008, Soriano et al., 2011). Diese Resistenzbildung spiegelt sich in wiederholt gemessenen, nachweisbaren Viruslasten (> 40 Kopien/ml) (virologisches Versagen) und einem Abfall der CD4+-Zellzahl wieder. Auch ist der Effekt der NNRTIs bei vorbehandelten Patienten womöglich etwas schwächer im Vergleich zu den PI's (Yazdanpanah et al., 2004). Den ungeboosterten Proteasehemmern sind die NNRTI's indes überlegen (Robbins et al., 2003). Vorteile der NNRTI's sind die besseren Einnahmemodalitäten (einmal tägliche Einnahme) und ihre Verträglichkeit.

Anlässe für eine Therapieumstellung sind vielseitig. Zu den häufigsten Ursachen zählen Nebenwirkungen. Auch Resistenzbildungen, denen man durch eine Kombinationstherapie entgegenzuwirken versucht, sind Anlass für einen Wechsel (virologisches Versagen). Weiter zu nennen sind Interaktionen mit anderen Medikamenten, aber auch zu niedrige Plasmaspiegel, die zu einer verminderten Wirkung führen können, sollten erwähnt werden.

Ziel einer Medikamentenumstellung kann die Verhinderung einer weiteren Resistenzbildung sein. Bedacht werden sollte aber, dass die neue Therapie umso erfolgreicher ist, je geringer die Viruslast und die Resistenzbildungen zuvor waren. Studien zum besten Zeitpunkt des Wechsels fehlen bislang. In einer kleinen Studie von Tenorio et al., 2009, konnte gezeigt werden, dass auch ein verzögerter Therapiewechsel keinen nachteiligen Effekt auf die virologischen und immunologischen Parameter aufweist. Die Ergebnisse aus der Wallis-Studie 2010 widerlegten dies. Es wurde dargelegt, dass bei virologischem Versagen das Resistenzmuster komplexer wird, je länger mit der Umstellung gewartet wird.

Bei dem Wechsel von einem PI auf einen NNRTI kann diese Umstellung virologischen Erfolg haben, wenn die Viruslast zuvor konstant supprimiert wurde und keine Resistenzen bestehen (Hoffmann et al., 2011, HIV-BUCH 2011).

In der vorliegenden Studie präsentierte sich bei der Ermittlung der CD4+-Zellzahlen besonders in der Gruppe 1, die von einer Kombination mit einem NNRTI auf eine Kombination mit einem PI umgestellt wurde, ein signifikanter ($p \geq 0,03$) Anstieg der CD4+-Zellen um 15,5%, im Vergleich zur Gruppe 2, die nur eine Verbesserung um 8% erreichte. Die Ausgangswerte lagen in der Gruppe 1 bei 379,5/ μl , in der Gruppe 2 bei 387/ μl . Nach dem Wechsel wiesen beide Gruppe CD4+-Zellen unter 500/ μl auf. Damit lagen beide Gruppen im Mittelbereich, zwischen den 200/ μl (hohes AIDS-Risiko) und 500/ μl (geringes AIDS-Risiko). Prozentual betrachtet zeigte der Wechsel in der Gruppe 1 eine stärkere Wirksamkeit als in der Gruppe 2.

Dieses Phänomen fand sich noch deutlicher bei der Viruslast. Die Patienten der Gruppe 1 hatten zum Ausgangszeitpunkt eine Viruslast von 27.741/ml und in der Gruppe 2 von 32.156/ml. Nach dem Wechsel wies die Gruppe 1 eine Viruslast von 5466/ml und die Gruppe 2 von 23.390/ml auf. Die Gruppe 1 erreichte somit eine Reduktion der HIV-RNA-Kopien um 80%, während die Gruppe 2 nur eine Verbesserung um 27% erzielte. Im Levine - Test war die Gruppe 1 nicht homogen gestreut und der p-Wert ($p \geq 0,139$) war nicht signifikant. Die Gruppe 2 war homogen gestreut, aber der p-Wert ($\geq 0,555$) zeigte keine Signifikanz. Beide Gruppen lagen zu beiden Messzeitpunkten außerhalb des therapeutisch erwarteten Bereichs mit HIV-RNA-Kopien $< 1000/\text{ml}$. Eine HIV-RNA-Kopienzahl über 1000 pro Milliliter gilt als virologisches Versagen (Gardner et al., 2010). Dauerhaft sollte eine Supprimierung der Viruslast unter die Nachweisgrenze ($\leq 20\text{-}40/\text{ml}$) erreicht werden, da dies ein

wichtiger prognostischer Faktor für Mortalität und Morbidität ist. Weder in der Gruppe 1 (NNRTI→ PI), noch in der Gruppe 2 (PI→ NNRTI) konnte durch den Therapiewechsel ein gruppenstatistischer, vollständig virologischer Erfolg erreicht werden. Dieses Ergebnis war nicht zu erwarten. Ursachen könnten für beide Surrogatmarker eine Ineffizienz der Medikamente sein. Die Ineffizienz kann wiederum auf eine mangelhafte Adhärenz bei der Einnahme, mit daraus resultierender Resistenzbildung, zurückzuführen sein (Nieuwkerk et al., 2001). Grundsätzlich gilt, dass die Adhärenz eine wichtige Voraussetzung für die Wirksamkeit der Medikamente ist. Sie ist somit ein wichtiger Einflussfaktor für Resistenzbildungen sowie für den virologischen, immunologischen und klinischen Erfolg (Cahn et al., 2004, Mannheimer et al., 2002, Paterson et al., 2000) einer Therapie. *Maggiolo et al., 2004* bezeichneten die Adhärenz sogar als die größte Determinante für einen virologischen Erfolg. Ohne eine adäquate Adhärenz werden die therapeutisch notwendigen Medikamentenspiegel nicht erreicht und die Virusreplikation schreitet fort (Knobel, 2005). Überdies ist die Adhärenz eine wichtige Einflussvariable für die Entwicklung von opportunistischen Infektionen und AIDS (Paterson et al., 2000, Garcia et al., 2002). Eine Adhärenz über 90% (Sethi et al., 2003) bzw. über 95% (Nischal et al., 2005) ist optimal, um einer Resistenzentwicklung entgegenzuwirken. Unter 80% kommt es zum Anstieg der Viruslast und zum Abfall der CD4+-Zellen (Turner 2002). Durch unzureichende Adhärenz werden keine suffizienten Wirkspiegel erreicht, so dass nur eine partielle Virussuppression erzielt wird (Chesney 2000). Dies fördert Resistenzen. Jedoch bedingt eine hohe Adhärenz nicht zwangsläufig eine Virussuppression. Entscheidend dafür sind die First-line Therapieregime. Eine cART, bestehend aus 2 NRTI und einem Ritonavir-geboosterten PI oder einem NNRTI, ist wirksamer, als ein ungeboosterter PI (Kempf et al., 2004). Eine andere Ursache für ein virologisches Versagen stellt das vorübergehende Absetzen von Medikamenten, die sogenannten „Drug Holidays“ dar, wie *Knobel et al., 2002* und *Parienti et al., 2004* anführten. *Sethi et al., 2003* beobachteten außerdem, dass Patienten mit CD4+-Zellzahlen unter 200/µl, die mit dem cART-Regime starteten, eine hohe Wahrscheinlichkeit hatten, einen Wiederanstieg der Viruslast zu erfahren. Weiterhin zeigten sie, dass bei Vergessen von 11-30% der Medikamente das höchste Risiko für einen Virus-Rebound und eine klinisch signifikante Resistenzbildung bestand. Unzureichend erforscht ist der Zusammenhang, ob eine Resistenzbildung irreversibel ist. *Wainberg et al., 1998* erwähnten, dass das Vergessen einer von fünf Dosen zu einer cART-

Resistenz führte. Ursächlich für Adhärenzprobleme sind Patientenfaktoren, wie Drogen- oder Alkoholabusus, Alter, Geschlecht oder ethnische Herkunft. Ferner sind auch medikamentenbezogene Probleme wie Dosierungen, die Tablettenzahl oder die nahrungsabhängige Einnahme zu nennen (Chesney 2000). Außerdem beschrieben *Nischal et al., 2005* auch Medikamenteninteraktionen und deren Toxizität. Zudem spielen soziale Faktoren eine wesentliche Rolle. Dazu zählen die Motivation für einen Therapiebeginn, das Durchhaltevermögen, der persönliche Lifestyle, finanzielle Unterstützung und der familiäre Rückhalt (*Nischal et al., 2005*). Außerdem sind die Arzt-Patienten- Beziehung und das klinische Setting wichtig für eine gute Compliance (*Chesney, 2000*).

Die geboosterten Proteasehemmer, die in der Gruppe 2 als Ausgangskombination und in der Gruppe 1 nach dem Wechsel eingeführt wurden, besitzen die höchste antiretrovirale Potenz. Die Studie von *Torti et al., 2011*, die auch 2 Gruppen und Wechsel untersuchte, belegte, dass beim Wechsel von PI → NNRTI im Vergleich zu einem Wechsel von NNRTI → PI, die PI'S wirksamer waren, was die vorliegenden Daten einschließlich der systemischen Surrogatmarker (CD4+-Zellen und Viruslast) bestätigt. Die Patienten mit der Ausgangstherapie bestehend aus der Kombination mit einem PI wiesen höhere CD4+-Zellzahlen auf, als die Gruppe mit den NNRTI's. Darüber hinaus haben sie ein geringeres Resistenzrisiko als die NNRTI's (*Gupta et al., 2008*). Dies würde erwarten lassen, dass nach dem Wechsel in der Gruppe 1, ein virologischer Therapieerfolg verzeichnet würde. In der Gruppe 2 müsste somit auch die Ausgangsviruslast deutlich supprimiert und ein virologischer Erfolg erzielt werden können. Dies zeigte sich in dieser Studie gruppenstatistisch nicht, was möglicherweise der zuvor beschriebenen unabdingbaren Adhärenz zuzuschreiben ist. Dies wurde in der Studie von *Wallis et al. 2011*, die Resistenzbildungen bei Patienten mit Proteasehemmern in der Second-line-Therapie untersuchten, bestätigt. *Gardner et al. 2010* beschrieben hingegen eine Resistenzbildung für NRTI und NNRTI bei mangelnder Adhärenz, nicht aber für Proteasehemmer. Insgesamt ist anzunehmen, dass, wer seine Medikamente vor einem Wechsel unregelmäßig einnimmt, dieses Verhaltensmuster auch bei einer Therapieumstellung nicht verändern wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Therapiewechsel in dieser Studie zu einer Reduktion der Viruslast und zu einer Verbesserung der Funktion des Immunsystems (Anstieg der CD4+-Zellzahl) führte, jedoch konnte gruppenstatistisch

keine Reduktion der Viruslast unter 1000/ml als Grenze für ein virologisches Versagen erreicht werden. Dies ist ein zu erwartendes Ergebnis, da in größeren Gruppen keine Therapieversager zu vermuten sind. Betrachtet man jedoch die individuellen Werte, bleibt festzuhalten, dass in Gruppe 1 133 Patienten (64,6%) mit der Viruslast unter der Nachweisgrenze lagen, in der Gruppe 2 48 Patienten (49,5 %).

Die immunologischen und virologischen Parameter waren durch eine Therapieumstellung zwar positiv beeinflussbar, jedoch ließ sich damit kein vollständiger Erfolg erzielen.

5.2. Motorische Ergebnisse

Während die immunologischen und virologischen Parameter beeinflussbar waren, waren es die motorischen Parameter in dieser Studie, zumindest bei Wechseln nach langen Behandlungszeiträumen, nicht (Arendt et al., 1990).

Der Befall des ZNS zeigt sich an einer Verlangsamung kognitiver und motorischer Leistungen (Giesen et al., 1994). Zum Nachweis des ZNS-Befalls durch das HI-Virus und zur Ermittlung neurokognitiver Defizite, diente in der vorliegenden Arbeit eine elektrophysiologische Testbatterie. Diese Testbatterie untersucht Basalganglien-vermittelte motorische Funktionen bei der HIV-Infektion des ZNS, wie auch bei anderen Erkrankungen. Beispielhaft sei der Morbus Wilson (Heffer et al., 1993) erwähnt. Weiterhin prognostiziert sie das Risiko für eine HIV-assoziierte Demenz (HAD), den Übergang in das AIDS-Stadium und das Risiko an AIDS zu sterben (Giesen et al., 2005). Die Sensitivität dieser Testverfahren ist bedeutsam für die Bestimmung des Ausmaßes der kognitiven Verschlechterung (Giesen et al., 2005; Ogunrin et al., 2007). Der MRAM-Test, der die schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerbewegungen misst, wurde in Studien als sensitivster Parameter für die Aufdeckung subklinischer motorischer Defizite beschrieben (Arendt et al., 1994,). Mithilfe dieses Parameters kann das Fortschreiten der cerebralen HIV-Infektion verfolgt werden (Arendt et al., 1994).

Die **MRAM-Werte** wurden in dieser Studie für beide Gruppen an beiden Händen untersucht. An der rechten Hand wurde in der Gruppe 1 ein Messwertanstieg um 4,6% gesehen, bei einem Ausgangswert von 5,69Hz (der Abb.3 zu entnehmen).

Nach Umstellung des Therapieregimes betrug der Mittelwert 5,97Hz. Der Anteil an pathologischen Werten betrug zunächst 3,3% und verschlechterte sich auf 6,5%. In der Gruppe 2 reduzierte sich der Ausgangswert von 5,82Hz um 0,2% auf 5,81Hz. 2,1% aller Mittelwerte in der Gruppe 2 waren pathologisch. Nach dem Wechsel waren 3% pathologisch. Somit zeigten sich bei beiden Gruppen prozentual keine relevanten Veränderungen der pathologischen Werte. Die p-Werte der Gruppe 1 ($p \geq 0,60$) und Gruppe 2 ($p \geq 0,95$) wiesen keine signifikante Wertänderung auf. An der linken Hand konnte in der Gruppe 1 bei dem Wechsel von einem NNRTI auf ein PI eine Änderung um 6% gemessen werden. Vor dem Therapiewechsel lag der ermittelte Parameter an der linken Hand bei 5,40Hz, nach dem Wechsel bei 5,74Hz. 3,7% aller Ergebnisse waren vor dem Wechsel pathologisch, nach dem Wechsel 6%. In der Gruppe 2 erhöhte sich der Ausgangswert prozentual um 2,7%, von 5,54Hz auf 5,69Hz. 2,1% aller Werte waren zu Beginn pathologisch. Nach dem Therapiewechsel waren es 7%. Der p-Wert in der Gruppe 2 $p \geq 0,509$ war nicht signifikant. Der p-Wert der Gruppe 1 war $\leq 0,05$ und deutete auf eine Signifikanz hin. Der Normwertbereich liegt allerdings zwischen 6-8Hz. Damit lagen alle Messparameter vor und nach der Therapieumstellung im Normbereich und mussten somit auch nicht beeinflusst werden. Auch der Anteil an pathologischen Ergebnissen aus allen Messwerten war prozentual sehr niedrig. *Giesen et al., 2005* wiesen eine Korrelation zwischen den CT- und MRAM-Werten mit dem Alter, dem IQ, der CD4+-Zellzahl sowie der Infektionsdauer nach. Für alle motorischen Messparameter, die in der elektrophysiologischen Testbatterie bestimmt wurden, zeigte sich, dass der Anteil an Patienten, die normwertige Ergebnisse aufwiesen, insbesondere Patienten, die länger als 4Jahre HIV-positiv waren, auf 20% reduzierte. Dies verdeutlicht, dass die Patienten mit zunehmender Infektionsdauer motorisch beeinträchtigt sind. Weiterhin zeigte dies, dass durch einen Therapiewechsel, nach langer Vorbehandlung(>1Jahr), keine neurologische Verbesserung erzielt werden konnte. Signifikant war, dass in beiden Gruppen von allen Patienten mit einer Infektionsdauer ≥ 4 Jahren, mehr als 75% pathologische Ergebnisse erzielten.

Die **Reaktionszeit** beider Hände wurde als weiterer motorischer Parameter gemessen. Die Bestimmung der Reaktionszeit dient im klinischen Alltag dazu, die Informationsverarbeitung (psychomotorische Geschwindigkeit) und die Aufmerksamkeit zu beurteilen (Ogunrin et al., 2007). Die Reaktionszeiten an der rechten Hand lagen bei der Gruppe 1 vor dem Therapiewechsel im Normbereich

(100-160ms) mit einem Mittelwert von 158,24ms und verschlechterten sich auf einen leicht pathologischen Wert von 164,07ms. Prozentual betrachtet war dies eine Verschlechterung um 3,5%. In der Gruppe 2 offenbarte sich bereits unter der Ausgangskombination mit einem PI ein pathologischer Wert mit 166,71ms, der sich nach Therapieumstellung um 5,5% auf 176,34ms verschlechterte. Im Levine-Test zeigten die Werte beider Gruppen eine homogene Varianz. Die p-Werte beider Gruppen waren nicht signifikant. Betrachtet man den prozentualen Anteil der pathologischen Werte unter allen Werten, aus denen der Mittelwert bestimmt wurde, so beträgt dieser in der Gruppe 1 15,5%, in der Gruppe 2 mit 23,4%, also 7,9% mehr. Nach der Therapieumstellung lag der Anteil der pathologischen Werte in der Gruppe 2 weiterhin bei 24%, in der Gruppe 1 dagegen bei 18%. Die linke Hand spiegelte ähnliche Konstellationen wie die rechte Hand wieder. In der Gruppe 1 lag der Ausgangswert unter der NNRTI-Kombination mit 155,36ms im Normbereich, während die Gruppe 2 bereits einen pathologischen Messwert von 165,95ms präsentierte. Nach der Therapieumstellung verschlechterte sich die Gruppe 1 um 3% auf 160,61ms in den pathologischen Bereich. Dagegen veränderte sich der Ausgangswert der Gruppe 2 nur um 1,5% auf 168,52ms. Beide Gruppen zeigten homogene Streuungen im Levine-Test, wenn auch keine signifikanten Modifikationen. Der Anteil pathologischer Werte am Gesamtwert lag in der Gruppe 1 vor dem Wechsel bei 15,9% und reduzierte sich nach der Umstellung auf 15,7%. 24,5% betrug der Anteil pathologischer Ergebnisse vor dem Wechsel in der Gruppe 2, nach dem Wechsel reduzierte er sich auf 22%. Die Messergebnisse beider Gruppen an der linken Hand sind konkordant zu denen der rechten Hand. Der prozentuale Anteil pathologischer Ergebnisse, der in die Mittelwerts-Berechnung einfließt, zeigte geringfügige Verbesserungen nach der Therapieumstellung. Im klinischen Alltag haben solche minimalen Änderungen jedoch keine Relevanz.

Eine Verschlechterung bei einem Wechsel von den NNRTI's auf die PI's (Gruppe 1) konnte theoretisch angenommen werden, da den PI's mit ihrer festen Bindung an das Trägerprotein eine geringere ZNS-Wirksamkeit nachgesagt wird. Ausnahme war die Verschlechterung der RT-Werte in der Gruppe 1, relativ zu dieser, erfreulich gering. Wie bei den immunologischen und virologischen Parametern gilt auch hier, dass die Proteasehemmer durch eine hohe antiretrovirale Potenz gekennzeichnet sind.

Ogunrin et al., 2007 stellten einen Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit und den CD4+-Zellen bei cART-naiven Patienten her. Die asymptomatischen HIV-positiven Patienten waren der Kontrollgruppe (HIV-negativ) hinsichtlich ihrer neurologischen Funktion nicht unterlegen. Symptomatische Patienten waren in den Reaktionszeiten deutlich verlangsamt. Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen einem Abfall der CD4+-Zellzahl und der Progression der psychomotorischen Verlangsamung nachgewiesen werden. Somit stellt die CD4+-Zellzahl auch einen prognostischen Parameter für die neurologischen Funktionen dar. Bei CD4+-Zellzahlen über 500/mm³ wurden kognitive Einbußen seltener beobachtet als bei CD4+-Zellzahlen unter 500/mm³ bzw. signifikant unter 200/mm³. Damit steigt das Risiko für die HIV-assoziierte Demenz, je niedriger die CD4+-Zellzahl ist.

Abschließend wurde die **Kontraktionszeit** (CT) für beide Hände ermittelt. Die Kontraktionszeiten an der rechten Hand in der Gruppe 1 betragen vor dem Wechsel 139,920ms und lagen im Normwertbereich (120-140ms). Der Anteil an pathologischen Werten aller Mittelwerte zählte 30,8%. Nach dem Wechsel erbrachte die Kontraktionszeit mit 148,763ms ein pathologisches Ergebnis. Der Anteil an pathologischen Werten machte 37,5% aus. Somit erhöhte sich der Anteil an pathologischen Werten um 7%. Die Varianz in dieser Gruppe war nicht homogen. Der p-Wert $\leq 0,05$ wies auf eine signifikante Änderung hin. In der Gruppe 2 präsentierten sich vor und nach dem Wechsel an der rechten Hand leicht pathologische Werte. Nach dem Wechsel verschlechterten sich sowohl die Kontraktionszeit (von 148ms auf 153ms), als auch der Anteil an pathologischen Messwerten. Unter der Ausgangskombination ergab sich ein Anteil an pathologischen Werten von 40,4%, danach von 45%. Die Gruppe 2 war homogen gestreut, jedoch lag keine Signifikanz vor ($p \geq 0,449$). Im Vergleich zur Gruppe 2, hatte die Gruppe 1 vor dem Wechsel bessere und normwertige Ergebnisse. Durch den Wechsel stieg jedoch der prozentuale Anteil an pathologischen Werten um 7,5%, während dieser in der Gruppe 2 nur um 5% stieg. Jedoch war der p-Wert der Gruppe 1 signifikant. Aufgrund der Kontraktionszeit, die sich nach dem Wechsel deutlich verschlechterte, lässt sich sagen, dass die Patienten unter der Ausgangskombination mit NNRTI normwertige Kontraktionszeiten erreichten und die Patienten von einem Wechsel zu den Proteasehemmern nicht profitierten, was an der oben erwähnten geringen ZNS-Effizienz der Proteasehemmer liegen kann.

An der linken Hand zeigten sich ähnliche Werte. Die Kontraktionszeit lag in beiden Gruppen zum Ausgangszeitpunkt im leicht pathologischen Bereich. Nach dem Wechsel verschlechterte sich die Kontraktionszeit in der Gruppe 1 um 3%. Der Anteil an pathologischen Ergebnissen von allen Mittelwerten änderte sich von 32,7% auf 41,2%. Somit nahm der Anteil an pathologischen Ergebnissen korrespondierend zu der Verschlechterung des Wertes zu. In der Gruppe 2 verbesserte sich der Ausgangswert um 1%, lag damit aber dennoch im pathologischen Bereich. Der Anteil pathologischer Werte verschlechterte sich von 38,3% auf 45%. Im Levine-Test waren beide Gruppen homogen gestreut, eine signifikante Änderung ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Wie in Tabelle 6 und Abbildung 10 dargestellt, konnte für alle motorischen Testverfahren gezeigt werden, dass innerhalb der ersten Monate der HIV-Positivität durch einen Therapiewechsel zunächst eine Verbesserung der motorischen Leistungen erzielt werden. Von den Patienten, die 0-6 Monate HIV-infiziert waren, zeigten in der Gruppe 2 33,3% vor und 100% nach dem Wechsel keine pathologischen Messwerte. Somit konnte eine Verbesserung um 66,7% erreicht werden. In der Gruppe 1 verbesserten sich die Testergebnisse nach dem Wechsel um 4,5%. Die Patienten in der Gruppe 1, die 6-12 Monate HIV-infiziert waren, lieferten vor dem Wechsel 42,1% normwertige Ergebnisse, nach dem Wechsel erzielten dies 66,7%. Somit ließ sich eine Verbesserung der Motorik bei einem Therapiewechsel innerhalb des ersten Infektionsjahres nur für die Gruppe 1, für den Zeitraum von bis zu 6 Monaten auch für die Gruppe 2 nachweisen, was dem verbesserten immunologischen Status in Gruppe 1 geschuldet ist. Ab einer Infektionsdauer von 13 Monaten wurde der Anteil an pathologischen Ergebnissen nach jedem Wechsel größer. Bei dem Wechsel der Gruppe 2 innerhalb von 13-24 Monaten stieg der Anteil pathologischer Messergebnisse von 62,5% auf 86%. Kurzfristig ließ sich diese motorische Verschlechterung aufhalten. Dies zeigte sich daran, dass die Patienten der Gruppe 2, die 24-48 Monate HIV-infiziert waren, vor dem Wechsel weniger Pathologien (61,5%) aufwiesen, als die Patienten mit einer HIV-Dauer zwischen 13-24 Monaten (62,5%). Diese Beobachtung konnte auch in der Gruppe 1 gemacht werden. 73,9% waren nach dem Wechsel zwischen 13-24 Monaten pathologisch, vor dem Wechsel zwischen 25-48 Monaten erreichten

71,9% und vor dem Wechsel bei einer HIV-Dauer > 4 Jahren 71,4% pathologische Messergebnisse.

Anhand dieser Ergebnisse konnte der Trend beobachtet werden, dass mit zunehmender Dauer der HIV-Infektion die motorischen Leistungen zunehmend schlechter werden. Dies spiegelte die steigende Anzahl an pathologischen Ergebnissen wieder. Unter den Patienten, die mehr als 4 Jahre erkrankt waren, konnten lediglich noch 16% in Gruppe 2 und 19% in Gruppe 1 normwertige Ergebnisse erreichen. Dies legt dar, dass durch einen Therapiewechsel bei einer fortgeschrittenen Infektionsdauer keine Verbesserung der Motorik mehr erzielt werden kann. Insbesondere nach 4 Jahren und längerer HIV-Infektion, hat die Dauer der Erkrankung mehr Effekt auf die Motorik als die Therapie. Somit bestätigte sich auch, dass bei Patienten mit einer langen Vorbehandlung keine Verbesserung ihrer Leistungen durch einen Therapiewechsel zu erwarten ist. Bei einer Infektionsdauer unter einem Jahr konnten motorische Verbesserungen nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen korrelieren auch mit der Zugehörigkeit der Patienten zu den CDC-Stadien. 69,7% aller Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenem Infektionsstadium (>4 Jahre), wovon 33% dem CDC-Stadien B2/3 und 39,6% dem CDC-Stadium C3 angehörten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle motorischen Parameter durch eine Therapieumstellung nicht nachhaltig beeinflussbar waren. Lediglich Patienten mit einer HIV-Dauer unter 6 Monaten, zeigten kurzfristig eine Verbesserung ihrer Motorik. Daraus ist abzuleiten, dass HIV-positive Patienten aus neurologischer Sicht so früh wie möglich behandelt werden sollten. Die motorischen Messwerte sollten auch in Zukunft vertiefend im Zusammenhang mit Therapieumstellungen beobachtet werden.

Literaturverzeichnis

Anastos K, Barron Y, Miotti P, Weiser B, Young M, Hessel N, Greenblatt R.M, Cohen M, Augenbraun M, Levine A, Munoz A:

Risk of progression to AIDS and death in women infected with HIV-1 initiating highly active antiretroviral treatment at different stages of disease.

Arch Intern Med. 2002, 162(17): 1973-80

Anson B.D, Weaver J.G, Ackerman M.J, Akinsete O, Henry K, January C.T, Badley A.D:

Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors.

Lancet 2005, 365: 682-86

Arendt G, Hefter H, Elsing C, Strohmeyer G, Freund H.J:

Motor Dysfunction in HIV- infected patients without clinically detectable central-nervous deficit.

J Neurology. 1990, 237(6): 362-8

Arendt G., Hefter H., Buescher L., Hilperath F., Elsing C., Freund H.J:

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

J Neurology 1992, 42(4): 891–896

Arendt G, Hefter H, Hilperath F, von Giesen H.J, Strohmeyer G, Freund H.J:

Motor analysis predicts progression in HIV- associated brain disease.

J Neurology Sci. 1994, 123(1-2): 180-5

Balkhair A.A, Al-Muharmi Z.K, Ganguly S., Al-Jabri A.A:

Spectrum of AIDS Defining Opportunistic Infections in a Series of 77 Hospitalised HIV-infected Omani Patients.

Sultan Qaboos Univ. Med.J 2012, 12(4): 442-448

Barré-Sinoussi F, Chermann J.C, Rey F, Nugeyre M.T, Chamaret S, Gruest J, Dautet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L:

Isolation of a T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk of acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

Rev. Invest. Clin. 2004, 56(2):126-9

Brinkmann K, Hofstede H.J, Burger D.M, Smeitink J.A, Koopmans P.P:
Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: Mitochondrial toxicity as a
common pathway.

AIDS 1998, 12: 1735-44

Brodthorn H.R, Kamps B.S, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm E.B:
Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination
therapy.

AIDS 1997, 11(14): 1731-8

Cahn P, Vibhagool A, Schechter M, Ramirez L, Carosi G, Smaill F, Jordan J.C,
Pharo C.E, Thomas N.E, Steel H.M:
Predictors of adherence and virologic outcomes in HIV-infected patients treated with
abacavir or indinavir-based triple combination HAART also containing
lamivudine/zidovudine.

Med Res Opin 2004, 20: 1115 -23

Cameron D.W, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, Sun E,
Henry D, Rode R, Potthoff A, Leonard J:

Randomised placebo- controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The
Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group.

Lancet 1998, 351(9102): 543-9

Chesney M.A:

Factors Affecting Adherence to Antiretroviral Therapy.

Clin. Inf.Dis. 2000, 30(2): 171-6

Childs E.A, Lyles R.H, Selnes O.A, Chen B, Miller E.N, Cohen B.A, Becker J.T,
Mellors J, McArthur J.C:

Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and
sensory neuropathy.

Neurology 1999, 52(3): 607-13

Cohen M.S., Chen Q., Mc Cauley M., Gamble T., Hosseinipour M.C., Kumarasamy
N., Hakim J.G., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto J.H., Godbole S.V., Mehendale
S., Chariyalertsak S., Santos B.R, Mayer K.H, Hoffman I.F, Eshleman S.H, Piwowar-
Manning E, Wang L, Makhema J, Mills L.A, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D,

Swindelss ., Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha T.E, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming T.R:

Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.

N Engl. J. Med. 2011, 365: 493-505

Cysique L.A, Vaida F Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods S.P, McCutchan J.A, Heaton R.K, Ellis R.J:

Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy.

Neurology 2009, 73(5): 342-48.

Eron J, YeniP, Gather J, Estrada V, De Jesus E, Staszweski S, Lackey P, Katlama C, Young B, Yau L, Sutherland-Phillips D, Wannamaker P, Vavro C, Patel L, Yeo J, Shaefer M:

The KLEAN study of fosamprenavir- ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV-infection over 48 weeks.

Lancet 2006, 368(9534): 476- 82.

Fischl M.A, Richmann D.D, Grieco M.H, Gottlieb M.S, Volberding P.A, Laskin O.L, Leedom J.M, Groopman J.E, Mildvan D, Schooley R.T, et al.;

The efficacy of azidothymidine(AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex.

N Engl J Med. 1987, 317(4): 185-91.

Fischl M.A, Parker C.B, Pettinelli C, Wulfsohn M, Hirsch M.S, Collier A.C, Antoniskis D, Ho M, Richmann D.D, Fuchs E, et al.:

A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.

N Engl J Med 1990, 323(15): 1009-14.

Gallant J.E, Staszweski S, Pozniak A.L, De Jesus E., Suleiman J.M, Miller M.D, Coakley D.F, Lu B, Toole J.J, Cheng A.K:

Efficacy and safety of tenfovier DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral- naïve patients.

JAMA 2004, 292(2): 191-201.

Galli M, Ridolfo A.L, Adorni F, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L, Gianelli E, Piazza M, Vaccarezza M, d'Arminio Monforte A, Moronie M:

Body habitus changes and metabolic alterations in protease-inhibitor- naïve HIV-1 infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

JAIDS 2002, 29(1):21-31.

Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomé J.L, Cayla J.A: Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-1 infected patients.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2002, 30(1): 105-110

Gardner E.M, Hullsiek K.H, Telzak E.E, Sharma S, Peng G, Burman W.J, MacArthur R.D, Chesney M, Friedland G, Mannheimer S.B:

Antiretroviral medication adherence and class-specific resistance in a large prospective clinical trial

AIDS 2010, 24(3): 395-403

Ghani A.C, de Wolf F, Ferguson N.M, Donnelly C.A, Coutinho R, Miedema F, Goudsmit J, Anderson R.M : Surrogate Markers for Disease Progression in Treated HIV Infection

JAIDS 2001, 28: 226-231

Giesen H.J, Heftner H, Roick H, Mauss S, Arendt G:

HIV specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers.

J Neurol. 1994, 242: 20-25

Giesen H.J, Haslinger B.A, Rohe S, Köller H, Arendt G:

HIV Dementia Scale and Psychomotor Slowing- The Best Methods in Screening for Neuro-AIDS

J Neuropsychiatry Clin. Neurosci 2005, 17: 185-191

Gullick R.M, Ribaud H.J, Shikuma C.M, Lustgarten S, Squires K.E, Meyer W.A, Acosta E.P, Schackman B.R, Pilcher C.D, Murphy R.L, Maher W.E, Witt M.D, Reichman R.C, Snyder S, Klingman K.L, Kuritzkes D.R:

Triple- nucleoside regimens versus efavirenz- containing regimens for the initial

treatment of HIV-1 infection.

N Engl J Med 2004, 350(18): 1850-61.

Gupta K.K:

Acute immunosuppression with HIV seroconversion.

N Engl J Med 1993, 328: 288-89

Gupta R, Hill A, Sawyer A.W, Pillay D:

Emergence of drug resistance in HIV type 1- infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials.

Clin Infect Dis. 2008, 47(5): 712-22

Hammer S.M, Squires K.E, Hughes M.D, Grimes J.M, Demeter L.M, Currier J.S, Eron J.J Jr, Feinberg J.E, Balfour H.H Jr, Deyton L.R, Chodakewitz J.A, Fischl M.A: A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD 4 cell counts of 200 per cubi millimeter or less.

N Engl J Med. 1997, 337(11): 725-33

Hammer S.M, Saag M.S, Schechter M, Montaner S.J, Schooley R.T, Jacobson D.M, Thompson M.A, Carpenter C.C, Fischl M.A, Gazzard B.G, Gatell J.M, Hirsch M.S, Katzenstein D.A, Richmann D.D, Vella S, Yeni P.G, Vollberding P.A:

Treatment for adult HIV infection.

JAMA 2006, 14(3): 827-43

Haubrich R, Riddler S, Ribaldo H, Drenzo G, Klingman K.L, Garren K.W, Butcher D.L, Rooney J.F, Havlir D.V, Mellors J.W:

Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of PI-, NNRTI- and NRTI-sparing regimens for first line therapy of HIV-1 infection .

AIDS 2011, 25(18): 2269-78.

Hecht F.M, Busch M.P, Rawal B, Webb R, Rosenberg E, Swanson M, Chesney M, Anderson J, Levy J, Kahn J.O:

Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection.

AIDS 2002, 16(8): 119-29

Hefter H., Arendt G., Stremmel W., Freund H.J:

Motor impairment in Wilson's disease. I: slowness of voluntary limb movements.

Acta Neurol Scand. 1993, 87: 133–147.

Hodinka R.L:

What Clinicians Need To Know About Antiviral Drugs And Viral Resistance.

Infect Dis. Clin. North Am. 1997, 11(4): 945-967.

Kempf D.J, Marsh K.C, Kumar G, Rodrigues A.D, Denissen J.F, McDonald E, Kukulka M.J, Hsu A, Granneman G.R, Baroldi P.A, Sun E, Pizzuti D, Plattner J.J, Norbeck D.W, Leonard J.M:

Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir.

Anticmicrob. Agents Chemother. 1997, 41(3):654-60

Kempf D.J, King M.S, Bernstein B, Cernohous P, Bauer E, Moseley J, Gu K, Hsu A, Brun S, Sun E:

Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine.

J Infect Dis. 2004, 189: 51-60.

Kitahata M.M, Gange S.J, Abraham A.G, Merriman B, Saag M.S, Justice A.C, Hogg R.S, Deeks S.G, Eron J.J, Brooks J.T, Rourke S.B, Gill M.J, Bosch R.J, Martin J.N, Klein M.B, Jacobson L.B, Rodriguez B, Sterling T.R, Kirk G.D, Napravnik S, Rachlis A.R, Calzavara L-M, Horberg M.A, Silverberg M.J, Gebo K.A, Goedert J.J, Benson C.A, Collier A.C, Van Rompaey S.E, Crane H.M, McKaig R.G, Lau B, Freeman A.M, Moore R.D:

Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival.

N Engl J Med. 2009, 360(18): 1815-26.

Knobel H, Alonso J, Casado J.L, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, Kindelan J.M, Carmona A, Juega J, Ocampo A:

Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV infected patients.

AIDS 2002, 16(4): 605-13

Knobel H,

Are Nonnucleoside Analogue-Based Regimens Better than Protease Inhibitor- Based

Regimens for Nonadherent HIV- infected Patients?

Clin. Infect Dis. 2005, 40(1): 164- 166

Lewis W, Day B.J, Copeland W.C:

Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integratet cellular perspective.

Nat Rev. Drug Discov 2003, 2: 812-22.

Lyles R.H, Munoz A, Yamashita T.E, Bazmi H, Detels R, Rinalod C.R, Margolick J.B, Phair J.P, Mellors J.W:

Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men

Journal Infect Dis 2000, 181(3): 872-880

Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, Airoldi M, SuterF:
Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with non-nucleoside analogues or protease inhibitors.

Clin Infect Dis 2004, 40: 158-63

Malan D.R, Kranz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGratz D:

Efficacy and safety of atazanavir with or without ritonavir, as a part of oncedaily highly active antiretroviral therapie regimens in antiretriviral-naive patients.

JAIDS 2008, 47(2): 161-67.

Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M:

The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus- infected persons in clinical trials.

Clin. Infect. Dis 2002, 34: 1115-1121

Mc Allister R.H, Harrison M.J, Johnson M:

HIV and the nervous system.

Br J Hosp Med. 1988, 40(1):21-6.

Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Alario C, Sacco G, Muratori D.S, Bernardi M.L, Paganelli R, Aiuti F :

Long term evaluation of T cell subsets and T-cell function after HAART in advanced stage HIV-1 disease

AIDS 1999, 13(10): 1187-93

Mocroft A, Vella S, Benfield T.L, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, d'Arminio Monforte A, Yust I, Bruun J.N, Phillips A.N, Lundgren J.D:
Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1.
Lancet 1998, 352(9142): 1725-30.

Muro E, Droste J.A, Hofstede H.T, Bosch M, Dolmans W, Burger D.M:
Nevirapine plasma concentrations are still detectable after more than 2 weeks in the majority of women receiving single-dose nevirapine.
J AIDS 2005, 39(4): 419-421.

Nakashima H, Matsui T, Harada S, Kobayashi N, Matsuda A, Ueda T, Yamamoto N:
Inhibition of replication and cytopathic effect of human T cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus by 3'-azido-3'-deoxythymidine in vitro.
Antimicrob Agents Chemother. 1986, 30(6): 933-7.

Nieuwkerk P.T, Sprangers M.A, Burger D.M, Hoetelmans R.M, Hugen P.W, Dann er S.A, van Der Ende M.E, Schneider M.M, Schrey G, Meenhorst P.L, Sprenger H.G, Kauffmann R.H, Jambroes M, Chesney M.A, de Wolf F, Lange J.M:
Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study.
Arch Intern Med. 2001, 161(16):1962-8

Nischal K.C, Khopkar U, Saple D.G:
Improving adherence to antiretroviral therapy.
Indian J Dermatol. Venereol. Leprol 2005, 71(5): 316-20

Nolan D:
Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy.
Drugs 2003, 63(23): 2555-74

Ogunrin A.O, Odiase F.E, Ogunniyi A:
Reaction time in patients with HIV/aids and correlation with CD4 count.
Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007, 101 (5):517-22
Palella F.J Jr. Deloria-Knoll M, Chmiel J.S, Moorman A.C, Wood K.C, Greenberg A.E, Holmberg S.D:
Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV- infected persons in different

CD4+cell strata.

Ann Intern Med. 2003, 138(8):620-6.

Parianti J.J, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouzé B, Verdon R:
Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with
nevirapine- or efavirenz- based antiretroviral therapy.

Clin Infect Dis. 2004, 38(9):1311- 6

Paterson D.L, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E.N, Squier C, Wagener M.M,
Singh N: Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with
HIV infection.

Ann Intern. Med.2000, 133(1):21-30

Perelson A.S, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M,
Ho D.D:

Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy.
Natur 1997, 387(6629): 188-91.

PhairJ.P, Mellors J.W, Detels R, Margolick J.B, Munoz A:

Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy.

AIDS 2002, 16(18): 2455-59.

Polis M.A, Sidorov L.A, Yoder C, Jankelevich S, Metcalf J, Mueller B.U, Dimitrov M.A,
Pizzo P, Yarchoan R, Dimitrov D.S:

Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start
of antiretroviral treatment and longer-term efficacy.

Lancet 2001, 358(9295): 1760-65.

Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T,
Rockstroh J.K, Spengler U:

Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and
hepatitis C virus coinfection.

Lancet 2003, 362(9397): 1708-13.

Sacktor N.C, Skolasky R.L, Lyles R.H, Esposito D, Selnes O.A, Mc Arthur J.C:

Improvement in HIV-associated motor slowing after antiretroviral therapy including

protease inhibitors.

J Neurology Virol. 2000, 6(1): 84-8

Sacktor N.C, Van Heertum R.L, Dooneief G., Gorman J, Khandji A, Marder K, Nour R, Todak G, Stern Y, Mayeux R:

A comparison of cerebral SPECT abnormalities in HIV-positive homosexual men with and without cognitive impairment.

Arch.Neurology 1995, 52(12): 1170-3

Schapiro J.M, Winters M.A, Stewart F, Efron B, Norris J, Kozal M.J, Merigan T.C:

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

Ann Intern Med. 1996, 124(12): 1039-50

Schmitt F.A, Bigley J.W, McKinnis R, Logue P.E, Evans R.W, Drucker J.L:

Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex.

N Engl J Med 1988, 319(24): 1573-8.

Schrooten W, Colebunders R, Youle M, Molenberghs G, Dedes N, Koitz G, Finazzi R, de Meyl, Florence E, Dreezen C:

Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART.

AIDS 2001, 15: 1019-23

Sehti A.K, Celentano D.D, Gange S.J, Moore, R.D, Gallant J.E:

Association between Adherence to Antiretroviral Therapy and Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance.

Clin. Infect Dis. 2003, 37: 1112-8

Sheran M:

The NNRTI's efavirenz und nevirapine in the treatment of HIV.

HIV Clin.Trials 2005, 6(3): 158-68.

Soriano V, Arastéh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade- Villanueva J, Antunes F, Di Perri G, Podzamczar D, Tayler S, Domingo P, Gellermann H, de Rossi L, ARTEN investigators:

Nevirapine versus Atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil

fumarate/emtricitabine, in antiretroviral- naïve Hiv-1 patients: the ARTEN- trial.
Antiviral Therapy 2011,16: 339- 48

Tenorio A.R, Jiang H, Zheng Y, Bastow B, Kuritzkes D.R, Bartlett J.A, Deeks S.G,
Landay A.L, Riddler S.A:

Delaying a treatment switch in antiretroviral- treated HIV type1-infected patients with
detectable drug- resistant viremia does not have a profound effect on immune
parameters: AIDS Clinical Trials Group Study A5115.

AIDS Res Hum Retroviruses 2009,25(2):135-9

Thiébaud R, Chêne G, Jacqmin-Gadda H, Morlat P, Mercié P, Dupon M, Neau D,
Ramaroson H, Dabis F, Salamon R:

Time- Updated CD4+ T Lymphocyte Count and HIV RNA as Major Markers of
Disease Progression in Naïve HIV-1-infected Patients treated with a Highly Active
Antiretroviral Therapy.

JAIDS 2003, 33: 380-86

Teodor A, Teodor D, Luca V:

Side effects of antiretroviral therapy.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2004, 108(1):23-26

Torti C, d'Arminio- Monforte A, Pozniak A.L, Lapadula G, Cologni G, Antinori A, De
Luca A, Mussini C, Castagna A, Cicconi P, Minoli L, Costantini A, Carosi G, Liang H,
Cesana B.M: Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens
including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease
inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI.

Infect dis 2011, 11: 33

Turner, B.J:

Adherence to Antiretroviral Therapy by Human Immunodeficiency Virus- Infected
Patients.

JID 2002, 185(2): 143- 51

Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P,
Lalloo U.G, van der Westhuizen I.P, Malan D.R, Johnson M.A, Santos B.R, Mulcahy
F, Wood R, Levi G.C, Reboledo G, Squires K, Cassetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C,
Murphy R.L, Horban A, Dam J.P, Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit F.W,

Lange J.M:

Comparison of first- line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine.

Lancet 2004, 363(): 1253- 63.

Wallis C, Papathanasopoulos M, Conradie F:

Early switch based on virological failure reduces complexity of HIV-1 drug resistance.

Abstract 594, 2010

Wallis C.L, Mellors J.W, Venter W.D, Sanne I, Stevens W:

Protease Inhibitor Resistance is uncommon in HIV-1 Subtype C infected Patients on Failing Second-Line Lopinavir/r-Containing Antiretroviral Therapy in South Africa.

AIDS Res Treat. 2011, 769627#

Wainberg M.A, Friedland G:

Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance.

JAMA 1998, 279: 1977-83

Warren K.J, Boxwell D.E, Kim N.Y, Drolet B.A:

Nevirapine- associated Stevens- Johnson syndrome.

Lancet 1998, 351(9102):567.

West R, Murphy K.J, Armilio M.L, Craik F.I, Stuss D.T:

Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control.

Brain and Cognition 2002, 49(3): 402-419.

De Wolf F, Spijkerman I, Schellekens P.T, Langendam M, Kuiken C, Bakker M, Roos M, Coutinho R, Miedema F, Goudsmit J:

AIDS prognosis based on HIV-1RNA, CD4+T-cell count and function: markers with reciprocal predictive value over time after seroconversion.

AIDS 1997, 11(15): 1799-806

Wu H, Kuritzkes D.R, Mc Clernon D.R, Kessler H, Connick E, Landay A, Spear G, Heath-Chiozzi M, Rousseau F, Fox L, Spritzler J, Leonard J.M, Lederman M.M:

Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration

an virologic end points.

J Infect. Dis. 1999, 179(4): 799-807.

Yamamoto N, Harada S, Nakashima H:

Substances affecting the infection and replication of human immunodeficiency virus(HIV).

AIDS Res. 1986,1: 183-9

Yang H, Nkeze J, Zhao R.Y:

Effects of HIV-1 protease on cellular functions and their potential applications in antiretroviral therapy.

Cell Biosci. 2012, 2(1):32

Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, Mouton Y, Zwahlen M, Chêne G:

Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or NNRTIs: indirect comparison of controlled trials.

BMJ 2004, 328(7434):249

Bücher:

Hoffmann Ch, Rockstroh J.K: HIV 2011. 1.Auflage, Medizin Fokus Verlag, S.80; S.138, S.192, Hamburg, 2011

Horn F, Moc I, Schneider N, Berghold S, Lindenmeier G: Biochemie des Menschen, 3.Auflage, Thieme, S. 322-323, 2005

Lüllmann H, Mohr K, Hein L: Pharmakologie und Toxikologie, 16.Auflage, Thieme, S.487, Stuttgart, 2006

Plettenberg A, Stoehr A.: Antiretrovirale Therapie bei HIV und AIDS- Faktoren des Therapieerfolgs, 2.Auflage, UNI-MED, S.52 Bremen, 2007

Salzberger B, Fätkenheuer G: Aktuelle HIV-Therapie, 2.Auflage, UNI-MED, S37, Bremen, 2004

Danksagung

Ich möchte mich vor allem bei meiner Professorin Dr. G. Arendt, dem Statistiker Herrn Orhan, meiner Familie und meiner lieben Freundin Franziska Strigl bedanken, die mich während der Sammlung meiner Datensätze aber auch beim Verfassen der Promotionsschrift tatkräftig unterstützt haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, den 02.12.2016

Birgit Wencke Stölzel