

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik II Schwerpunkt: Klinik und Therapie der HIV-Erkrankungen  
Direktor: Prof. Dr. med. Hubert Serve

**„Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität unter  
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) Tablette im Vergleich zur Kapsel  
im Rahmen einer HAART.“ Eine prospektive, nicht  
randomisierte Untersuchung von 282 HIV-Patienten.**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Fatma Özgüler

aus Gaziantep, Türkei

Frankfurt am Main, 2010

Dekan:	Herr Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent:	Herr Prof. Dr. Hans Wilhelm Doerr
Korreferent:	Herr Prof. Dr. Jörn Lötsch
2.Korreferent:	Herr Prof. Dr. Peter Bader
Tag der mündlichen Prüfung:	Dienstag, 03.07.2012

## 1. Vorwort

Vor 20 Jahren ging es in der HIV-Therapie vor allem um das Überleben der Patienten. Heute konzentriert sich die Forschung auf die Entwicklung langfristig wirksamer Medikamente, die Betroffene möglichst wenig durch Nebenwirkungen oder komplizierte Einnahmевorschriften belasten. Hierdurch steigen die Chancen erheblich, die Viruslast über einen langen Zeitraum unter der Nachweisgrenze zu halten und einer Resistenzentwicklung vorzubeugen (M. Hermann, DMW Heft 22,130 Jahrgang, 2005). Da eine kurative Therapie-Option bis heute nicht verfügbar ist, ist die HIV-Infektion als eine chronische Erkrankung zu verstehen und bedarf unter den gegenwärtigen Bedingungen einer lebenslangen Therapie.

Von den ursprünglich 10-20 Tabletten am Tag, die die Patienten 1996 mit strengen Restriktionen hinsichtlich der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme einnehmen mussten, hat man sich in den letzten Jahren deutlich entfernt, trotzdem stellt die Anti-HIV-Therapie weiterhin hohe Anforderungen an die Patienten. Studien zeigten, dass eine mindestens 90% ige Adhärenz (Therapietreue) erforderlich ist, um die nötige virale Suppression zu gewährleisten, und dass eine derart strenge Disziplin höchstens bei etwa 60 % der Patienten gegeben ist. Im Praxisalltag dürfte der Anteil noch wesentlich niedriger sein (Waltraud Paukstadt, DMW, Heft 38, Jahrgang 128, 2003).

Die Vereinfachung der Therapie für Patienten ist daher ein zentrales Ziel der Bemühungen um das Anti-HIV-Management, seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). Modifizierte Dosierungen, verzögerte Wirkstoff-Freisetzung oder Boostern sind Methoden, mit denen man antiretrovirale Medikamente für die Einmalgabe pro Tag rüstet.

Eine einfache Handhabung, in den Tagesablauf besser integrierbare Therapien mit hoher antiretroviraler Effektivität bei möglichst niedriger Nebenwirkungsrate, verspricht die Compliance/Therapietreue signifikant zu erhöhen. Neben Patientenzufriedenheit und Lebensqualität, ist der Aspekt der Therapietreue, gesundheits- und wirtschaftsökonomisch gesehen von großem Interesse.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Vorwort</b>	<b>I</b>
<b>2. Inhaltsverzeichnis</b>	<b>II-IV</b>
<b>3. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>4. Einleitung</b>	<b>1</b>
4.1. HIV/AIDS Erstbeschreibung und Epidemiologie	1
4.2. HI-Virus	2
4.3. Anfänge der antiretroviralen Medikamente/HAART	5
4.4. Therapie der HIV-Infektion	6
4.4.1. Ziel und Indikationen der antiretroviralen Therapie	6
4.4.2. Antiretrovirale Substanzklassen	7
Neue Substanzklassen und Generationen	7
NsRTI/NtRTI	8
NNRTI	9
Proteaseinhibitoren	9
Problematische Interaktionen der Proteaseinhibitoren	9
Boosterverfahren	10
Entry-Inhibitoren	10
Integrase-Inhibitoren	12
Kosten einer HAART	12
4.4.3. Therapieadhärenz	13
4.4.4. Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)	13
4.4.5. Nebenwirkungen der HIV-Medikamente	15
4.5. Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®)	19
4.5.1. Pharakokinetik/Pharmakologie von LPV/r	19
4.5.2. Klinische Wirksamkeit von LPV/r bei Therapienaiven	20
4.5.2. Klinische Wirksamkeit von LPV/r bei Vorbehandelten	21
4.5.3. Dosierung von LPV/r	22
4.5.5. Nebenwirkungen von LPV/r	23
4.5.6. Wechselwirkungen von LPV/r	24
4.5.7. Aktuelle Medikamente in der PI-Therapie	26
4.5.8. Resistenzentwicklung von LPV/r	29

4.6. Melt Extrusion Technology (Meltrex-Verfahren)	31
<b>4.7. Ziel dieser Untersuchung</b>	<b>32</b>
<b>5. Material und Methoden</b>	<b>33</b>
5.1. Untersuchungsdesign	33
5.2. Untersuchungsablauf und -Zeitraum	33
5.3. Untersuchungsparameter	33
5.3.1. Antiretrovirale Wirksamkeit	33
5.3.2. Verträglichkeit, Lebensqualität, Gemütszustände	34
5.4. Patientenkollektiv	34
5.4.1. Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien	35
Geschlechterverteilung	35
Herkunft	36
Altersverteilung	36
5.5. Methode zur Datenauswertung	37
<b>6. Ergebnisse</b>	<b>38</b>
6.1. Prä/Post-Vergleich von CD4-Zellzahlen und HI-Viruslast	38
6.2. Prä/Post-Vergleich von Verträglichkeit, Lebensqualität, Gemütszustände	40
6.2.1. Prä/Post-Vergleich Lebensqualität	41
6.2.2. Prä/Post-Vergleich Gemütszustände	42
6.2.3. Prä/Post-Vergleich gastrointestinale Beschwerden und Medikamenteneinnahme gegen gastrointestinale Beschwerden	44
6.2.4. Therapie-Präferenz	45
6.3. Relative Häufigkeiten der Verträglichkeit, Lebensqualität, Gemütszustände unter LPV/r Tablette vs. Kapsel und der antiretroviralen Kombinationspräparate	46
<b>7. Diskussion</b>	<b>53</b>
<b>8. Zusammenfassung</b>	<b>62</b>
<b>9. Summary</b>	<b>64</b>

<b>10. Literaturverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>11. Anhang</b>	<b>76</b>
11.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	77
11.2. Baseline-Fragebogen für Patienten	
11.3. Follow-up-Fragebogen für Patienten	
<b>12. Danksagung</b>	<b>78</b>
<b>13. Lebenslauf</b>	<b>79</b>
<b>14. Schriftliche Erklärung</b>	<b>80</b>

### 3. Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Abb.	Abbildung
ABC	Abacavir, Ziagen
APV	Amprenavir
ARC	AIDS related complex
ATP	Adenosintriphosphat
AZT	Azidothymidin, Retrovir
AUC	Area Under the Curve, Konzentrations-Zeit-Kurve
BiAS	Biometrische Analyse von Stichproben
BID, bid	Zweimal täglich, 2 x täglich
Boxplot	Kastengrafik/Diagramm
bzw.	Beziehungsweise
CD4	T-Lymphozyten, Helferzellen
CD8	T-Lymphozyten, Supressorzellen
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDC-A	Asymptomatische HIV-Infektion nach CDC
CDC-B	Allgemeinsymptome bei HIV nach CDC
CDC-C	AIDS Manifestationen nach CDC
CK	Creatinkinase
Cmax	Maximale Konzentration
Cmin	Minimale Konzentration
DNA	Desoxyribonukleinsäure
d4T	Stavudine (Zerit®)
ddC	Zalcitabine (Hivid®)
ddI	Didanosine (Videx®)
EC50	Mittlere Effektive Konzentration
EDTA	Gerinnungshemmer in vitro
EFV	Efavirenz (Sustiva®)
et al.	Et alii, und andere
FDA	Food and Drug Administration

FTC	Emtricitabin (Emtriva®)
GC	Gaschromatographie
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HSV	Herpes Simplex Virus
in vitro	Ausserhalb des Patienten, Labortest
i.v.	Intravenös
IDV	Indinavir (Crixivan®)
IVDA	Intravenös Drogenabhängige
L	Liter
LAS	Lymphadenopathiesyndrom
LPD	Lipodystrophie
LPA	Lipatrophie
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir / Kaletra®
log, lg	Logarithmus (zur Basis 10)
MELTREX, Meltrex	Melt Extrusion Technology, Schmelzextrusion
mg	Milligramm
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
ng	Nanogramm
NFV	Nelfinavir (Viracept®)
NNRTI	Nichtnukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitor
NsRTI	Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitor
NtRTI	Nukleotidale Reverse Transkriptase Inhibitor
NVP	Nevirapine (Viramune®)
P17, p24, p.....	Virale Proteine des HIV
PCR	Polymerase Chain Reaktion
PEP	Postexpositionsprophylaxe
pg	Pikogramm

PI	Protease Inhibitor, Protease Hemmer
QD, qd	Einmal täglich, 1x täglich
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
RTI	Reverse Transkriptase Inhibitor
RTV	Ritonavir (Norvir®)
SGC	Soft Gel Capsules, Weichkapsel
SOLIQS	Solid Solution for Insoluble Substances, Geschäftsbereich v. Abbott
SQV	Saquinavir (Invirase® 500)
sog.	Sogenannte
Tab.	Tabelle
3TC	Lamivudin (Epivir®)
TDF	Tenofovir (Viread®)
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
tgl.	Täglich
TID, tid	Dreimal täglich, 3 x täglich
V.a.	Verdacht auf
virologic success	Wirksamkeit bezüglich der Unterdrückung der viralen Replikation
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel
z.T.	Zum Teil
3TC	Lamivudin (Epivir®, Zeffix®)

## 4. Einleitung

### 4.1. HIV-/AIDS-Erstbeschreibung und Epidemiologie

AIDS, Acquired Immune-Deficiency-Syndrom, wurde erstmals Anfang der 1980er Jahre beschrieben (Gottlieb et al. 1981; Masur et al. 1981). Es umfasst ein klinisches Krankheitsbild, das durch einen schweren zellulären Immundefekt bedingt wird. Opportunistische Infektionskrankheiten sind die häufigste Todesursache. Professor Barre-Sinoussi am Pariser Pasteur Institut gelang 1983 als erster Wissenschaftlerin die Isolation des AIDS-verursachenden HI-Virus-1 (Barre Sinoussi et al. 1983, Gallo 1983). Das verwandte HIV-2 wurde 1986 erstmals aus westafrikanischen Patienten mit AIDS isoliert (Clavel et al. 1986). Der Verlauf der Infektion ist von einer hohen Replikation des HI-Virus (=Human Immunodeficiency Virus) und einem unbehandelt nach durchschnittlich 10 Jahren zu schweren lebensbedrohlichen Komplikationen und schließlich zum Tod führenden Erkrankung geprägt. Die HIV-Infektion und ihre Folgeerkrankung AIDS stellen die Weltbevölkerung auch heute noch, dreißig Jahre nach Ihrer Erstbeschreibung, vor ein großes Gesundheitsproblem.

Die World Health Organization (WHO) und das Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) schätzt die Anzahl der weltweit mit HIV Infizierten für das Jahr 2001/2009 auf ca. 28,6/33,3 Millionen Menschen, davon 3,1/2,6 Millionen Neuinfizierte. Im selben Jahr starben 1,8/1,8 Millionen Menschen an den Folgen von AIDS (Global summary of AIDS epidemic WHO und UNAIDS 2010).

Entgegen den Erwartungen stieg auch die Anzahl der Menschen mit HIV-Infektion in West- und Mitteleuropa sowie Nordamerika stetig an. Studien ergaben, dass dies in hohem Maße auf die lebensverlängernde Wirkung der antiretroviralen Therapie, einer relativ konstanten Anzahl von HIV-Neuinfektionen in Nordamerika und einen Anstieg der HIV-Neudiagnosen in Westeuropa seit 2001 zurückzuführen ist. Den Berichten zufolge lebten im Jahr 2001/2009 in diesen Regionen ungefähr 1,3/2,4 Millionen Menschen mit HIV. Im selben Jahr wurden dort 97.000/101.000 Neuinfektionen registriert. Aufgrund des im Vergleich zu anderen Regionen weit verbreiteten Zugangs zu antiretroviraler Therapie starben hier im Jahr 2001/2009 relativ weniger Menschen an AIDS als in anderen Teilen der Welt, insgesamt etwa

37.300/**34.500**. In Osteuropa und Zentralasien steigen die Zahlen im Vergleich zu West- und Mitteleuropa weiter an, 2001/**2009** gab es 760.000/**1,4** Millionen HIV-Infizierte, 240.000/**130.000** Neuinfizierte und 18.000/**76.000** AIDS-Todesfälle (UNAIDS, WHO/Europe 2010, ECDC Report 2010).

In Deutschland wird die Zahl der mit HIV infizierten Menschen für das Jahr 2005/**Ende 2010** auf 81.000/**70.000**, die Zahl der Neuinfektionen auf 2.000/**3.000** geschätzt und an den Folgen von AIDS sind Ende 2010 550 Menschen gestorben. (HIV/AIDS Eckdaten Robert-Koch-Institut Berlin 2011, [www.rki.de](http://www.rki.de)).

## **4.2. HI-Virus**

Das HI-Virus (Human Immunodeficiency Virus) ist ein RNA tragendes Retrovirus aus der Familie der Lentiviren (lenti, lat. = langsam). Ihre RNA ist doppelt angelegt und besteht aus 9200 Basenpaaren. Aktuell existieren 2-HIV-Typen. Diese sind HIV-1 (HIV-1 Gruppe M) und HIV-2, sowie das dem HIV-1 entfernt verwandte HIV-0 (HIV-1 Gruppe 0). Aufgrund von Sequenzanalysen kann HIV-1 in die Subtypen A bis J und HIV-2 in die Subtypen A bis E unterteilt werden. HIV-O lässt sich nicht in Subtypen einteilen, da ihre einzelnen Virusisolate im Vergleich zu HIV-1 heterogener sind. Doppelinfectionen mit verschiedenen Subtypen (z.B. B und E) werden berichtet. Die sich stetig anpassende genetische Variabilität des HI-Virus führt zu Änderungen der äußeren Hüllproteine. Welchen genauen Einfluss dies auf den Zelltropismus und auf unterschiedliche Transmissionswahrscheinlichkeiten hat, sind mitunter Themen der aktuellen Forschung. Auch hinsichtlich der Entwicklung von Vakzinen ist noch kein allen Subtypen gemeinsamer Angriffspunkt gefunden worden ([www.hivleitfaden.de](http://www.hivleitfaden.de) 2010).

Das HI-Virus-1 und seine Subtypen sind für die überwiegende Mehrzahl von HIV-Infektionen verantwortlich und führten zu einer Pandemie, insbesondere in den Industriestaaten. Im Gegensatz dazu ist das HI-Virus-2 milder in seiner Pathogenität und hat sich langsamer verbreitet, vorwiegend auf dem westafrikanischen Kontinent. Hier insbesondere in Sierra Leone, Elfenbeinküste und Liberia, mitunter Indien und Europa (Brown 1992, WHO, UNAIDS, ECDC Report 2010).

**Tabelle 1: HIV-Typen und Subtypen** ([www.hivleitfaden.de](http://www.hivleitfaden.de) 2010)

<b>HIV-1 (Gruppe M)</b>	<b>Ausbreitung</b>
Subtyp A	Zentral- und Ost-Afrika Selten Nordamerika, Europa
Subtyp B	Hauptsächlich Europa, Zentral-Afrika, Nordamerika, Südamerika, Indien, Indochina
Subtyp C	Zentral- und Süd-Afrika, Europa. Indien, Indochina
Subtyp D	Zentral-Afrika, Europa
Subtyp E	Zentral-, Ost- und Süd-Afrika, Europa, Indien, Indochina
Subtyp F	Zentral-Afrika, Südamerika, Europa
Subtyp G	Zentral- und West-Afrika, Europa
Subtyp H	Zentral-Afrika, Europa
Subtyp I	Nahost
<b>HIV-1 (Gruppe 0) / HIV-0</b>	<b>Ausbreitung</b>
Subtyp 0	West-Afrika (Kamerun) Vereinzelt Europa, USA
<b>HIV-2</b>	<b>Ausbreitung</b>
Subtyp A	Weltweit
Subtyp B	West-Afrika, Europa, Indien
Subtyp C, D, E	West-Afrika

Pathognomonisch für die HIV-Infektion ist die Unterdrückung der Immunabwehr, mit progredientem Untergang der CD4-Lymphozyten (Richesson et al. 1993). Diese Lymphopenie führt zu den charakteristischen opportunistischen Infektionen, die als Stadium AIDS nach der CDC-Klassifikation (Centers of Disease Control) definiert ist. Die CDC-Klassifikation teilt die HIV-Infektion nach Vorliegen klinischer Symptome in die Stadien A bis C und je nach Zahl der CD4-Zellen in die Gruppen 1 bis 3 ein (Richesson et al. 1993).

**Tabelle 2: Klassifikation U.S. Centers for Disease Control (CDC) 1993 für Erwachsene älter als 13 Jahre**

CD4-Zellzahl	A Akute Infektion, asymptomatisch oder persistierendes Lymphadenopathie Syndrom (LAS)	B HIV-bezogene Krankheiten (AIDS related Complex = ARC)	C AIDS definierende Diagnosen (AIDS)
1: (>500/ $\mu$ l)	Stadium A 1	Stadium B 1	<b>Stadium C 1</b>
2: (200-499/ $\mu$ l)	Stadium A 2	Stadium B 2	<b>Stadium C 2</b>
<b>3: (&lt;200/<math>\mu</math>l)</b>	<b>Stadium A 3</b>	<b>Stadium B 3</b>	<b>Stadium C 3</b>

In USA werden die Stadien A3, B3 und C1-3 als AIDS-Erkrankung definiert.

Das HI-Virus besteht aus einer lipid- und proteinhaltigen Hülle und einem proteinhaltigen Kern. Virusspezifische Enzyme sind die RNA abhängige DNA- Polymerase, die Reverse Transkriptase, Protease und Integrase. Die wichtigsten Zielzellen des Erregers sind Körperzellen, die den CD4-Oberflächenrezeptor tragen. Dies sind T-Lymphozyten, T-Zellvorläuferzellen in Thymus und Knochenmark, Monozyten, Makrophagen, Eosinophile, Dendritische Zellen und Mikrogliazellen des ZNS (Brodt 2000, HIV2010).

Nach Adsorption des Virus in die Wirtszelle wird die Virus-RNA mit Hilfe der **Reversen Transkriptase** in DNA transkribiert und mit Hilfe der **Integrase** in die Wirts-DNA integriert. Erwähnenswert ist, dass die viruseigene Reverse Transkriptase sehr fehlerhaft arbeitet, wodurch beim Kopieren eine Vielzahl von Mutationen mit einer großen genetischen Variationsbreite entsteht. Nach Expression der Virus-DNA wird mit Hilfe der wirtszellspezifischen RNA-Polymerase, diese in RNA transkribiert. Anschließend findet die Translation in Polyproteine statt. Diese Polyproteine werden von der virusspezifischen **Protease** so zerschnitten, dass infektiöse Viren entstehen. Durch das **Budding** (Umhüllung mit Zellmembranbestandteilen) werden die infektiösen Viren aus der Zelle geschleust, um weitere Zellen zu infizieren (Kohl et al. 1988).

### **4.3. Anfänge der antiretroviralen Therapie/HAART**

Das erste Medikament zur kausalen Monotherapie in der HIV-Infektion wurde 1986 mit Zidovudin (AZT) eingeführt. Zidovudin (AZT) war ursprünglich als Krebsmedikament konzipiert und gehörte zu der Klasse von nukleosidischen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI). Die Monotherapie brachte allerdings keine nennenswerten Erfolge (Brodthorn 2000; DCC 1996; Hammer et al. 1996 und 1997).

In der weiteren Entwicklung der HIV-Therapie wurden Kombinationstherapien aus zwei oder mehr NRTI eingesetzt (Manfredi et al. 2001; Parruti et al. 2003; Staszewski et al. 1999).

Im Rahmen klinischer Studien wurde 1994/95 die Substanzgruppe der Proteaseinhibitoren (PI) eingeführt. Diese Gruppe brachte eine entscheidende Wende in der antiretroviralen Therapie. Es war nun erstmals möglich, an zwei verschiedenen Phasen der HIV-Replikation einzugreifen. Nur durch Zugabe eines PI konnte die Häufigkeit des Auftretens von AIDS und die Mortalitäts- und Morbiditätsrate dramatisch gesenkt werden (Danner SA et al. 1995; Mocroft et al. 1998; Pillary et al. 1995).

Fast zeitgleich kam 1996 mit den nicht nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) noch eine dritte Medikamentengruppe auf den Markt (Esnouf et al. 1995).

Auf dem Welt-AIDS-Kongress im Juni 1996 in Vancouver wurde erstmals die Kombinationstherapie HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) vorgestellt, welche die Kombination aus zwei NRTI und einem PI beinhaltete. Die Zahl der an AIDS Verstorbenen nahm in nur 2 Jahren um 75% ab und senkte die Inzidenz opportunistischer Infektionen (Carpenter et al. 1997, Palella FJ et al. 1998).

Durch die Entwicklung neuer Wirkstoffklassen (Entry-Inhibitoren 2003/2007, Integrase-Inhibitoren 2009) und Weiterentwicklung neuer Generationen der bekannten Wirkstoffklassen haben sich die Kombinationsmöglichkeiten einer HAART bis heute stark erweitert.

## **4.4. Therapie der HIV-Infektion**

### **4.4.1. Ziel und Indikationen der antiretroviralen Therapie**

Ziel einer antiretroviralen Therapie ist die Senkung der Virusreplikation, d.h. der Viruslast. Dies wiederum führt zu einer Anhebung der CD4-Zellzahl mit entsprechend verbessertem Immunstatus.

Alle zum jetzigen Zeitpunkt vorhandenen Medikamentengruppen haben keine Wirkung auf die bereits infizierten Zellen; sie hemmen lediglich die Virusvermehrung. Eine Eliminierung des HI-Virus aus dem Körper ist derzeit noch nicht möglich. Durch eine antiretrovirale Therapie (ART), das heißt die Einnahme von HIV-unterdrückenden Medikamenten sowie der Behandlung von Sekundärinfektionen wird der Krankheitsverlauf verlangsamt. Da das Virus schnell Resistenzen gegen einzelne Medikamente entwickelt, hat sich hier eine Kombinationstherapie mit gleichzeitiger Einnahme mehrerer Medikamente durchgesetzt, die so genannte „Highly Active Antiretroviral Treatment“ (HAART).

Mit „Highly Active Antiretroviral Therapy“ (HAART) wird der Goldstandard der HIV-Therapie bezeichnet. Es ist eine Kombinationstherapie aus mindestens drei Medikamenten der unterschiedlichen antiretroviralen Wirkstoffgruppen (Gisslen et al. 2002; Ann 2001). Die unterschiedlichen Wirkmechanismen addieren sich und können durch Wirksynergismen eine höhere Effektivität erreichen. Dadurch wird die Virusreplikation maximal supprimiert und der Entwicklung resistenter Virusstämme und somit einer Resistenzbildung am wirksamsten vorgebeugt. Eine erfolgreiche HAART drückt die Viruslast unter die Nachweisgrenze und erhöht die CD4-Zellzahlen, d.h., das Immunsystem wird gegen opportunistische Infektionen und andere AIDS-definierende Erkrankungen gestärkt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine HAART zum gegenwärtigen Zeitpunkt, die beste Prognose für HIV-Patienten hat.

Neue medizinische Studienergebnisse sowie die Entwicklung und Zulassung neuer antiretroviraler Arzneistoffe und Substanzklassen bewirken einen kontinuierlichen Entwicklungsprozess in der HAART. Entsprechende Leitlinien existieren auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene. Meist können diese Leitlinien mit der schnellen Entwicklung auf diesem Gebiet nicht mithalten.

(WHO-Guidelines; EACS-EuropeanAIDSClinicalSociety/webmaster@eacs.ws, Robert-Koch-Institut-Leitlinien; Deutsche AIDS Gesellschaft e.V., [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov)).

#### **Laut offiziellen Therapieleitlinien wird eine ART/HAART empfohlen bei**

- jeder symptomatischen HIV-Infektion
- jeder asymptomatischen HIV-Infektion mit CD4-Zellzahl unter 350/ $\mu$ l
- HIV-infizierten mit CD4-Zellzahl zwischen 350-500/ $\mu$ l mit HIV-assoziiierter Organbeteiligung sowie anderen spezifischen Organerkrankungen, z.B. einer behandlungsbedürftigen Koinfektion mit Hepatitis B oder C
- akuter HIV-Infektion (vor Serokonversion)

#### **Laut offiziellen Therapieleitlinien wird eine ART/HAART fakultativ empfohlen bei**

- asymptomatischen Patienten mit CD4-Zellzahl zwischen 350- 500/ $\mu$ l und einer Viruslast über 100 000 Viruskopien/ml
- asymptomatischen Patienten mit CD4-Zellzahl zwischen 350- 500/ $\mu$ l und einer schnellen CD4-Zellzahlabnahme von 50-100/ $\mu$ l/Jahr, oder wenn der Patient über 50 Jahre alt ist, oder bei Schwangeren, sowie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder HIV-assoziierten Malignomen

Bei Therapiebeginn wird eine dreifach Kombinationstherapie (HAART) empfohlen. Sie beinhaltet meist zwei NRTI (Nukleosidaler Reverse Transkriptasehemmer) und eine NNRTI (Nicht-Nukleosidaler Reverse Transkriptasehemmer), bzw. zwei NRTI und eine oder zwei PIs (Proteaseinhibitor). Im weiteren Verlauf kann auch der Einsatz von Integrasehemmern oder Fusionsinhibitoren notwendig werden (Robert-Koch-Institut zu den Deutsch Österreichischen Leitlinien [www.rki.de/cln](http://www.rki.de/cln); Europäische Leitlinien EACS, US-amerikanische Leitlinien; [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov), [www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp](http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp))

#### **4.4.2. Antiretrovirale Substanzklassen**

##### **Experimentelle Forschung, Neue Substanzklassen und Neue Generationen bekannter Substanzklassen**

Auf dem Markt existieren aktuell fünf Wirkstoffklassen und eine sich ständig erweiternde Anzahl an Einzel- und Kombinationspräparate (z.B. 2009 ca. 28). Eine ganz neue

Wirkstoffklasse, ein Maturations-Inhibitor, befindet sich in der Entwicklungsphase der Pharmaforschung (insgesamt 3 Präparate in präklinischer-, Phase I- und Phase IIa/IIb-Prüfung bzw. Forschung). Studien der Phase IIa sind bereits veröffentlicht, Studien der Phase IIb zur Dosisfindung scheinen problematisch zu verlaufen. Maturations-Inhibitoren sind Derivate der Betulinsäure und binden an das Gag-Polyprotein der Capsid-SP1Cleavage Seite und hemmen dadurch die Reifung der HI-Viren, so dass nicht-infektiöse Viren entstehen (Baichwal V 2009; 16th CROI, Abstract 561, Adamson B 2008; 15th CROI, Abstract 859, Martin DE 2008; Antivir Chem Chemoth 19:107ff). Eine Gruppe von Wissenschaftlern in Hamburg und Dresden stellten 2007 ein erfolgreiches Experiment an Zellkulturen vor. Anhand eines speziellen Enzyms, der Tre-Rekombinase, wird das HI-Virus aus der DNA der Wirtszelle herausgetrennt und somit unschädlich gemacht. Die weitere Entwicklung dieser Wirkstoffklasse ist noch nicht abzuschätzen, weil bisher weder präklinische noch klinische Studien stattgefunden haben (Indrani Sarkar et al. 2007). Zu der präventiven HIV-1-Impfung lässt sich zusammenfassend sagen, dass trotz intensiver Forschung seit 20 Jahren, bisher kein Impfstoff entwickelt werden konnte. Bei der Neuentwicklung von Substanzen der bereits bekannten Wirkstoffklassen liegt die Herausforderung darin, eine verbesserte Wirksamkeit, verbesserte Galenik mit Optimierung der oralen Bioverfügbarkeit und längeren Halbwertszeiten mit konsekutiver Reduktion der einzunehmenden Tablettenanzahl, weniger Nebenwirkungen und Aktivitätserweiterungen gegen bekannte Resistenzmutationen zu erreichen (HIVnet 2010).

### **1) Die Nukleosidalen/Nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NsRTI/NtRTI)**

Der Wirkmechanismus dieser Substanzklasse besteht darin, dass sie als falsche Bausteine von der Reversen Transkriptase in die entstehende provirale DNA eingebaut werden und die DNA-Kettensynthese daraufhin abbricht (Chain Terminator). Es handelt sich um Substanzen, die den Nukleosiden/Nukleotiden (NsRTI/NtRTI) sehr ähnlich sind und sich oft nur in einer Molekülgruppe von den NsRTI/NtRTI unterscheiden. Sowohl Nukleosid- als auch Nukleotid-Analoga sind Pro-Drugs und werden erst intrazellulär nach Aktivierung als Triphosphate wirksam, anders als bei den Nukleosidanaloga sind bei den Nukleotidanaloga nur zwei statt drei Phosphorylierungsschritte zur Aktivierung notwendig. Bei allen Nukleosid-, Nukleotid-Analoga können als Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen und allergische Hautreaktionen auftreten. In seltenen Fällen können eine lebensgefährliche Lactatazidose und eine schwere Hepatomegalie mit Fettleber entstehen. Substanzspezifische Nebenwirkungen sind Anämien,

Neutropenien und Thrombozytopenien, die regelmässige Blutbildkontrollen erfordern. Zudem können periphere Neuropathien, Hautulcera, Transaminasenerhöhung, akute Pankreatitiden und Schlafstörungen auftreten.

## **2) Die Nicht-Nukleosidalen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)**

Die NNRTI führen durch Bindung an die Reverse Transkriptase des HIV-1 zur Funktionsunfähigkeit des Enzyms. Wichtig zu wissen ist, dass Sie keine Wirkung an der Reversen Transkriptase des HIV-2 zeigen. Patienten, die die HIV-Infektion in West- und Zentralafrika erworben haben sind häufiger von HIV-2 und HIV-0 (HIV-1 Gruppe 0) betroffen. Bei Patienten mit Migrationshintergrund sollte dies berücksichtigt werden. Im Gegensatz zu den Nukleosidanaloga (NRTI) müssen die Nicht-Nukleosidanaloga (NNRTI) nicht phosphoryliert werden, um ihre Wirkung zu entfalten. Sie binden sich an eine hydrophobe Stelle der Reversen Transkriptase und vermindern so die Geschwindigkeit der Transkription der viralen RNA in provirale DNA. Häufige Nebenwirkungen sind Exantheme, gastrointestinale und zentralnervöse Beschwerden.

## **3) Die Proteaseinhibitoren (PI)**

Die Proteaseinhibitoren bilden die dritte Wirkstoffklasse. Sie verhindern die Spaltung der in der Wirtszelle neuentstandenen Polypeptide durch Hemmung der viruseigenen Protease. Die Proteasehemmer wirken selektiv an der HIV-Protease. Es entstehen unreife Viren (Virione), die nicht in der Lage sind weitere Zellen zu infizieren. Häufige Nebenwirkungen der Proteaseinhibitoren sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Transaminasenanstieg, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie. Bei Ritonavir können außerdem neurologische Nebenwirkungen wie periorale Parästhesien auftreten. Indinavir kann zu einer Nephrolithiasis und Hyperbilirubinämie führen.

### **Problematische Interaktionen der Proteaseinhibitoren**

Ein Problem in der Anwendung der Proteaseinhibitoren stellt die Pharmakokinetik dar. Sie haben eine geringe Bioverfügbarkeit und eine hohe Plasma-Eiweissbindung. Dadurch liegt die wirksame Plasmakonzentration oft unter der, zur Hemmung der Virusreplikation, benötigten Konzentrationen. Die orale Bioverfügbarkeit der bisherigen Proteaseinhibitoren liegt zwischen 4 und 60%. Sie ist im hohen Maße von der Nahrungsaufnahme und der Nahrungszusammensetzung abhängig. Im Gegensatz zu den Proteaseinhibitoren werden die

meisten Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI und NNRTI) intestinal gut resorbiert und erreichen eine orale Bioverfügbarkeit von 70-90%. Die Proteaseinhibitoren und zum Teil auch die NNRTI werden durch das Cytochrom P 450-System der Darmmukosa und der Leber abgebaut. Da auch andere Pharmaka, Hormone und auch Nahrungsbestandteile über Cytochrom P 450 abgebaut werden, sind Interaktionen nicht auszuschließen. Beispielsweise sind Antiarrhythmika oder Kalziumantagonisten während einer HAART kontraindiziert oder müssen in ihrer Dosis angepasst werden (Deeks et al.1997; Flexner CF 1998; Salzberger und Fätkenheuer 2005; Brodt 2000).

### **Boosterverfahren der Proteaseinhibitoren**

Der Proteaseinhibitor Ritonavir (RTV oder r) ist der stärkste Inhibitor des Cytochrom P450-Systems 3A4. Es ist bereits in einer sehr geringen Dosis wirksam („Baby Dose“). In einer Kombinationstherapie von Ritonavir (r) mit einem weiteren Proteaseinhibitor kann man dies therapeutisch nutzen, indem man dessen Plasmakonzentration deutlich anhebt und damit die Halbwertszeit deutlich verlängert. Daraus resultiert eine erhöhte Wirksamkeit und eine relativ erniedrigte Toxizität (Hsu et al. 1998; Moyle 2001; Brodt 2000; Bogner 2006). In der Kombination von Lopinavir (LPV) mit Ritonavir (r) als Kaletra (LPV/r), blockiert Ritonavir den Abbau von Lopinavir im Darmepithel und in der Leber (=Booster-Effekt) und bewirkt dadurch eine hohe Lopinavir Wirkstoffkonzentration im Blut.

### **4) Entry-Inhibitoren**

Eine weitere Substanzgruppe bilden die Entry-Inhibitoren, die den Prozess des Viruseintritts in die Wirtszelle behindern. Entry-Inhibitoren verhindern die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran und somit eine Freisetzung der viralen RNA in das Zytoplasma der Zelle. Der natürliche Eintrittsprozess des HI-Virus in eine CD4-Rezeptor tragende Zelle (T-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, Eosinophile, Dentritische Zellen, Mikrogliazellen des ZNS) läuft in mehreren Schritten ab. Daran beteiligt sind die beiden Virusspezifischen Oberflächen-Glykoproteine gp 120 und gp 41.

- Das gp120 bindet sich an ein CD4-Rezeptor auf der Wirtszelle (z.B. T-Lymphozyten) („**Attachement**“), mit der Folge einer
- Konformationellen Änderung in gp 120 und eine Interaktion mit dem jeweiligen Chemokinrezeptor (**CCR5-** und **CXCR4-Chemokin-Korezeptor**)

- Diese Korezeptor Bindung bewirkt erneut eine Konformationsänderung in gp 41, was zu einer Insertion des hydrophoben, terminalen Endes in die Wirtszelle ermöglicht. Es kommt zu einer **Fusion**/Verschmelzung beider Hüllen

Zur Hemmung jedes der drei Schritte, Attachement, Korezeptor-Bindung und Fusion wurden antivirale Substanzen hergestellt. Einer effektiven Senkung der Viruslast steht, vor allem im Einsatz als Monotherapie, eine rasche Resistenzbildung gegenüber. Entry-Inhibitoren können nur dann über längere Zeit effektiv bleiben, wenn sie mit weiteren wirksamen Medikamenten anderer Klassen kombiniert werden.

Der erste Vertreter der Entry-Inhibitoren stammt aus der Familie der **Fusionsinhibitoren**. **Enfuvirtid (Fuzeon®)** wurde März 2003 von der FDA und im Mai 2003 in der Europäischen Union zur Therapie der HIV-Infektion bei vorangegangener Therapieversagen in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten zugelassen. Enfuvirtid (T-20/Fuzeon®) steht als Pulver zur Herstellung einer wässrigen Lösung mit 90 mg/ml zur Verfügung, von der zweimal täglich 1 ml subcutan injiziert wird.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schmerzen, Rötungen und/oder Indurationen im Bereich der Injektionsstelle, die in der Regel nach einigen Tagen wieder abklingen. Weitere Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen und häufig Eosinophilien. Weiterhin können Interaktionen mit Granulozyten zu vermehrten Infektionen führen. Zu den allgemeinen Nebenwirkungen, die in vergleichbarer Häufigkeit auch bei den anderen antiretroviralen Medikamenten auftreten, zählen Schlaflosigkeit, Depression, Schwindel, Kopfschmerzen, Polyneuropathie, Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit und gastrointestinale Beschwerden. Eine Besonderheit dieser Substanz ist, dass sie keine mitochondriale Toxizität besitzt und damit kein Lipodystrophiesyndrom auslöst (Salzberger und Fätkenheuer 2004).

Im Jahr 2007 erhielt das Pharmaunternehmen Pfizer die Europäische Zulassung für das Medikament **Maraviroc (Celsentri®)**, ein weiteres Medikament aus der Wirkstoffklasse der Entry-Inhibitoren und Familie der **CCR5-Antagonisten**. Maraviroc wirkt, indem es den so genannten CCR5-Rezeptor (Chemokinrezeptor) blockiert, der vom HIV benötigt wird, um in die Wirtszelle einzudringen. Maraviroc ist nur bei einer Infektion mit so genannten CCR5-tropen HI-Viren wirksam und darf nur in Kombination mit anderen antiretroviralen

Medikamenten angewendet werden. Das Medikament Maraviroc (Celsentri®) gibt es in der Darreichungsform von 150-600mg Filmtabletten, die 2x täglich mahlzeitenunabhängig eingenommen werden. Die genaue Dosierung ist von den weiteren antiretroviralen Kombinationspartnern abhängig. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Husten, Hautausschlag, Schwindel und Schlaflosigkeit Die gleichzeitige Kombination mit Efavirenz und Rifampicin und einem Proteaseinhibitor und Rifabutin sowie Johanniskraut wird nicht empfohlen, bzw. nur unter einer Dosisreduktion und oder Überwachung

**Attachment-Inhibitoren** befinden sich noch in klinischer Erprobung.

### **5) Integrase-Inhibitoren**

Eine weitere Wirkstoffklasse sind die Integrase-Inhibitoren, die das virusspezifische Enzym Integrase blockieren, infolge dessen die HIV-DNA nicht in die DNA der Wirtszelle im Zellkern eingebaut werden kann und somit keine Virusreplikation/Virusvermehrung stattfindet.

Raltegravir (Isentress®) ist der erste Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse und seit 2009 uneingeschränkt von der Europäischen Union als Kombinationstherapie im Rahmen einer HAART zugelassen. Es werden 2x täglich 400mg Filmtabletten mahlzeitenunabhängig eingenommen. Häufige Nebenwirkungen sind Durchfall, Übelkeit, Schwindel, Pruritus, Müdigkeit und Arthralgien. Alle Medikamente, die den PH-Wert im Magen anheben (z.B. H2-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenblocker) erhöhen die Raltegravir-Wirkstoffkonzentration. Im Gegensatz dazu senkt Rifampicin den Wirkstoffspiegel. Hier wird eine Dosisanpassung empfohlen.

### **Kosten einer HAART**

Einige Pharmaunternehmen senken seit 2001 kontinuierlich die Preise von HIV-Medikamenten für Länder mit niedrigem bis mittlerem Einkommensniveau um 50% bis 90%. Im April 2007 beispielsweise kostet die Behandlung eines Patienten in Afrika mit einem Proteaseinhibitor pro Jahr nicht mehr als 1.000 US-Dollar. Da die Kühlkette in Entwicklungsländer lückenhaft ist, war die Therapie mit PIs, bis zur Entwicklung der Kaletra Tablette, die keine Kühlung erfordert, neben den hohen Kosten eine weitere Hürde (Abbotts Geschichte im Bereich HIV, [www.hiv-und-aids.de](http://www.hiv-und-aids.de)). Nach Stoll et al. (Eur. J. Med. Res) lagen

2001 die direkten Kosten einer HIV-Behandlung in einer Hannoveraner Kohorte bei 24.282 Euro pro Jahr. Die durchschnittlichen Kosten für eine HAART betragen dabei 16.000 Euro pro Jahr. Diese Zahlen zeigen, dass 2/3 der Kosten durch die direkte medikamentöse Therapie anfallen. Nach Angaben der WHO betrug 2002 international der durchschnittliche Preis für eine antiretrovirale Behandlung zwischen 7.000 bis 10.000 US Dollar. Für 2007 lag in Deutschland der Mittelwert der Kosten einer Primär-Therapie bei ca. 15.000 Euro pro Jahr pro Patient und für 2010 bei 14.000 bis 24.000 Euro pro Jahr. Bei den Medikamenten gibt es große Preisunterschiede, insbesondere auch innerhalb der eigenen Substanzklasse und liegen zwischen 300 und 2.400 Euro pro Monat. Grob gesagt sind NRTIs mitunter am günstigsten, Proteaseinhibitoren meist doppelt so teuer als NNRTIs, Entryinhibitoren und Integrasehemmer sind am teuersten (Stoll et al. 2001, HIV-Net 2007 und 2010, WHO/Data and Statistics).

#### **4.4.3. Therapieadhärenz (Therapietreue)**

Ein dauerhafter Therapieerfolg einer HAART hängt maßgeblich von der Therapieadhärenz (Therapietreue) der Patienten ab. Zu den Therapielimitierenden Faktoren gelten unter anderem eine große Anzahl an einzunehmenden Tabletten, strikte Tabletten-Einnahmeintervalle und einschränkende Nahrungsvorschriften sowie unerwünschte Medikamentenneben- und Medikamentenwechselwirkungen. Weiterhin haben insbesondere beschwerdefreie Patienten eine mangelnde Therapieadhärenz, da aufgrund ihres Wohlbefindens keine, bzw. eine mangelnde Therapieeinsicht besteht.

#### **4.4.4. Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)**

Für einen langfristigen Therapieerfolg einer „Hochaktiven Antiretroviralen Therapie“ (HAART) ist eine ausreichend hohe Blutkonzentration von zentraler Wichtigkeit. Suboptimale Blutplasmakonzentrationen können zu Virusmutationen mit Resistenzbildung führen und somit die Therapie-Optionen wesentlich einschränken. Dabei soll die Zahl der freien Virionen im Blut (Viruslast) unter die Nachweisbarkeitsgrenze von 20 Kopien pro Milliliter gesenkt werden. Die Viruslastsenkung wiederum bestimmt den Anstieg der CD4-Zellen maßgeblich.

**Eine regelmäßige Medikamentenspiegel-Messung ist unter folgenden Aspekten sinnvoll:**

- Ausloten der verträglichsten Medikamentendosis mit der geringsten Toxizität ohne dabei die optimale Plasmakonzentration zu unterschreiten
- Kontrolle von intestinalen Resorptionsstörungen
- Kontrolle der Therapieadhärenz
- Kontrolle von intra- und interindividuellen Interaktionen mit anderen Medikamenten
- Vermeidung von Resistenzen
- Kontrolle von Resistenzen
- Kontrolle der virustatischen Wirksamkeit einer Therapie

Bei den **Proteaseinhibitoren** hat sich ein Drug-Monitoring als sehr wertvoll erwiesen. Es hat sich gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen der Proteaseinhibitoren mit ihrem virustatischen Effekt korrelieren.

Die **NNRTI** werden genau wie die PI über das Cytochrom P 450 abgebaut und unterliegen Interaktionen. Zudem haben sie eine lange Halbwertszeit und können schnell überdosiert werden. Daher ist auch hier ein Drug-Monitoring sinnvoll.

Die **NRTI** werden erst intrazellulär in ihre wirksame Form umgewandelt und sind Cytochrom P450 unabhängig. Ihre Plasmakonzentration korreliert nicht mit ihrem virustatischem Effekt. Deshalb erscheint ein Drug-Monitoring hier nicht sinnvoll.

**Tabelle 3: Beispiele für minimale und maximale Plasmakonzentrationen von Proteaseinhibitoren (PI) und NNRTI**

<b>PI/NNRTI</b>	<b>Untere Grenze (ng/ml)</b>	<b>Obere Grenze (ng/ml)</b>
<b>PI:</b>		
Amprenavir (APV)	750	2.500
Atazanavir (ATV)	150	1.000
Darunavir (DRV)	2.400	4.600
Indinavir (IDV)	300	800

Lopinavir (LPV)	3.500	6.000
Nelfinavir (NLV)	1.000	2.500
Saquinavir (SQV)	100	800
Tipranavir (TPV)	20.000	45.000
<b>NNRTI:</b>		
Efavirenz (EFV)	1.000	4.000
Nevirapin (NVP)	3.000	5.000

(Back et al. 2000; Klinker H; Barry et al. 1998; John et al. 2001, HIV-2010)

Plasmakonzentrationen im angegebenen Bereich erlauben eine ausreichende Wirksamkeit bei normalem Nebenwirkungsprofil, wobei jeder Patient individuell zu betrachten ist und diese Werte lediglich als Richtwerte zu sehen sind.

Plasmakonzentrationen unterhalb der angegebenen Grenze sind mit einem häufigeren Auftreten von Therapieversagen vergesellschaftet und oberhalb der angegebenen Grenze steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen.

Falls Resistenzmutationen entstehen, können erheblich höhere Plasmakonzentrationen erforderlich sein. Hier muss im Einzelfall entschieden werden, ob eine Dosiserhöhung die Wirksamkeit wiederherstellen kann oder ob eine Medikamentenumstellung die bessere und schonendere Alternative ist.

#### **4.4.5. Nebenwirkungen der HIV-Medikamente**

Die Einnahme antiretroviraler Medikamente, insbesondere die Kombinationstherapie kann zu unterschiedlichen Nebenwirkungen führen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen, Abdominal- und Kopfschmerzen.

Die häufigsten Kurzzeitnebenwirkungen sind Arzneimittellexantheme und Vertigo.

Einige Studien zeigten ein erhöhtes Risiko einer Hyperlactämie bis hin zur Lactacidose unter NRTI haltigen Therapien (Lonergan 2001, Tolomeo 2003, Antoniou 2003; Coghlan 2001). Diese sind höchstwahrscheinlich auf eine Mitochondrienschädigung zurückzuführen.

Die häufigsten Langzeitnebenwirkungen sind Niereninsuffizienz, Polyneuropathie, Hepatotoxizität (Transaminasenanstieg) und eine Störung in der Fettverteilung (Puoti et al. 2004).

Diese Form der Dystrophie des Fettgewebes unter einer HAART Therapie wird als Lipodystrophie bezeichnet. Das Lipodystrophiesyndrom wurde erstmals 1996 bei HIV-positiven Patienten beschrieben, die unter einer Langzeittherapie mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) standen (Seip et al. 1996, Foster 1998). Kennzeichnend für dieses Syndrom sind Umverteilungen des Fettgewebes, die entweder isoliert oder in Kombination mit Stoffwechselstörungen im Fett-, aber auch, wenn auch seltener, im Glukosehaushalt auftreten. Dabei kommt es zu einer Abnahme des subkutanen Fettgewebes im Gesicht, an Extremitäten und Gesäß, der Lipatrophie und konsekutiv zur Venomegalie.

Im Gegensatz dazu kommt es zu einer Zunahme des Fettgewebes an Bauch, Nacken und Brüsten (Biechat Fettpolster, Stiernacken). Zudem treten Hypertriglyzeridämien, Hypercholesterinämien und eine periphere Insulinresistenz auf, die mit einer Glukosetoleranzstörung einhergehen können und in manchen Fällen einen manifesten Diabetes mellitus auslösen. Aufgrund der metabolischen Veränderungen steigt das kardiovaskuläre Risiko (Behrens et al. 1999, Henry et al. 1998; Behrens et al. 1998; Fantoni et al. 2002).

Die Ätiologie des Lipodystrophiesyndroms ist nicht ganz geklärt. Studien zeigten eine Korrelation zwischen Risikoerhöhung an Lipodystrophiesyndrom zu leiden und der Einnahme einer Therapiekombination aus NRTI und PI (Rakotoambinina et al. 2001; Van der Walk et al. 2001).

### **Zur Genese des Lipodystrophiesyndroms gibt es einige Hypothesen:**

#### **a) Proteaseinhibitoren:**

Proteaseinhibitoren interagieren zum einen mit Cytochrom P450, einem Enzym, das in den Fettstoffwechsel involviert ist. Zudem konnte eine strukturelle Ähnlichkeit zu zwei

körpereigenen Enzymen des Fettstoffwechsels (CRABP-1 und LRP) gefunden werden. Durch Interaktion mit diesen beiden Enzymen kann es zu Apoptose der Adipozyten, zu viszeralen Fettanlagerung und zu Veränderung der Blutfettwerte kommen. Das Lipodystrophiesyndrom wurde jedoch auch bei Patienten beschrieben, die keine Proteaseinhibitoren einnahmen.

#### **b) Mitochondriale Toxizität der NRTI:**

NRTI schädigen die Mitochondrien mit konsekutiver Schädigung der Fettsäure-Oxidation. Dies führt zu einer Fettspeicherung (Triglyzeridspeicherung). Zusätzlich hemmen NRTI die Atmungskette und können so eine Apoptose von Adipozyten verursachen, was zu einem Verlust von Fettzellen führt

#### **c) PI und NRTI:**

Mehrere Studien zeigten bei beiden Medikamenten einen Zusammenhang zwischen Dauer und Dosis (Plasmakonzentration) der Medikamenten Einnahme und dem Lipodystrophiesyndrom. Es wird von einer kumulativen Exposition ausgegangen.

Allerdings gibt es bislang keine abschließenden Beweise für diese Theorien. Die Mehrzahl der Experten vermutet ein multifaktorielles Geschehen.

Bei sogenannten „Switch-Studien“, bei denen auf eine PI-haltige Kombination oder auf eine NRTI-haltige Kombination verzichtet wurde, zeigte sich in beiden Fällen vornehmlich eine Besserung der metabolischen Veränderung aber kein Einfluss auf die Körperfettzusammensetzung. Selbstverständlich darf die Wichtigkeit der antiretroviralen Effektivität bei Medikamenten-Austausch-Versuchen zur besseren Verträglichkeit einer antiretroviralen Therapie, nicht außer Acht gelassen werden.

Eine symptomatische Behandlung der metabolischen Veränderungen des Gesamtkomplexes „Lipodystrophiesyndrom“ ist eine Option. Dies setzt wiederum die Einnahme von zusätzlichen Medikamenten voraus und führt zu einer weiteren Steigerung der Unzufriedenheit von betroffenen Patienten. Die schweren metabolischen Veränderungen durch die mitochondriale Toxizität der NRTI und die äußerliche Stigmatisierung durch das Lipodystrophiesyndrom führen nicht selten zur Therapieuntreue seitens der Patienten und letztendlich zu einem Versagen der HAART-Therapie (Duran et al. 2001). Neuere

chirurgische Interventionen, wie Fettabsaugung und Unterspritzung von Eigenfett oder Fremdmaterial (Sculptra®) ist ebenfalls eine erfolgversprechende Option (Valantin 2003, Behrens 2008).

#### **4.5. Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) Kaletra®**

(Kaletra® ist ein geschützter Markenname. Die Verwendung des Namens im Text kann unter Auslassung des Schutzzeichens erfolgen).

Der erste geboosterte Proteaseinhibitor war Lopinavir und wurde im Jahr 2000 von der Food Drug Administration (FDA) zugelassen. LPV/r (Kaletra®) ist eine fixe Kombination von Lopinavir und Ritonavir (LPV/r) in Form einer orangefarbenen Weichkapsel, in flüssiger Form oder als Tablette (gelb und hellgelb). Ritonavir wird in subtherapeutischer Dosis (Babydosis) als Booster verwendet und hemmt so das Protease-Inhibitor abbauende Cytochrom P 450 System der Leber und der Darmmukosa, so dass höhere Plasmaspiegel von Lopinavir erreicht werden.

Die Kapsel und die flüssige Form erfordern eine Aufbewahrung im Kühlschrank und eine kombinierte Einnahme mit fettreicher Nahrung aufgrund ihrer lipophilen Struktur. Mit Hilfe einer neuen Produktionstechnologie, dem Meltrex-Verfahren, erfolgte im Jahr 2006 eine Umstellung von der LPV/r Kapsel zur Tablette. Durch die veränderte Galenik in Form einer hydrophilen Tablette reduzierte sich die einzunehmende LPV/r Anzahl von 6 Kapseln auf insgesamt 4 Tabletten pro Tag, die erforderliche Kühlung und die nahrungsabhängige Einnahme entfielen gänzlich.

Die Lopinavir/Ritonavir (LPV/r; Kaletra®) geboosterte Proteaseinhibitor Kombination zeigte in mehreren Studien eine antiretrovirale Überlegenheit gegenüber ungeboosterten Proteaseinhibitoren. Dieser Vorteil wird durch höhere Wirkstoffkonzentrationen im Plasma erzielt. Dadurch konnte auch die Inzidenz von Resistenzmutationen deutlich gesenkt werden mit Abnahme der Anzahl von Therapieversagen. Dieser Effekt ließ sich in ähnlicher Weise bei anderen Proteaseinhibitoren in Kombination mit Ritonavir zeigen (Hicks et al. 2004, Kaplan und Hicks 2005, Bogner 2006).

##### **4.5.1. Pharmakokinetik/Pharmakologie von Lopinavir und Ritonavir**

Lopinavir wird zu 98% an Serumproteine gebunden und in der Leber sowie Darmmukosa durch das Cytochrom P 450 System metabolisiert, hauptsächlich durch CYP3A4. Ritonavir

wiederum hemmt CYP3A4 und somit auch den Abbau von Lopinavir. Die effektive Halbwertszeit von Kaletra liegt bei einem 12 stündigem Dosisintervall bei 6 Stunden. Die Plasmaspiegelkonzentration von Lopinavir ist ca. 15- bis 20-fach höher als die von Ritonavir und liegt 30-fach über der mittleren effektiven Konzentration (EC50). Die EC50 von Lopinavir ist 10-fach niedriger als die von Ritonavir. Damit lässt sich zum einen sagen, dass Lopinavir alleine keine ausreichende Plasmakonzentration erreichen würde und deshalb nur in Kombination mit Ritonavir anzuwenden ist, und dass die eigentliche antiretrovirale Aktivität von Kaletra® (LPV/r) auf Lopinavir zurückzuführen ist. Ritonavir wird in der fixen LPV/r Kombination (Kaletra®) in subtherapeutischer Dosis, einer sogenannten „Babydose“ verabreicht. Empfehlungen für die Minimalkonzentration von Lopinavir vom „Editorial Board of HIVpharmacology.com“ liegen für therapienaive Patienten bei 1000 ng/ml und bei vorbehandelten Patienten bei 3500 ng/ml. Die Kombination von Lopinavir mit Ritonavir in einer Dosis von 200/100mg, wie in 2 Tabletten enthalten, erhöht die Area Under the Curve (AUC=Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) von Lopinavir um 33% und die minimal gemessene effektive Plasmakonzentration (Cmin) von Lopinavir um 64%.

Das Virusspezifische Enzym, die HIV-Protease, spaltet ein virales Makromolekül, das so genannte gag-pol-Polyprotein in seine Untereinheiten. Wird die Protease gehemmt, findet diese proteolytische Aufspaltung nicht mehr statt. Der Proteaseinhibitor Lopinavir hemmt die HIV-1-Protease und unterbindet die Spaltung des gag-pol-Polyproteins. Dadurch entstehen unreife und somit nicht-infektiöse Viren. Mit der Zeit wurden diese Substanzen so modifiziert, dass sie genau in das aktive Zentrum der HIV-Protease passen. Einige In vitro-Untersuchungen zeigten zudem eine Beeinflussung der HIV-2-Protease. (Review: Youle 2007).

#### **4.5.2. Klinische Wirksamkeit von LPV/r (Kaletra®) bei Patienten ohne antiretrovirale Vorbehandlung**

In einer randomisierten, Doppelblindstudie mit 653 antiretroviral naiven Patienten wurde LPV/r (2x täglich 400 mg/100 mg) mit dem Proteasehemmer Nelfinavir (3x täglich 750 mg) plus NRTI verglichen. Nach 48-wöchiger Therapie war der Anteil der Patienten mit einer HIV-RNA<50 Kopien/ml in der LPV/r-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Nelfinavir-Gruppe (Warmsley et al. 2002).

In einer Phase II Studie über 360 Wochen konnte ein dauerhaftes Ansprechen von LPV/r in Kombination mit Lamivudin und Stavudin gezeigt werden. Dabei nahmen 62 Patienten die empfohlene Dosis, 38 Patienten brachen aufgrund von Nebenwirkungen und einem Todesfall die Studie ab (Murphy et al. 2005).

Eine weitere randomisierte Studie untersuchte die einmal tägliche (QD), 1x 800/200 mg vs. zweimal tägliche (BID) Gabe a 2x 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir plus 2 NRTIs an 190 therapienaiven Patienten. Nach 144 Wochen lag der Anteil der Patienten mit <50 Kopien HIV-RNA in der QD Gruppe bei 57% bzw. 53% in der BID Gruppe. Die CD 4 Zellzahl erhöhte sich im Durchschnitt um 264 Zellen/mm<sup>3</sup> bei BID bzw. 244 Zellen/mm<sup>3</sup> bei QD (Molina et al. 2005).

#### **4.5.3. Klinische Wirksamkeit von LPV/r (Kaletra®) bei antiretroviral vorbehandelten Patienten**

Die randomisierte, Doppelblindstudie M97-765 untersuchte die Therapie mit LPV/r in zwei verschiedenen Dosierungen (je 2x 400/100 mg, bzw. 400/200 mg) plus Nevirapin/NNRTI (2x täglich 200 mg) und 2 NRTIs an 70 Patienten. Diese Patienten waren mit einem Proteasehemmer vorbehandelt aber nicht mit einem NNRTI. Nach 144 Wochen lag der Anteil der Patienten mit einer RNA Kopie <400/ml (<50/ml) bei 56% (44%) und die durchschnittliche Erhöhung der CD4 Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert stieg bei der Gruppe mit der Dosierung 400/100 mg um 177 Zellen/mm<sup>3</sup> (Hicks et al. 2001).

Eine weitere randomisierte, offene Studie untersuchte die Therapie mit LPV in zwei verschiedenen Dosierungen (je 2x täglich 400/100 mg, bzw. 533/133 mg) in Kombination mit Efavirenz (1x täglich 600 mg), einem Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) bei 57 Patienten. Diese Patienten waren mit Protease-Hemmern aber nicht mit NNRTI vorbehandelt. Nach 72 Wochen lag der Anteil der Patienten mit <400 Kopien/ml HIV-RNA bei 67% und die durchschnittliche Erhöhung der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert bei 126 Zellen/mm<sup>3</sup>. Ab der 24 Woche wurden die Patienten, die randomisiert eine Dosis von 400/100mg erhielten, auf 533/133mg konvertiert (Danner et al. 2001).

Klein et al. zeigte anhand einer Untersuchung von HIV-positiven und HIV-negativen Patienten, die mit Kaletra Kapsel (Lopinavir/Ritonavir) 400/100 mg BID (=2 x pro Tag) plus Efavirenz (NNRTI) 600 mg QD (=1 x pro Tag) behandelt wurden, dass der Lopinavir Plasmaspiegel durch Induktion des Cytchrom P 450 Systems um 20% sank. Eine weitere Untersuchung von 21 Patienten mit Einnahme von Kaletra Tablette 400/100 mg BID plus Efavirenz 600 mg QD zeigte ähnliche Ergebnisse (Klein et al. 2006).

#### **4.5.4. Dosierung von LPV/r (Kaletra®)**

Die flüssige LPV/r Form enthält 80 mg Lopinavir und 20 mg Ritonavir pro ml Flüssigkeit (80/20mg pro ml). Eine LPV/r Kapsel enthält 133,3 mg Lopinavir und 33,3 mg Ritonavir (133,3/33,3mg). Empfohlen wird eine Tagesdosis von 800/200mg für alle LPV/r Darreichungsformen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, d.h. 2 x 3 oder 1 x 6 LPV/r Kapseln, bzw. 2 x 5ml oder 1 x 10ml LPV/r Liquid. Die LPV/r (Kaletra®) Tablette ist erhältlich einmal mit 200 mg Lopinavir und 50 mg Ritonavir, (200/50mg gelbe Tablette) sowie 100 mg Lopinavir und 25 mg Ritonavir (100/25 mg hellgelbe Tablette). Empfohlene Tagesdosis ist auch hier 800/200mg, entsprechend 2 x 2 200/50mg oder 1 x 4 200/50mg LPV/r Tabletten.

Um Wirkeinbußen zu vermeiden, sollten die Tabletten nicht zerbrochen oder zerdrückt werden.

Für Kinder und Säuglinge unter 6 Monate, therapienaiv oder intensiv vorbehandelt, gilt gleichermaßen eine LPV/r Dosis von 100/25mg als Tablette und 80/20mg pro ml Suspension als sehr effektiv (Saez-Llorens 2003, Fraaij 2004, Resino 2005, Chadwick 2008). Dosierte wird entweder mit 2 x 300 mg/m<sup>2</sup>/Tag oder nach Körpergewicht, 7-15 kg: 2 x 12 mg LPV und 3 mg RTV/kg, 15-40 kg: 2 x 10/2,5 mg/kg, >40 kg: maximal 2 x 400/100 mg. Die Komedikation mit einem NNRTI erfordert eine um ca. 30 % höhere Dosierung von LPV/r. Eine einmal tägliche Gabe in der geringeren Dosierung von 460/115 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit AZT+3TC zeigte bei Kindern eine erhebliche Variabilität in den LPV-Talspiegeln (van der Lee 2006).

Auch eine Einmalgabe pro Tag ist möglich. Hierbei muß die gesamte Tagesdosis von 800/200 mg LPV/r einmalig eingenommen werden. Bei einer einmal täglichen Einnahme sind die maximalen Plasmaspiegel höher und die minimalen Plasmaspiegel niedriger als bei einer zweimal täglichen Einnahme. Für Doppel-Proteaseinhibitor-Kombinationen sollte die optimale Dosierung mittels wiederholten Plasmaspiegelmessungen eruiert werden.

Die gleichzeitige Gabe von LPV/r (Kaletra®) Tablette (2x täglich 400/100 mg) und Efavirenz=NNRTI (1x täglich 600 mg) wird nicht empfohlen. Da Efavirenz laut Studien, die Lopinavir AUC um 16-25% senkt. Dagegen zeigte eine LPV/r Dosierung von 2x täglich 600/150 mg in Kombination mit Efavirenz eine Erhöhung der Lopinavir AUC um 28-44% und eine Ritonavir AUC von 62-95%. Aufgrund von fehlenden Untersuchungen zur Einnahme von hohen LPV/r Dosen ist dies vorläufig nicht zu empfehlen oder muß zumindest sehr engmaschig kontrolliert werden.

Die Ausscheidung von LPV/r über die Niere ist sehr gering. Bisher gibt es allerdings auch keine Daten über eine LPV/r Einnahme bei niereninsuffizienten Patienten. Wohingegen bei leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung der Lopinavir Spiegel um 30 % steigen kann. Hier sollten regelmäßige Plasmaspiegelmessungen erfolgen. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist LPV/r kontraindiziert. Daher ist Vorsicht geboten bei Hepatitis A oder Hepatitis B infizierten Patienten, da diese häufig Leberwertveränderungen haben.

#### **4.5.5. Nebenwirkungen von LPV/r (Kaletra®)**

Häufige Nebenwirkungen von LPV/r (Kaletra®) sind gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Blähungen, Bauchschmerzen und Kopfschmerzen.

Bei hämophilen Patienten wurde eine Zunahme von Blutungen beschrieben.

Das Gesamtcholesterin wie auch die Triglyceride, steigen häufig unter einer Behandlung mit Kaletra® an. Es müssen regelmäßige laborchemische Kontrollen durchgeführt werden. Insbesondere bei Patienten mit einem kardiovaskulären Risikoprofil muss eine fettsenkende Begleittherapie mit Statinen erfolgen oder sogar eine Therapieumstellung erwogen werden. Diese Hypertriglyceridämie wiederum begünstigt die Entwicklung von Pankreatitiden.

Weiterhin kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage von Diabetikern kommen. Es wurden auch Erstdiagnosen eines Diabetes mellitus unter Kaletra® beobachtet.

Der Einfluss auf die Entstehung eines Lipodystrophiesyndroms wird wie bei allen Proteaseinhibitoren auch bei Kaletra vermutet (Gonzales-Requena et al. 2004; Yazdanpanah et al. 2003; Guest et al. 2004; Gutierrez et al. 2004; Hicks et al. 2004; Lafeuillade et al. 2004; Calista 2005; Vogel und Rockstroh 2005; Fachinformation Kaletra 2006).

#### 4.5.6. Wechselwirkungen von LPV/r (Kaletra®)

Alle Proteaseinhibitoren hemmen in unterschiedlicher Stärke das Isoenzym 3A4, eine Untereinheit von Cytochrom P450. Darunter ist Ritonavir der stärkste Inhibitor und Saquinavir der schwächste. Medikamente die über das P450-System metabolisiert werden können so in ihrer Wirkung erhöht werden. Darüber hinaus induziert LPV/r seine eigene Verstoffwechslung und erhöht die Biotransformation von Medikamenten, die über P450 Enzyme oder Glucuronidierung abgebaut werden, was wiederum zu einer verminderten Wirkung dieser Medikamente führen kann.

**Tabelle 4.: Kontraindikationen und Wechselwirkungen von Kaletra (LPV/r)**

<b>Kontraindizierte Medikamente in Komb. mit Kaletra</b>	Astemizol, Terfenadin, Midazolam, Triazolam, Cisaprid, Pimozid, Amiodaron, Mutterkornalkaloide, Rifampicin und Johanniskraut.
<b>Wechselwirkungen:</b>	
<b>Kontrazeptiva</b>	Orale Kontrazeptiva auf der Basis von Östrogenen können in ihrer Wirkung vermindert sein. Daher sollten alternative Verhütungsmethoden angewendet werden.
<b>Wechselwirkung mit Antikoagulation</b>	Die Marcumarwirkung kann durch Kaletra verändert werden. Eine regelmäßige Kontrolle des INR ist jedoch ausreichend.
<b>Wechselwirkung mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten</b>	Die Kombination von Kaletra mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten können zu einer Konzentrationserhöhung dieser Medikamente führen mit möglichen cardialen Nebenwirkungen. Beispiele hierfür sind Chlorphenamin, Chinidin, Erythromycin, Clarithromycin.
<b>Wechselwirkung mit</b>	Carbamazepin, Phenytoin und Primidon können zu einer

<b>Antikonvulsiva</b>	Erniedrigung der Kaletraspiegel und zu einer Erhöhung der Antikonvulsivaspiegel führen. Alternativen sind Gabapentin, Valproinsäure und Lamotrigin.
<b>Wechselwirkung mit Kalziumantagonisten</b>	In Kombination mit Kaletra kommt es zu höheren Plasmaspiegelkonzentrationen von Dihydropyridon-Kalziumantagonisten wie z.B. Felodipin, Nifedipin und Nicardipin.
<b>Wechselwirkung mit Immunsuppressiva</b>	In Kombination mit Kaletra können Plasmaspiegelerhöhungen von Ciclosporin , Sirolimus und Tacrolimus auftreten. Daher sind regelmäßige Spiegelmessungen erforderlich.
<b>Wechselwirkung mit Antimykotika</b>	In Kombination mit Kaletra kommt es zu Plasmaspiegelerhöhungen von Ketoconazol und Itraconazol. Daher sollte eine Tagesdosis von 200 mg nicht überschritten werden.
<b>Wechselwirkung mit Antibiotika</b>	Die Clarithromycin-Konzentration kann sich erhöhen. Daher sollte bei Nieren- und Leberinsuffizienten Patienten eine Dosisanpassung erfolgen.
<b>Wechselwirkung mit Methadon</b>	Kaletra senkt den Methadonspiegel. Eine Kontrolle der Methadonspiegel wird empfohlen.
<b>Wechselwirkung mit Antacida</b>	Kaletra kombiniert mit Antacida und Protonenpumpenhemmern ist unbedenklich (Klein et al. 2006).
<b>Wechselwirkung mit Phosphodiesterasehemmer</b>	Bei Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil kann es zu erheblichen Plasmaspiegelerhöhungen kommen. Daher sollte Sildenafil maximal 25 mg alle 48 Stunden eingenommen werden. Bei allen anderen sollte mit einer niedrigen Startdosis begonnen werden.
<b>Wechselwirkung mit Statinen</b>	Eine Kombination von Kaletra mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wie Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin führt zu einem erhöhten Myopathierisiko. Wenn nicht vermeidbar, kann alternativ Pravastatin oder Fluvastatin gegeben werden.
<b>Wechselwirkung mit Tuberkulostatika</b>	Rifampicin ist wegen einer relevanten Spiegelerniedrigung von Kaletra und einer erhöhten Lebertoxizität kontraindiziert. Rifabutin kann alternativ bei einer Dosierung von 3x 150 mg/Woche gegeben werden.
<b>Wechselwirkung mit Kortikosteroiden</b>	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und inhalierten oder intranasal eingenommenen Glucocorticoiden wird nicht empfohlen. Der Ritonaviranteil der fixen Kaletrakombination kann zu erhöhten Plasmaspiegel von inhalierten oder intranasal eingenommenen Glucocorticoiden führen. Die Folgen sind systemische

	Nebenwirkungen einschließlich eines Cushing-Syndroms. Wenn nicht möglich, sollte eine Dosisreduktion erfolgen. Zudem ist eine längere Ausschleichphase erforderlich.
<b>Wechselwirkung mit Fluticasonpropionat</b>	Die gleichzeitige Gabe von Kaletra und Fluticasonpropionat wird nicht empfohlen. Eine Kombination mit Kaletra führt zu einem Anstieg der Fluticasonpropionat-Spiegel und zum Absinken der endogenen Kortisolspiegel, die auf die Wirkung von Ritonavir zurückzuführen sind. Bei einer Inhalation sind stärkere Effekte zu erwarten.
<b>Sonstige Wechselwirkungen</b>	Bosentan, Dexamethason, Johanniskraut und Knoblauch Kapseln können zu einer relevanten Erniedrigung des Kaletraspiegels führen. Daher sind Kombinationen nicht empfehlenswert. Falls nicht möglich sind Dosisanpassung und regelmäßige Spiegelmessungen erforderlich.

(Clarke et al. 2002; Jain et al. 2003; Yazdanpanah et al. 2003; Vogel et al. 2004; Vogel und Rockstroh 2005; Sheehan et al 2006; Fachinformation Kaletra 2006).

#### 4.5.7. Aktuelle Medikamente in der Proteaseinhibitor-Therapie

Bis auf Nelfinavir werden alle Proteaseinhibitoren mit einer Ritonavir Boosterung empfohlen (die Boosterung mit Ritonavir wird durch ein "/r" im Anschluss an den Substanznamen kenntlich gemacht). Dies erhöht nicht nur die Wirkspiegel der PIs, sondern auch die Resistenzbarriere erheblich. Geboosterte Proteaseinhibitoren werden deshalb von vielen Ärzten insbesondere bei Patienten mit hoher Viruslast eingesetzt (Hammer 2006, Eron 2006, Malan 2008, Ananworanich 2006, Ortiz 2008). Kreuzresistenzen sind bei den Proteaseinhibitoren relativ ausgeprägt (Condra 1995). Mit Darunavir und Tipranavir gibt es zwei PIs der zweiten Generation, die bei den meisten PI-Resistenzen noch gut wirken

**Ritonavir (Norvir®):** Als alleiniger PI ist Ritonavir aufgrund seiner schlechten Verträglichkeit obsolet. Es wird ausschließlich zum Boostern anderer PI, in einer Baby-Dose von 2x 100 mg, verwendet. Es ist der potenteste Cytochrom P450 Inhibitor. Ritonavir Kapseln müssen gekühlt gelagert werden, was ein sehr großer Nachteil für die Patienten bedeutet. Eine formulierte Tablette, bei dem die Kühlung entfällt, soll in Kürze zugelassen werden.

**Atazanavir (Reyataz®):** Seit 2004 auf dem Markt, der erste PI, der einmal pro Tag gegeben wird. Es ist in seiner Wirkung gleichzusetzen mit LPV/r. Obwohl Studien zeigen, dass es keine großen Unterschiede gibt zwischen geboostert und ungeboostert, wird die geboosterte Form empfohlen. Ungeboostert existieren ungünstige Interaktionen (Absinken der Atazanavir Spiegel) mit NNRTIs, Tenofovir oder PPIs (Protonenpumpenblocker). Vorteile sind, weniger Gastrointestinale Beschwerden, weniger Lipidhöhung, keine Insulinresistenz Bildung, weniger Lipodystrophie. Aufgrund der Boosterung mit Ritonavir werden die meisten dieser Vorteile aufgehoben. Nachteile sind, dass mehr als 50% Bilirubinerhöhungen mit Ikterus und Anstieg der Leberwerte auftreten, was zum Absetzen führt.

**Fosamprenavir (Telzir®):** Ersetzte 2004 seinen Vorgänger Amprenavir, weil es besser löslich ist. In geboosterter Form mit Ritonavir zeigte es eine geringere Wirkung im Vergleich zu LPV/r (Elston 2004) bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil. Auch im Vergleich mit anderen PIs zeigte es keinen wirklichen Vorteil (Gathe 2004, McManus 2004, Eron 2006). Deshalb spielt Fosamprenavir in der HIV-Therapie eine untergeordnete Rolle.

**Indinavir (Crixivan®):** Einer der ältesten PI. Ungeboostert ist die Wirkung vergleichbar mit Saquinavir. Hauptproblem ist die schlechte Verträglichkeit. In 5-25% der Fälle tritt eine Nephrolithiasis auf, spezifisch sind starke Hautprobleme sowie eine asymptomatische Hyperbilirubinämie. Es wird nur geboostert empfohlen, was die Anzahl der Nebenwirkungen noch erweitert. Aufgrund des mäßigen Erfolgs und der hohen Toxizität, spielt Indinavir so gut wie keine Rolle mehr in der HIV-Therapie (Staszewski 1999, Meraviglia 2002, Voigt 2002, Wasmuth 2007).

**Nelfinavir (Viracept®):** Einer der älteren PI. Eine Boosterung verbessert die Spiegel nicht. Die Wirkung zeigte sich im Vergleich mit Efavirenz (NNRTI) oder LPV/r deutlich geringer bei hauptsächlich gastrointestinalen Nebenwirkungen. Aufgrund einer Verunreinigung wurde es 2007 kurz vom Markt genommen. Jetzt ist es zwar wieder erhältlich aber spielt so gut wie keine Rolle mehr in der HIV-Therapie (Robbins 2001, Walmsley 2002).

**Saquinavir (Invirase®500):** Ist die weiterentwickelte, formulierte Tablettenform der ersten zugelassenen PI in Kapselform (Invirase® und Fortovase®). Die Pharmakokinetik ist identisch geblieben, die Anzahl der einzunehmenden Tabletten reduzierte sich auf 6 pro Tag.

Invirase® 500 ist nur in geboosterter Form zu empfehlen. In Studien zeigte sich kein Vorteil gegenüber Atazanavir, Darunavir oder Lopinavir. Aufgrund der höheren Anzahl an einzunehmenden Tabletten wird es weder bevorzugt eingenommen noch verschrieben (Stellbrink 200, Wamsley 2009).

**Tipranavir (Aptivus):** Wurde in Europa 2005 für vorbehandelte Patienten zugelassen, ist nur in geboosterter Form mit Ritonavir zu empfehlen und muss nahrungsabhängig eingenommen werden. Tipranavir zeigt eine gute Wirksamkeit gegen PI-resistente Viren (Larder 2000). Selbst bei den Resistenzmutationen L33I/V/F, V82A/F/L/T und I84V zeigt Tipranavir noch gute Effekte, allerdings mit reduzierter Empfindlichkeit (Baxter 2006). Bei therapie-naiven Patienten, in denen Tipranavir mit Lopinavir verglichen wurde, schnitt es vor allem aufgrund seines Nebenwirkungsprofils schlechter ab (insbesondere Dyslipidämien und Transaminaseerhöhungen) (Cooper 2006). Bei einer Kombination von Tipranavir mit Lopinavir, Saquinavir, Atazanavir und Amprenavir fallen deren Wirkspiegel signifikant ab, so dass eine Doppel-PI-Strategie mit Tipranavir nicht in Frage kommt. Die Spiegel von Abacavir, AZT und Etravirin sinken ebenfalls, so dass diese Kombinationen auch nicht zu empfehlen sind. DDI (NRTI) muss in zweistündigem Abstand eingenommen werden, die Kombination mit Delavirdin (NNRTI) ist kontraindiziert. Tipranavir stellt somit eine wichtige Option für mehrfach vorbehandelte Patienten mit PI-resistenten Viren da. Ein direkter Vergleich zu Darunavir wurde aufgrund unzureichender Patientenrekrutierung abgebrochen.

**Darunavir (Prezista®):** Wurde 2007 in Europa als wichtige Option vor allem bei vorbehandelten Patienten mit Resistenzentwicklung zugelassen. 2008 erfolgte die Zulassung für eine uneingeschränkte HIV-Therapie. Es gibt Studien, die zeigen eine Überlegenheit gegenüber den gängigen geboosterten PIs, auch gegenüber LPV/r. Die PI typischen Nebenwirkungen sind moderater, in seltenen Fällen kann es zu schweren Hautproblemen kommen. Der Wirkspiegel von Darunavir sinkt bei einer Kombination mit Lopinavir, Sildenafil und Östrogenpräparaten. Bei mehr als drei Mutationen, nimmt die Effektivität von Darunavir deutlich ab. Aufgrund der hohen Resistenzbarriere finden aktuell Studien zur Prüfung einer Monotherapie statt (Ortiz 2008, Mills 2009, Madruga 2007, Pozniak 2008).

#### **4.5.8. Resistenzentwicklung von Lopinavir**

In der Erstbehandlung wurden bisher nur in seltenen Fällen Lopinavir Resistenzen beschrieben. In dem Fall waren diese mit folgenden Mutationen assoziiert: V82A, V32I, M46M/I und I47A oder I54V, V82A, L33F und den Polymorphismen M36I, L63P und I93L. Das Ansprechen auf Lopinavir kann beeinträchtigt sein durch stattgefundene Mutationen bei vorbehandelten Patienten mit anderen Proteasehemmern. Folgende Mutationen sind bekannt: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V, L90M. Dabei beeinflusst die Anzahl der vorhandenen Mutationen den Grad der Wirkminderung. Beispielsweise ist die mittlere inhibitorische Konzentration (IC<sub>50</sub>) bei 5 Mutationen um den Faktor 3,7 und bei 8 Mutationen um den Faktor 44 erhöht. Also je höher die Anzahl der Mutationen umso höher ist das Risiko einer verminderten antiretroviralen Wirkung von Lopinavir (Kempf et al. 2001; Bongiovanni et al. 2003; Breilh et al. 2004; Castagna et al. 2004; Gonzalez-Requena et al. 2004b; Hicks et al. 2004; Loutfy et al. 2004; Marcelin et al. 2005; Mo et al. 2005; Fachinformation Kaletra 2006).

#### **Zusammenfassend kann gesagt werden**

LPV/r (Kaletra®) ist weiterhin der einzige Proteasehemmer mit dem Wirkstoff Lopinavir und der Boosterdosis Ritonavir (LPV/r) als festes Kombinationspräparat („two in one“ Präparat). Alle anderen Boosterungen sind Proteaseinhibitoren mit zusätzlicher Einnahme von Ritonavir.

Für LPV/r liegen bisher die umfangreichsten klinischen Erfahrungen vor. Daher hat LPV/r (Kaletra®) in der Entwicklung von Proteasehemmern eine wichtige Sonderstellung. Mit Einführung der LPV/r Tablette reduzierte sich die Anzahl der einzunehmenden Tabletten auf eine Zweimalgabe (2 x 2 200/50mg pro Tag). Im Unterschied zu vorher kann die LPV/r Tablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen und bei Raumtemperatur gelagert werden.

LPV/r (Kaletra®) kann in der Primärtherapie und bei vorbehandelten Patienten eingesetzt werden.

Häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Lipodystrophie und Anstieg der Lipidwerte. Eine Problemgruppe für den Einsatz von LPV/r sind deshalb Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, KHK (Koronare Herzerkrankung) Patienten selbst und Patienten mit erhöhten Blutfetten als Ausgangswert.

Die gleichzeitige Gabe von LPV/r (Kaletra®) und NNRTI s wird nicht empfohlen.

Seit 2009 ist eine Einmalgabe für LPV/r möglich. Dabei wird die gesamte Tagesdosis auf einmal genommen. Es gibt auch Studien, die dadurch eine etwas schwächere Wirkung belegen (Ortiz 2008, Flexner 2010).

Lopinavir ist ein sehr potenter antiviraler Proteasehemmer, der in geboosterter Form eine hohe Resistenzbarriere hat (für ein Therapieversagen sind mindestens 6-8 PI Resistenzen nötig). Deshalb kommt LPV/r sogar als Monotherapie in Frage.

Lopinavir ist aktuell noch der weltweit meistverschriebene Proteaseinhibitor. Der Grund dafür ist wahrscheinlich die feste Kombination mit Ritonavir wodurch eine zusätzliche Kühlung wegen Ritonavir entfällt. Wenn die Neuentwicklung von Ritonavir Tabletten, die keine Kühlung erforderlich machen, zugelassen sind, fällt dieser Vorteil weg.

#### 4.6. Melt Extrusions Technologie (MELTREX)

Dr. Jörg Rosenberg wurde 2006 durch die Auszeichnung „Outstanding Researcher Award“ für seine wissenschaftliche Arbeit in Zusammenhang mit der Entwicklung innovativer Technologien geehrt. Rosenbergs Arbeit ermöglichte die Weiterentwicklung von Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) von der **„lipophilen Kapsel- in die hydrophile Tablettenform“** durch Anwendung des Melt Extrusion Verfahrens. Das Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) ist ein schlecht lösliches und schlecht permeables Medikament aus der Gruppe der Proteaseinhibitoren. Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften zeigt sie unter nüchternen Bedingungen eine sehr schlechte Bioverfügbarkeit (< 5%) und verbessert sich radikal unter kombinierter Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit.

Mit der MELTREX Technologie wird im Unterschied zu konventionellen Tablettiertechniken, der Arzneimittel-Wirkstoff hier zusammen mit einem geeigneten hydrophilen Polymer und zusätzlichen Hilfsstoffen, einer Schmelzextrusion (Melt Extrusion) unterzogen. Das Medikament selbst verharrt in seiner molekular gelösten Form, während das „Medikament umgebende Polymer“ hart wird und eine sogenannte „feste Lösung“ bildet. Dadurch wird aus einer **„schwerlöslichen/lipophilen“** Substanz eine **„gut lösliche/hydrophile“** Substanz. Dies führt zu einer signifikanten Verbesserung der Bioverfügbarkeit von schlecht löslichen Substanzen (Abbott Laboratories Limited 2006, Fachinformation Kaletra).

Durch dieses Formulierungs-Verfahren wird die Anzahl der einzunehmenden Tabletten im Vergleich zur Kapsel reduziert. Darüber hinaus müssen die LPV/r Tabletten nicht gekühlt werden und können nahrungsunabhängig eingenommen werden.

#### **4.7. Ziel dieser Untersuchung**

Ziel dieser Untersuchung ist es zu zeigen, dass die LVR/r (Kaletra®) Tablette im Vergleich zur LPV/r (Kaletra®) Kapsel bei gleichbleibender antiretroviraler Wirksamkeit, weniger intestinale Beschwerden verursacht, anwendungsfreundlicher ist und dadurch insgesamt als lebensqualitätsverbessernder eingestuft wird und somit die Darreichungsform als Tablette, in einer HAART von HIV-Patienten bevorzugt wird.

## **5. Material und Methoden**

### **5.1. Untersuchungsdesign**

Es handelt sich um eine prospektive, nicht-randomisierte Studie im Rahmen einer Medikamentenanwendungsbeobachtung. Die Untersuchung basiert auf zwei Fragebögen, die von allen Patienten jeweils zu Beginn und am Ende der Untersuchung auszufüllen waren. Der Fragebogen wurde in Absprache mit den behandelnden Ärzten an die Besonderheiten der Untersuchung angepasst. Zu beiden Befragungszeitpunkten erfolgte zudem eine Bestimmung der CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast. Ziel war es durch die Erhebung, die Wirksamkeit, Verträglichkeit, Lebensqualität sowie verschiedene Gemütszustände unter der LPV/r (Kaletra®) Kapsel im Vergleich zur LPV/r Tablette festzustellen. Die Patienten wurden um die Angabe einer subjektiven Präferenz gegenüber beiden Darreichungsformen (Kapsel oder Tablette) befragt. Zur Auswertung kamen statistische Standardverfahren zur Anwendung.

### **5.2. Untersuchungsablauf und Untersuchungszeitraum**

Bei allen Patienten wurde am Tag der Umstellung auf die LPV/r Tablette bei sonst gleichbleibender Behandlung, ein Baseline Fragebogen ausgefüllt. Zweiunddreißig (32) Wochen nach der Umstellung von LPV/r Kapsel auf LPV/r Tablette erfolgte das Ausfüllen eines Follow-up Fragebogens, welcher bis auf die zusätzliche Frage nach der bevorzugten Therapie (Kapsel vs. Tablette) identisch konzipiert war. Zu beiden Zeitpunkten wurden auch Viruslast und CD4-Zellzahl bestimmt. Die Anwendungsbeobachtung wurde in einem Zeitraum von Mai 2006 bis März 2007 durchgeführt.

### **5.3. Untersuchungsparameter**

#### **5.3.1. Antiretrovirale Wirksamkeit im Vergleich zwischen LPV/r (Kaletra®) Kapsel vs. LPV/r (Kaletra®) Tablette anhand von Bestimmung der CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast**

Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, mussten mindestens 16 Wochen oder länger eine Therapie (Baseline) von 2 x 3 a 133,3mg/33,3 mg LPV/r pro Tag als Kapsel

eingegenommen haben. Anschließend wurde am Tag 0 (T<sub>0</sub>) von LPV/r Kapsel auf LPV/r Tablette umgestellt. Alle Patienten erhielten als Follow-up-Therapie 2 x 2 a 200/50 mg LPV/r pro Tag als Tablette. Somit wurde in beiden Darreichungsformen eine Tagesdosis von 800/200 mg LPV/r erreicht. Bis auf diese Umstellung wurden alle weiteren Medikamente beibehalten. Die überwiegende Mehrzahl erhielt zusätzlich eine Kombination mit einem oder mehreren Medikamenten aus der Gruppe der Nukleosidanaloga (NRT), der Nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptasehemmer (NNRTI) oder als Double-Proteasehemmer-Therapie aus der Gruppe der Proteasehemmer (PI). Medikamente, wie z.B. die Prophylaxe gegen opportunistische Erkrankungen oder gegen andere Nebenwirkungsassoziierte Erkrankungen, wie z.B. Durchfall oder Übelkeit, konnten bedarfsweise eingenommen werden. Die HIV-Viruslast wurde mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) ermittelt. Die untere Nachweisgrenze der Methode betrug 200 Kopien/ml. Der Immunstatus umfasste die Bestimmung der absoluten und relativen Zahl der CD4-positiven T-Lymphozyten und CD8-positiven T-Lymphozyten sowie der CD4/CD8 Ratio. In die Auswertung wurde nur die CD4-Zellzahl einbezogen.

### **5.3.2. Vergleich von Verträglichkeit, Lebensqualität, Gemütszustände und Therapiepräferenz unter LPV/r (Kaletra®) Kapsel vs. LPV/r (Kaletra®) Tablette anhand von Baseline- und Follow-up Fragebogen**

Anhand von zwei Fragebögen (Baseline- und Follow-up-Fragebogen) mit jeweils 3 Fragen plus einer zusätzlichen Frage im Follow-up Fragebogen bezüglich der Therapiepräferenz, wurde die Verträglichkeit, die Lebensqualität, acht verschiedene Gemütszustände und die Medikamenten-Präferenz im Vergleich LPV/r Kapsel vs. Tablette ermittelt. Dazu wurden die Fragen (Items) mit unterschiedlich kodierten Skalen versehen (z.B.: 1=sehr schlecht..., 5=sehr gut oder 1=nie...,6=immer).

### **5.4. Patientenkollektiv**

Zwischen Mai 2006 und März 2007, nahmen 282 HIV-infizierte Patienten, entweder aus der Infektionsambulanz der Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik in Frankfurt am Main oder aus einer HIV-Schwerpunktpraxis ebenfalls in Frankfurt am Main, an der Untersuchung teil. Für 44 Patienten sind nur Daten zum Zeitpunkt T<sub>0</sub> erhoben worden. Diese Patienten

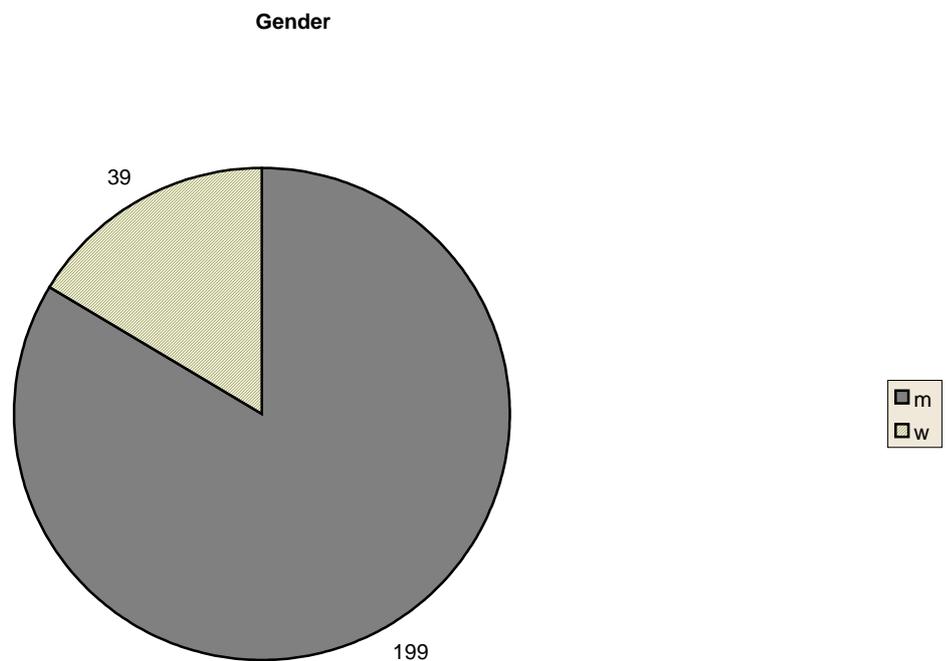
wurden aufgrund einer Nichtübereinstimmung mit den Einschluss-/Ausschlusskriterien in die Auswertung nicht mit einbezogen. Der Datensatz wurde entsprechend vor Auswertung bereinigt. Die Stichprobe reduzierte sich somit auf 238 HIV-infizierte Patienten.

### 5.4.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien

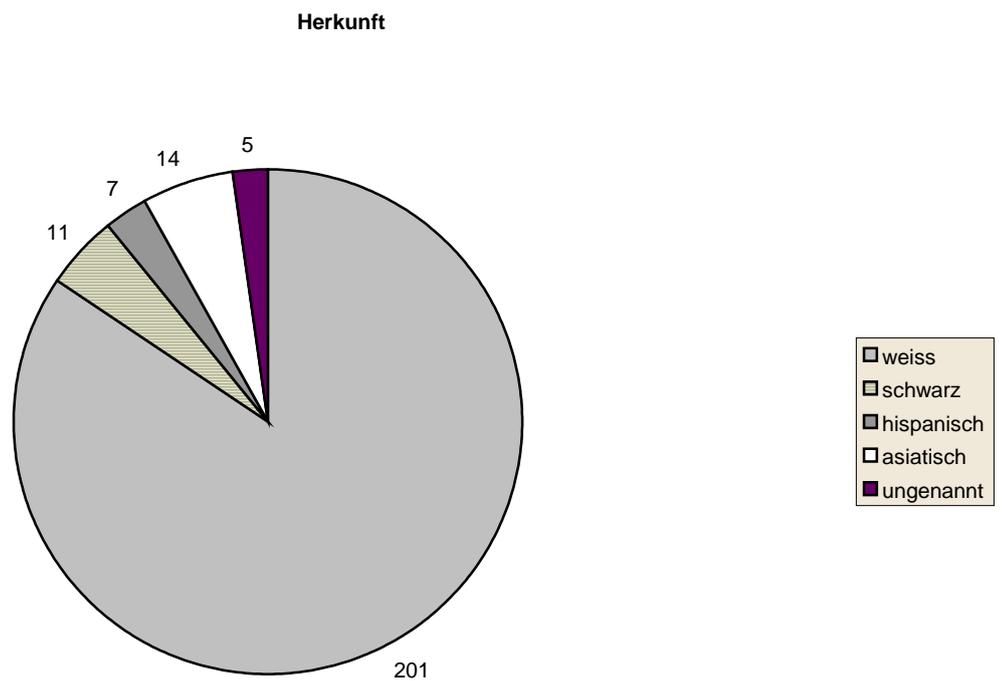
**Tabelle 5:** Einschluss- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Zustimmung zur Teilnahme an der Studie	Therapie-naive Patienten
Gesicherte HIV-Infektion	Therapieabbrecher
Alter 18 Jahre bis 70 Jahre	Mangelnde Compliance
Vorthherapie mit Kaletra (LPV/r) Kapsel für mind. 16 Wochen oder unbegrenzt länger	Behandlung wegen schweren Erkrankungen
	Schwangerschaft/Stillen

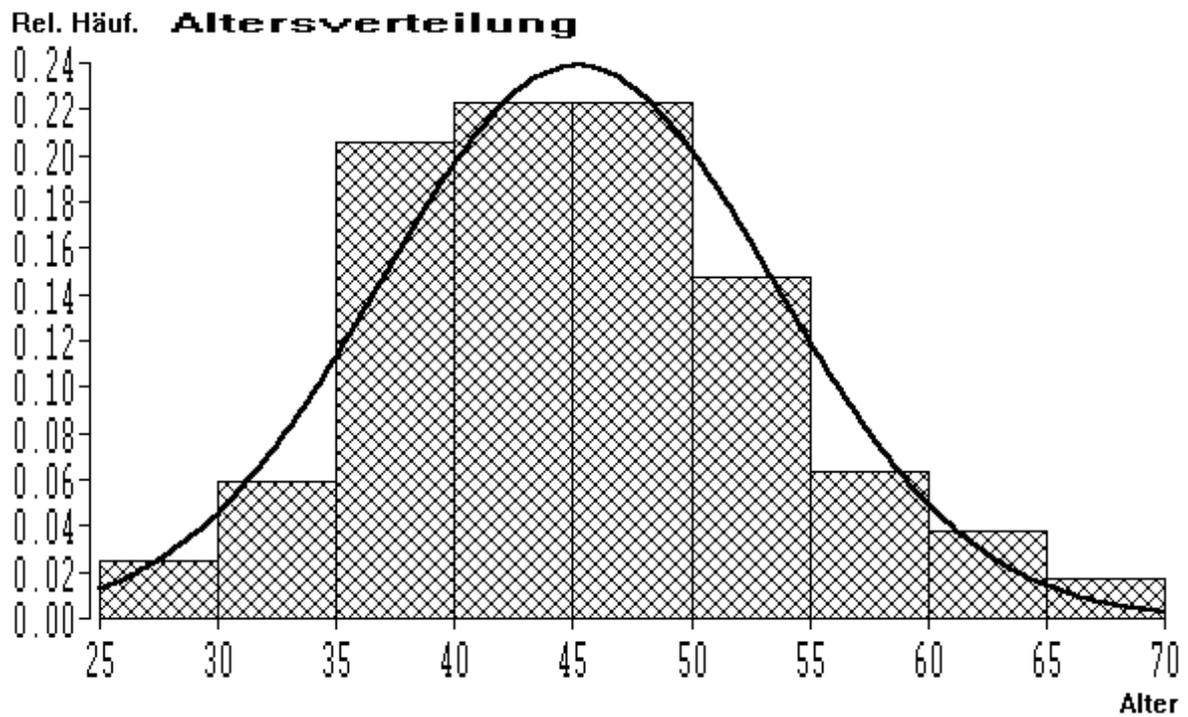
**Abbildung 1:** Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs



**Abbildung 2: Herkunft des Patientenkollektivs**



**Abbildung 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs**



## 5.5. Methode zur Datenauswertung

Die deskriptive Datenauswertung der CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast für beide Messzeitpunkte (Baseline/Follow-up) erfolgte durch Berechnung von Mittelwerten (M), Median (Med), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) sowie der Gesamtanzahl der Fälle (n) mit Excel Kalkulationstabellen. Zur Vermeidung von Stichprobenfehler durch Streuung (sog. Ausreißer), wurden die CD4 und HIV-Viruslast Daten logarithmiert. Der Prä/Post (Baseline/Follow-up) Vergleich der gebundenen (abhängige Stichprobe), kontinuierlichen (Skalenniveau) Daten von CD4-Zellzahl und Viruslast erfolgte durch die Anwendung eines parametrischen t-Test-Verfahrens (Signifikanztest) mit Ermittlung der jeweiligen t- und p-Werte. Ferner wurde zur statistischen Validierung der Ergebnisse des t-Tests, ein nichtparametrischer Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test durchgeführt mit Ermittlung von entsprechenden z- und p-Werten. Die grafische Prä/Post Darstellung der CD4 und Viruslast Daten erfolgte durch ein Boxplot-Diagramm.

Der Prä/Post (Baseline/Follow-up) Vergleich und ihre grafische Darstellung der gebundenen-kategorisierten (kodierte Skalen) Daten aus den Fragebögen (Baseline/Follow-up), hinsichtlich Verträglichkeit, Lebensqualität und unterschiedliche Gemütszustände erfolgte ebenfalls anhand eines Boxplot-Diagramms. Hierfür wurden aus den numerisch codierten Skalen der einzelnen Fragen (Items) Mittelwerte erstellt und diese miteinander verglichen. Um signifikante Differenzen im Antwortverhalten zu erkennen wurde ein parametrischer t-Test durchgeführt und anschließend durch einen Wilcoxon-Test validiert.

Für alle Fragen, einschließlich der letzten Frage des Follow-up-Fragebogens bezüglich der Therapie-Präferenz, wurden zusätzlich die relativen Häufigkeiten berechnet und ihre entsprechenden Prozentwerte. Die so gewonnenen Daten wurden mittels Balkendiagramme dargestellt.

## 6. Ergebnisse

### 6.1. Vergleich von CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast zwischen Baseline und Follow-up (LPV/r Kapsel vs. LPV/r Tablette)

Tabelle 6 stellt die wichtigsten deskriptiven Statistiken der zum Baseline/Follow-up-Vergleich benötigten Variablen von CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast dar. Dargestellt sind Mittelwert (M), Median (Med), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) sowie die Anzahl vollständiger Beobachtungen (n).

**Tabelle 6:** Deskriptive Statistiken der relevanten CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast zu Baseline und Follow-up

Variable	M	Med	SD	Min	Max	n
CD4 Baseline	455,87	426,50	235,77	52,00	1495,00	238
CD4 Follow-up	479,07	436,00	252,78	48,00	1581,00	229
Log. CD4 Baseline*	2,60	2,63	0,25	1,72	3,17	238
Log. CD4 Follow-up*	2,61	2,64	0,26	1,69	3,20	229
HIV-Viruslast Baseline	15226,81	0,00	138287,81	0,00	2030824,00	236
HIV-Viruslast Follow-up	16769,75	0,00	116065,43	0,00	1376829,00	228
Log. Viruslast Baseline*	1,00	0,00	1,39	0,00	6,31	236
Log. Viruslast Follow-up*	0,90	0,00	1,43	0,00	6,14	228

\* Erfolgte Logarithmierung:  $\text{Log}(1+X)$ , da  $\text{Log}(0)=\text{Inf}$ , undefiniert

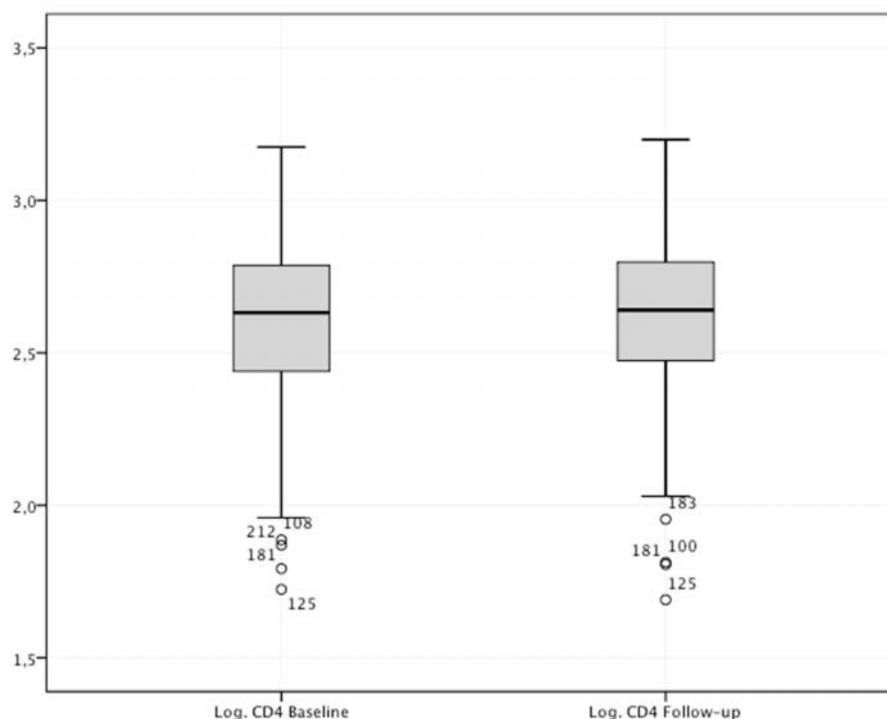
Zum Vergleich der Baseline und Follow-up Messungen von CD4-Zellzahl (CD4) und HIV-Viruslast (HIV-VL) am Patientenkollektiv wird sowohl ein parametrischer t-Test für gepaarte Stichproben als auch ein nichtparametrischer Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test durchgeführt. Letzterer dient der statistischen Validierung des Ergebnisses des t-Tests, der u.U. im Falle von kleinen Stichproben und problematischen empirischen Verteilungen eine niedrige Power aufweist. Um diesem Problem entgegenzuwirken wurden sowohl die Messungen für CD4-Zellzahl als auch solche für HIV-VL für beide Messzeitpunkte logarithmiert. Tabelle 7 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen für Log. CD4 und Log. HIV-VL sowohl zu Baseline- als auch zu Follow-up Messzeitpunkt.

**Tabelle 7:** Vergleich von CD4-Zellzahl und HIV-VL zwischen Baseline und Follow-up Messungen

Zeitpunkt	Baseline	Follow-up	t-Test	Wilcoxon-Test
-----------	----------	-----------	--------	---------------

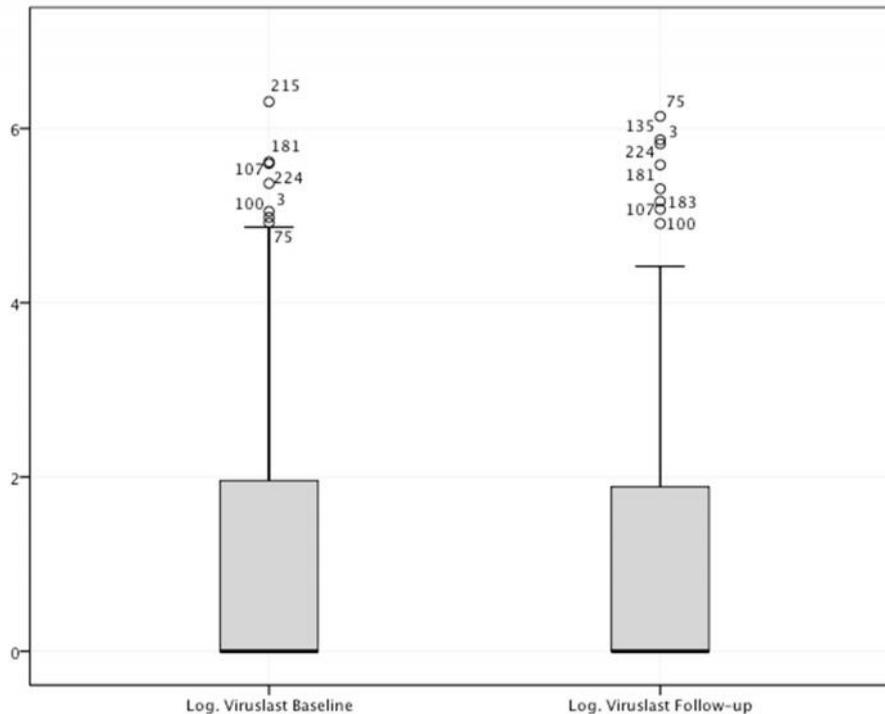
Vergleich	M	SD	M	SD	t	p	z	p
Log. CD4	2,60	0,25	2,61	0,26	2,344	0,020	2,882	0,004
Log. HIV-VL	1,00	1,39	0,90	1,43	1,546	0,123	2,261	0,024

Auf Basis des parametrischen t-Tests zeigt sich ein signifikanter Anstieg der logarithmierten CD4-Zellzahl zwischen Baseline (M = 2,60; SD = 0,25) und Follow-up (M = 2,61; SD = 0,26),  $t(228) = 2,344$ ;  $p = 0,020$ . Dieses Ergebnis wird durch den Wilcoxon-Test bestätigt ( $z = 2,882$ ;  $p = 0,004$ ). Abbildung 4 zeigt die Verteilungen der CD4-Messwerte zu beiden Messzeitpunkten in einem Boxplot.



**Abbildung 4:** Boxplot der logarithmierten CD4-Werte zu Baseline und Follow-up. Es lässt sich ein marginaler Anstieg zwischen Baseline und Follow-up beobachten.

Für die logarithmierte HIV-Viruslast lässt sich für den Wilcoxon-Test eine signifikante Abnahme zwischen Baseline (M = 1,00; SD = 1,39) und Follow-up Zeitpunkt (M = 0,90; SD = 1,43) beobachten,  $z = 2,261$ ;  $p = 0,024$ . Der t-Test hingegen liefert eine insignifikante Testentscheidung hinsichtlich einer Veränderung zwischen den beiden Messzeitpunkten,  $t(225) = 1,546$ ;  $p = 0,123$ . Im vorliegenden Falle kann aus statistischer Sicht das Ergebnis des Wilcoxon-Tests berücksichtigt werden, da auch die logarithmierten Werte eine sehr hohe Volatilität aufweisen und Ausreißer enthalten (in Abbildung dargestellt).



**Abbildung 5:** Boxplot der logarithmierten HIV-VL-Werte zu Baseline und Follow-up.

Zusammenfassend kann von einem signifikanten Anstieg der CD4-Zellzahl und einem signifikanten Rückgang der HIV-Viruslast ausgegangen werden. Wobei im Falle der HIV-Viruslast, die große Streuung in den Daten bei der Interpretation der Resultate berücksichtigt wurden.

## 6.2. Vergleich von Verträglichkeit, Lebensqualität und Gemütszuständen zwischen Baseline und Follow-up

Von weiterem Interesse war die Veränderung der Lebensqualität der Patienten nach Umstellung von LPV/r (Kaletra®) Kapseln auf LPV/r (Kaletra®) Tabletten. Zu diesem Zwecke wurden diverse Komplexe (Items) hinsichtlich Lebensqualität, vor und nach Umstellung der Therapie erhoben. Die Codierung der Items erfolgte für die allg. Lebensqualität auf einer 5er-Likert Skala (1 = sehr schlecht, ... , 5 = sehr gut). Die erfassten Gemütszustände wurden auf einer Skala von 1-6 codiert (1 = nie, ... , 6 = Immer). Fragen zum Stuhlgang der Patienten sind auf einer Skala von 1-6 codiert worden (1 = keinen, ..., 6 = mehr als 10mal). Die Frage bzgl. Medikamenteneinnahme gegen Durchfall ist auf einer Skala von 1-4 codiert (1 = nie, fast nie, ..., 4 = sehr oft, immer). Durch die numerische Codierung der Variablen war es möglich Mittelwertvergleiche zwischen Baseline und Follow-up durchzuführen.

Tabelle 8 zeigt die wichtigsten deskriptiven Statistiken aller abgefragten Items zu beiden Messzeitpunkten.

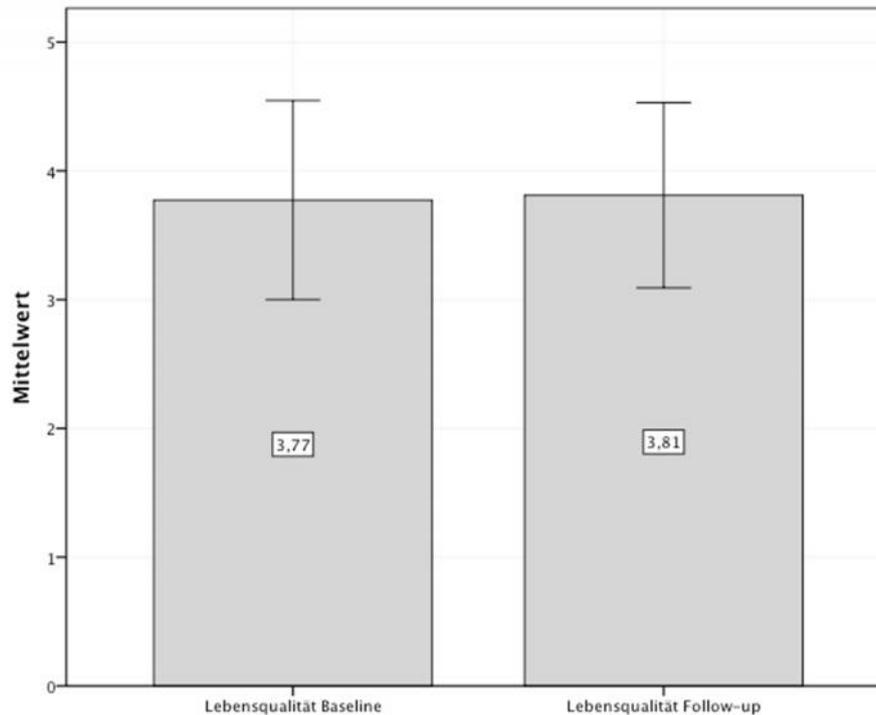
**Tabelle 8:** Deskriptive Statistiken der abgefragten Items zur Lebensqualität

<b>Frage</b>	<b>M</b>	<b>Med</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>n</b>
<i>Zeitpunkt: Baseline</i>						
Lebensqualität Baseline	3,77	4,00	0,77	2	5	238
Waren Sie voller Schwung (Baseline)?	4,11	4,00	1,16	1	6	238
Fühlten Sie sich erschöpft (Baseline)?	2,83	3,00	1,03	1	6	238
Fühlten Sie sich müde (Baseline)?	2,91	3,00	1,09	1	6	238
Hatten Sie genug Energie (Baseline)?	4,42	5,00	1,17	1	6	238
Fühlten Sie sich belastet (Baseline)?	2,68	2,00	1,22	1	6	238
Waren Sie entmutigt (Baseline)?	2,01	2,00	1,03	1	6	238
Fühlten Sie sich verzweifelt (Baseline)?	1,68	1,00	0,97	1	6	238
Hatten Sie Angst (Baseline)?	1,82	2,00	1,02	1	6	238
Wie häufig hatten Sie weichen Stuhlgang (Baseline)?	1,95	2,00	1,06	1	5	238
Wie häufig hatten Sie Durchfall (Baseline)?	1,58	1,00	0,92	1	5	238
Wie oft nahmen Sie Medikam. geg Durchfall (Baseline)?	1,36	1,00	0,79	1	4	238
<i>Zeitpunkt: Follow-up</i>						
Lebensqualität Follow-up	3,81	4,00	0,72	2	5	238
Waren Sie voller Schwung (Follow-up)?	4,13	5,00	1,15	1	6	238
Fühlten Sie sich erschöpft (Follow-up)?	2,83	3,00	1,02	1	6	238
Fühlten Sie sich müde (Follow-up)?	2,92	3,00	0,99	1	6	238
Hatten Sie genug Energie (Follow-up)?	4,35	5,00	1,10	1	6	238
Fühlten Sie sich belastet (Follow-up)?	2,59	2,50	1,12	1	6	238
Waren Sie entmutigt (Follow-up)?	2,01	2,00	1,09	1	6	238
Fühlten Sie sich verzweifelt (Follow-up)?	1,69	1,00	0,97	1	6	238
Hatten Sie Angst (Follow-up)?	1,76	2,00	0,90	1	6	238
Wie häufig hatten Sie weichen Stuhlgang (Follow-up)?	1,70	1,00	0,87	1	4	238
Wie häufig hatten Sie Durchfall (Follow-up)?	1,39	1,00	0,76	1	5	238
Wie oft nahmen Sie Medikam. geg Durchfall (Follow-up)?	1,24	1,00	0,64	1	4	238

### 6.2.1. Vergleich der Lebensqualität (Frage 1) zwischen Baseline und Follow-up

Um etwaige Änderungen im Antwortverhalten der Patienten zu identifizieren wurde wiederum ein parametrischer t-Test für gepaarte Stichproben angewendet um signifikante Differenzen im Antwortverhalten zu erkennen. Zusätzlich dazu wurde das Ergebnis mit einem

nichtparametrischen Wilcoxon-Test validiert. Es zeigten sich zwischen Baseline (M = 3,77; SD = 0,77) und Follow-up (M = 3,81; SD = 0,72) keine signifikanten Veränderungen im Antwortverhalten,  $t(237) = 0,913$ ;  $p = 0,362$ . Der Wilcoxon-Test bestätigt dieses Ergebnis,  $z = 0,859$ ;  $p = 0,390$ . Der zu beobachtende, durchschnittliche Anstieg der Lebensqualität kann also als rein deskriptiv betrachtet werden. Abbildung 6 stellt das Antwortverhalten hinsichtlich der allg. Lebensqualität grafisch dar.



**Abbildung 6:** Vergleich der allg. Lebensqualität zwischen Baseline und Follow-up (Fehlerbalken = 1 SD).

### 6.2.2. Vergleich der Gemütszustände (Frage 2) zwischen Baseline und Follow-up

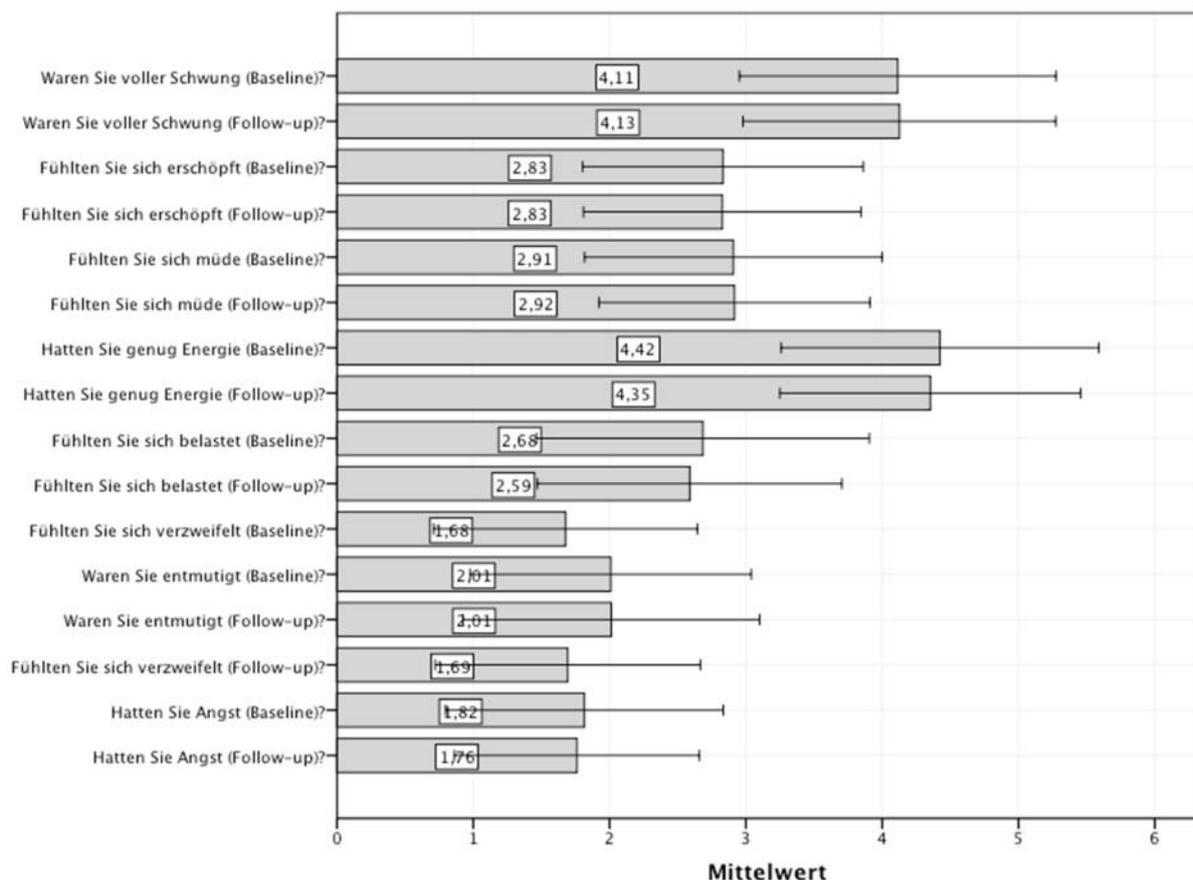
Auch die abgefragten Gemütszustände werden an dieser Stelle im Hinblick auf signifikante Differenzen im Antwortverhalten hin zwischen Baseline und Follow-up untersucht.

**Tabelle 9:** Ergebnisse des Vergleichs zwischen Baseline und Follow-up bzgl. Gemütszustände

Zeitpunkt	Baseline		Follow-up		t-Test		Wilcoxon-Test	
	M	SD	M	SD	t	p	z	p
Waren Sie voller Schwung?	4,11	1,16	4,13	1,15	-0,212	0,832	-0,506	0,613
Fühlten Sie sich erschöpft?	2,83	1,03	2,83	1,02	0,085	0,933	-0,099	0,922
Fühlten Sie sich müde?	2,91	1,09	2,92	0,99	-0,162	0,872	-0,275	0,783

Hatten Sie genug Energie?	4,42	1,17	4,35	1,10	1,334	0,184	-1,312	0,190
Fühlten Sie sich belastet?	2,68	1,22	2,59	1,12	1,934	0,054	-2,004	0,045
Waren Sie entmutigt?	2,01	1,03	2,01	1,09	-0,091	0,928	-0,104	0,917
Fühlten Sie sich verzweifelt?	1,68	0,97	1,69	0,97	-0,412	0,681	-0,066	0,947
Hatten Sie Angst?	1,82	1,02	1,76	0,90	1,137	0,257	-0,948	0,343

Von allen untersuchten Gemütszuständen zeigt sich lediglich bei „Fühlten Sie sich belastet“ eine signifikante Veränderung zwischen Baseline (M = 2,68; SD = 1,22) und Follow-up (M = 2,59; SD = 1,12),  $t(237) = 1,934$ ;  $p = 0,054$ ;  $z = -2,004$ ;  $p = 0,045$ . Auch hier fällt die Testentscheidung hinsichtlich einer statistisch bedeutsamen Veränderung lediglich für den Wilcoxon-Test signifikant aus. Alle anderen Gemütszustände weisen keine signifikanten Veränderungen auf. Die Mittelwerte und Standardabweichungen aller untersuchten Fragen finden sich in Abbildung 7.



**Abbildung 7:** Mittelwerte Baseline/Follow-up Vergleich der abgefragten Gemütszustände (Fehlerbalken=1 SD).

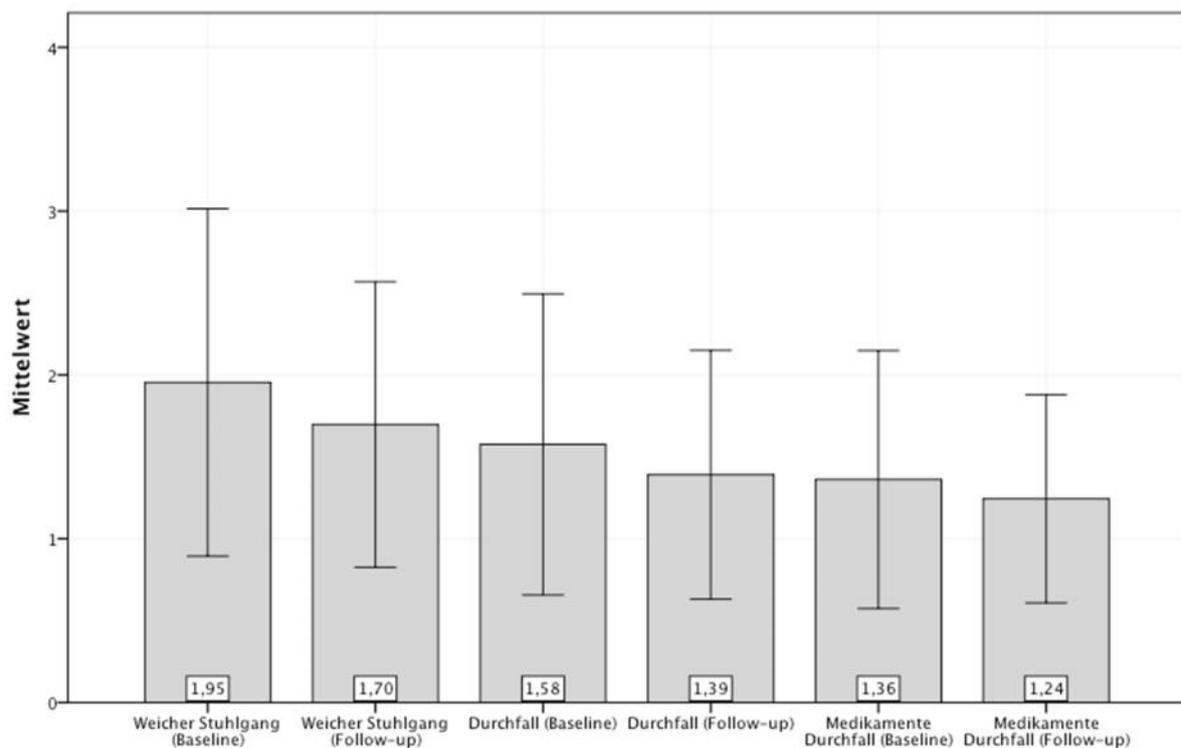
### 6.2.3. Vergleich gastrointestinaler Beschwerden (Frage 3) zw. Baseline und Follow-up

In Frage 3 des Fragebogens wurden etwaige Probleme mit dem Stuhlgang zwischen Baseline und Follow-up untersucht. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der durchgeführten Vergleiche zwischen den beiden Messzeitpunkten.

**Tabelle 10:** Ergebnisse des Vergleichs zwischen Baseline und Follow-up bzgl. Probleme beim Stuhlgang

Zeitpunkt Vergleich	Baseline		Follow-up		t-Test		Wilcoxon-Test	
	M	SD	M	SD	t	p	z	p
Weicher Stuhlgang	1,95	1,06	1,70	0,87	5,437	0,000	-5,144	0,000
Durchfall	1,58	0,92	1,39	0,76	4,308	0,000	-4,122	0,000
Medikamente gegen Durchfall	1,36	0,79	1,24	0,64	3,323	0,001	-3,169	0,002

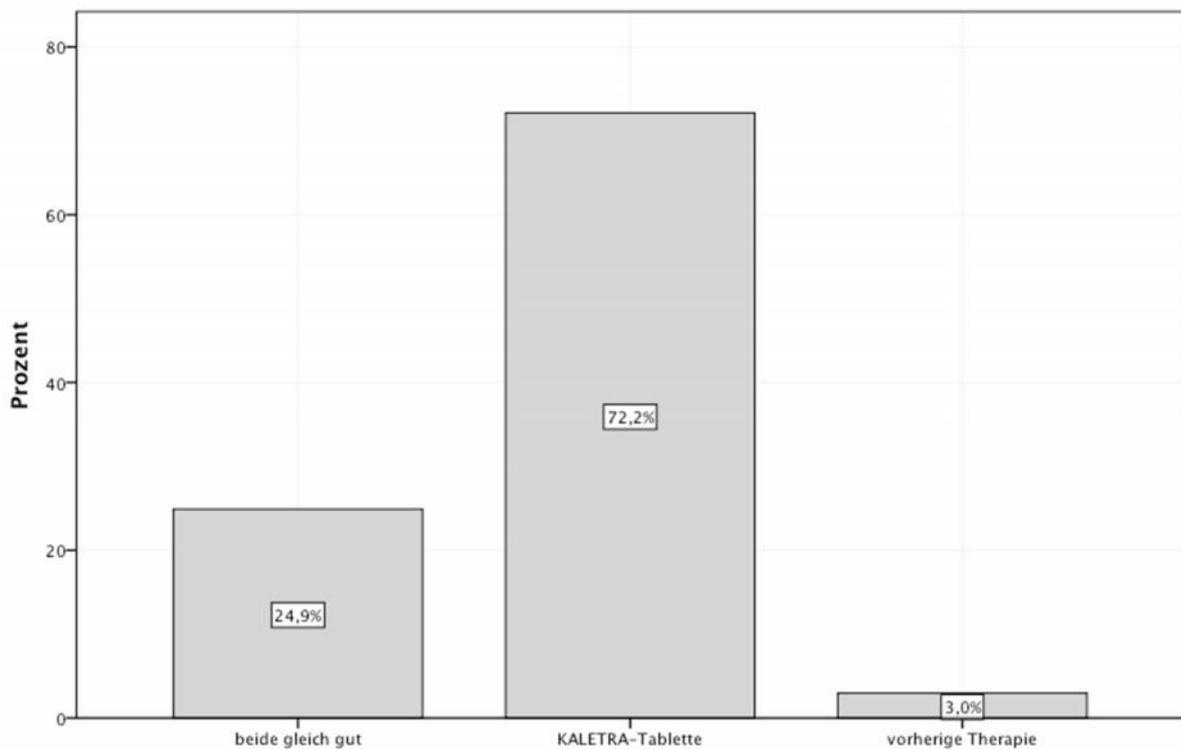
Hinsichtlich „weichem Stuhlgang“ stellte sich, basierend auf den Einschätzungen der Patienten, eine signifikante Verbesserung zwischen Baseline (M = 1,95; SD = 1,06) und Follow-up (M = 1,70; SD = 0,87) ein,  $t(237) = 5,437$ ;  $p = 0,000$ ,  $z = -5,144$ ;  $p = 0,000$ . Gleiches gilt auch für Durchfall-Beschwerden zwischen Baseline (M = 1,58; SD = 0,92) und Follow-up (1,39; SD = 0,76),  $t(237) = 4,308$ ;  $p = 0,000$ ;  $z = -4,122$ ;  $p = 0,000$ . Des Weiteren gaben die Patienten an, signifikant weniger oft Medikamente gegen Durchfallbeschwerden einnehmen zu müssen,  $t(237) = 3,323$ ;  $p = 0,001$ ;  $z = -3,169$ ;  $p = 0,002$ . Abbildung 8 zeigt die Mittelwerte der abgefragten Beschwerden zu Baseline und Follow-up an.



**Abbildung 8:** Mittelwerte Baseline/Follow-up der untersuchten Stuhlgang-Beschwerden.

#### 6.2.4. Therapie-Präferenz der Patienten

In der letzten Frage des Fragebogens (Frage 4) zum Follow-up Zeitpunkt wurden die Patienten hinsichtlich Ihrer Therapie-Präferenz befragt. Dabei gaben 2,9% (n=59) der Befragten an, die vorherige Therapie (=LPV/r Kapsel) zu präferieren, 24,8% (n=59) schätzten beide Therapieformen gleich gut an und 71,8% (n=171) der Patienten präferieren eine Therapie mit LP/r Tabletten (Kaletra®) gegenüber der vorherigen Therapie.



**Abbildung 9:** Relative Häufigkeiten der Therapie-Präferenzen der untersuchten Patienten.

### 6.3. Relative Häufigkeiten der Verträglichkeit, Lebensqualität, Gemütszustände unter LPV/r Tablette vs. Kapsel und der antiretroviralen Kombinationspräparate

Abbildung 10:

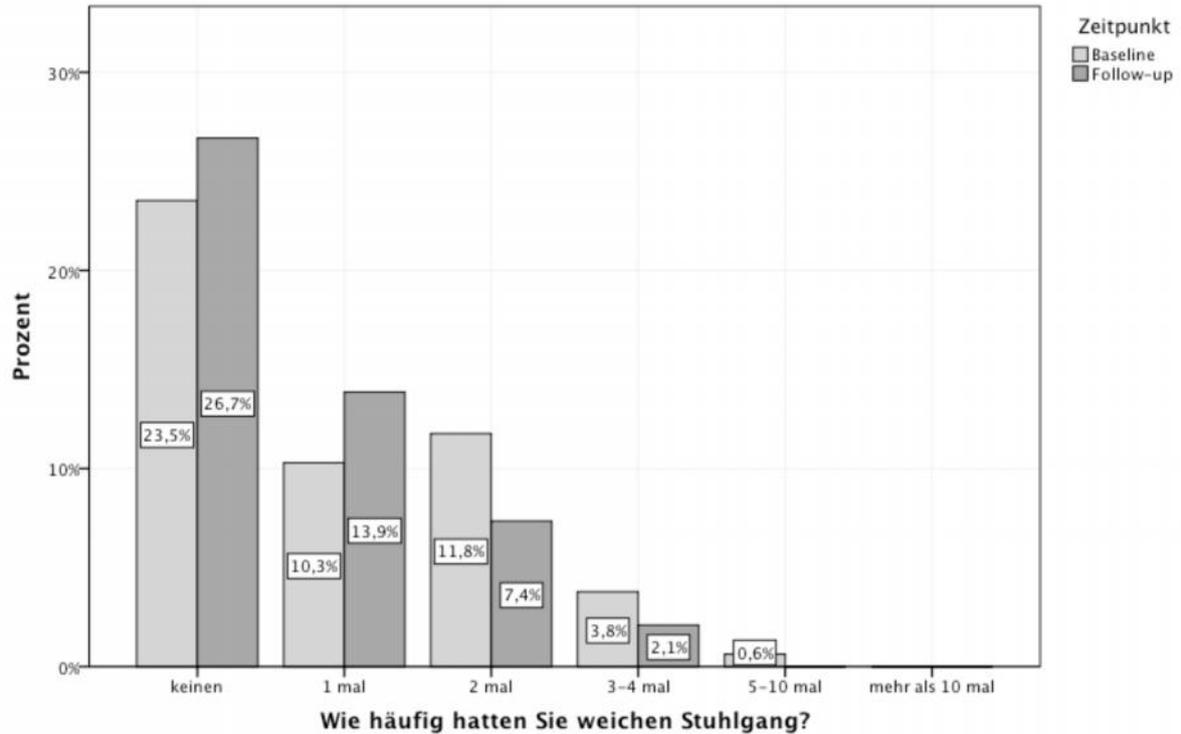


Abbildung 11:

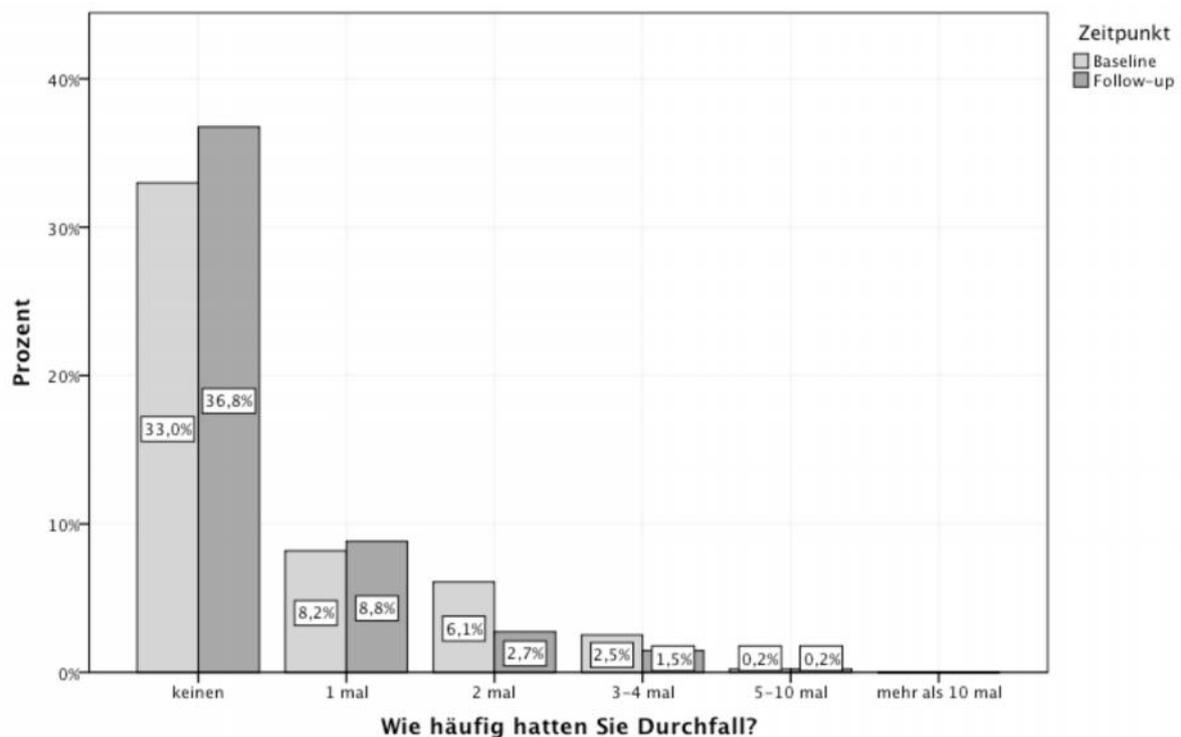


Abbildung 12:

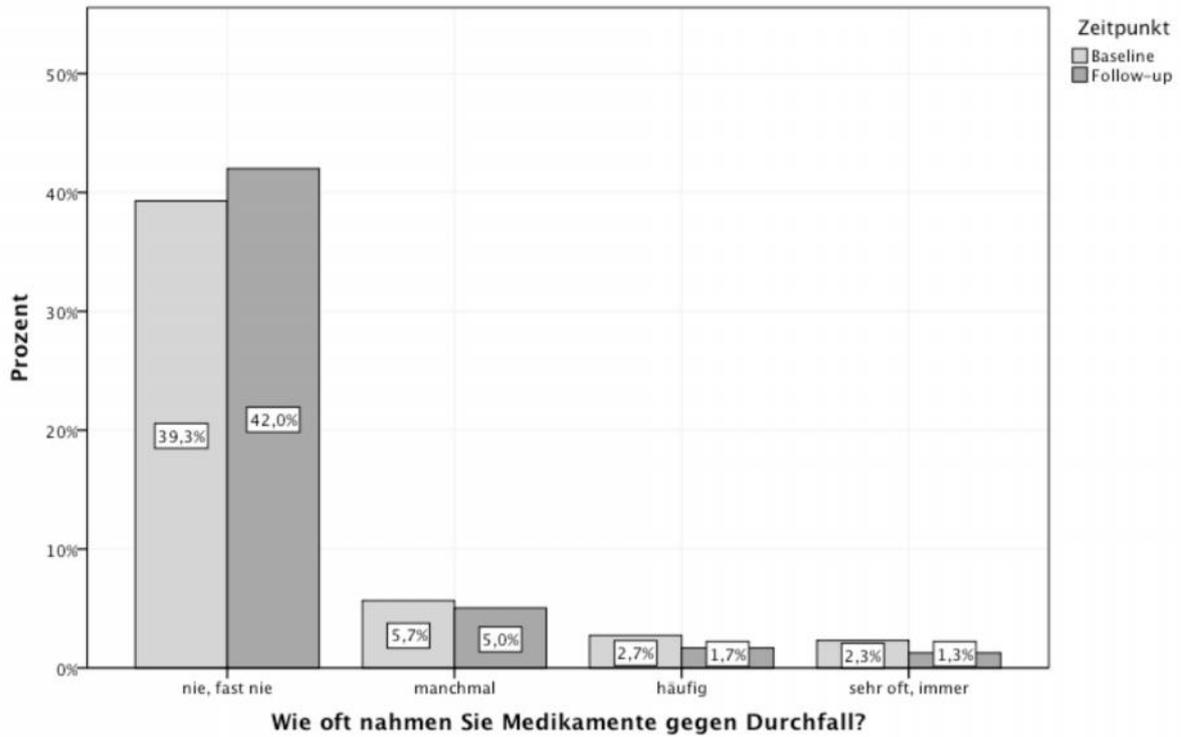


Abbildung 13:

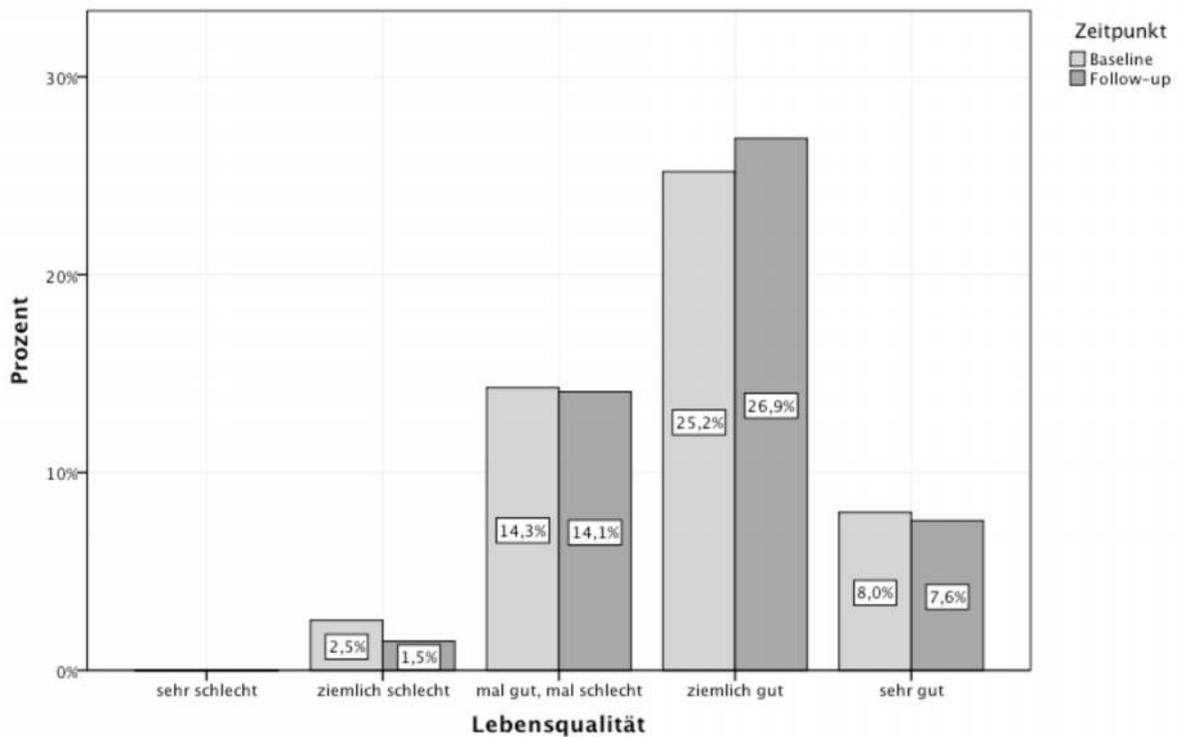


Abbildung 14:

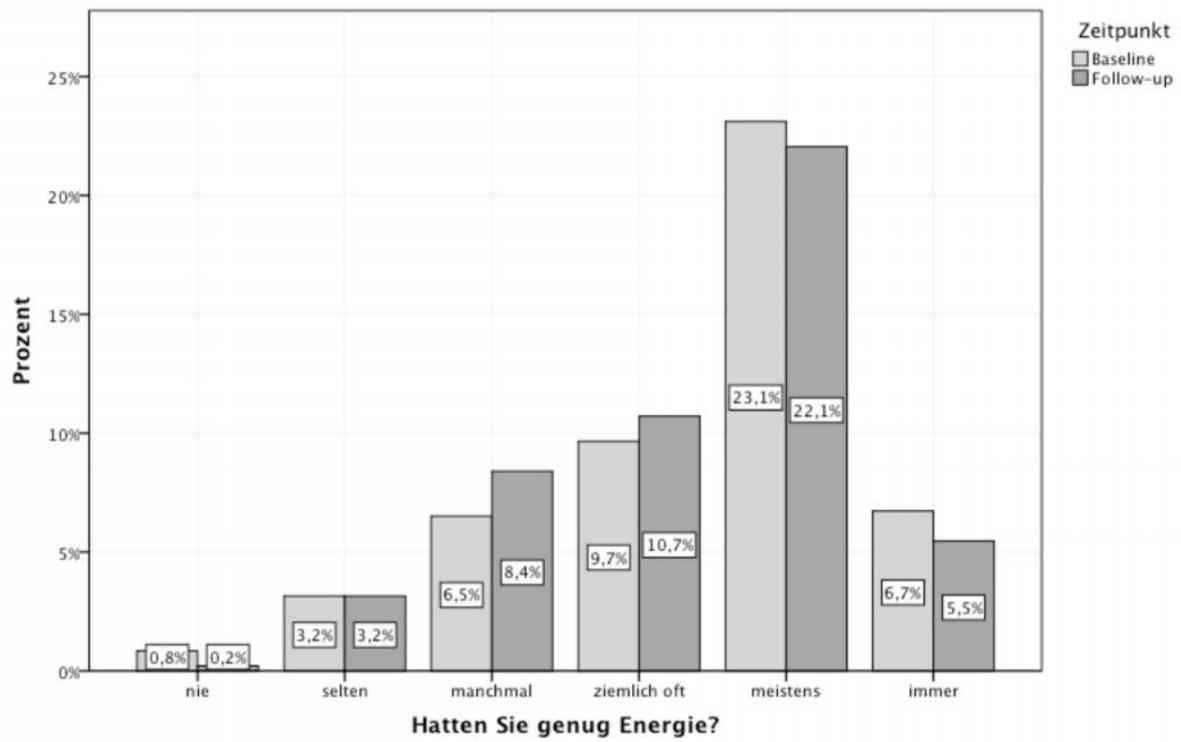


Abbildung 15:

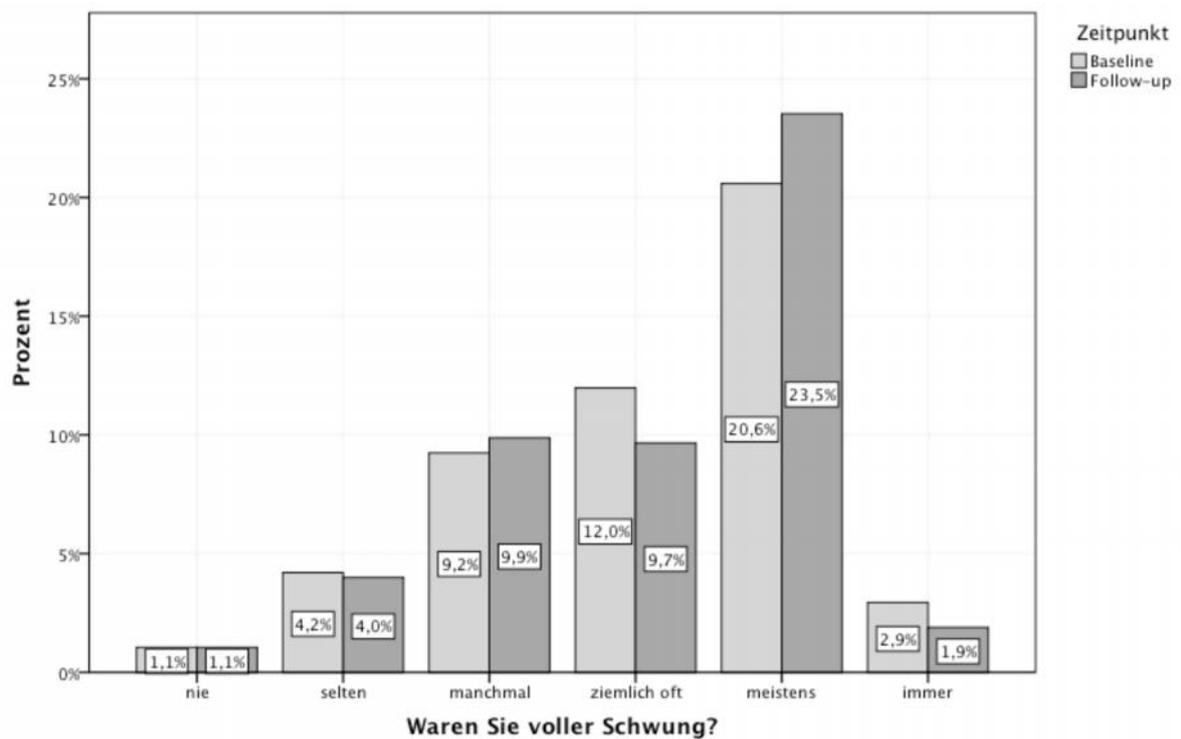


Abbildung 16:

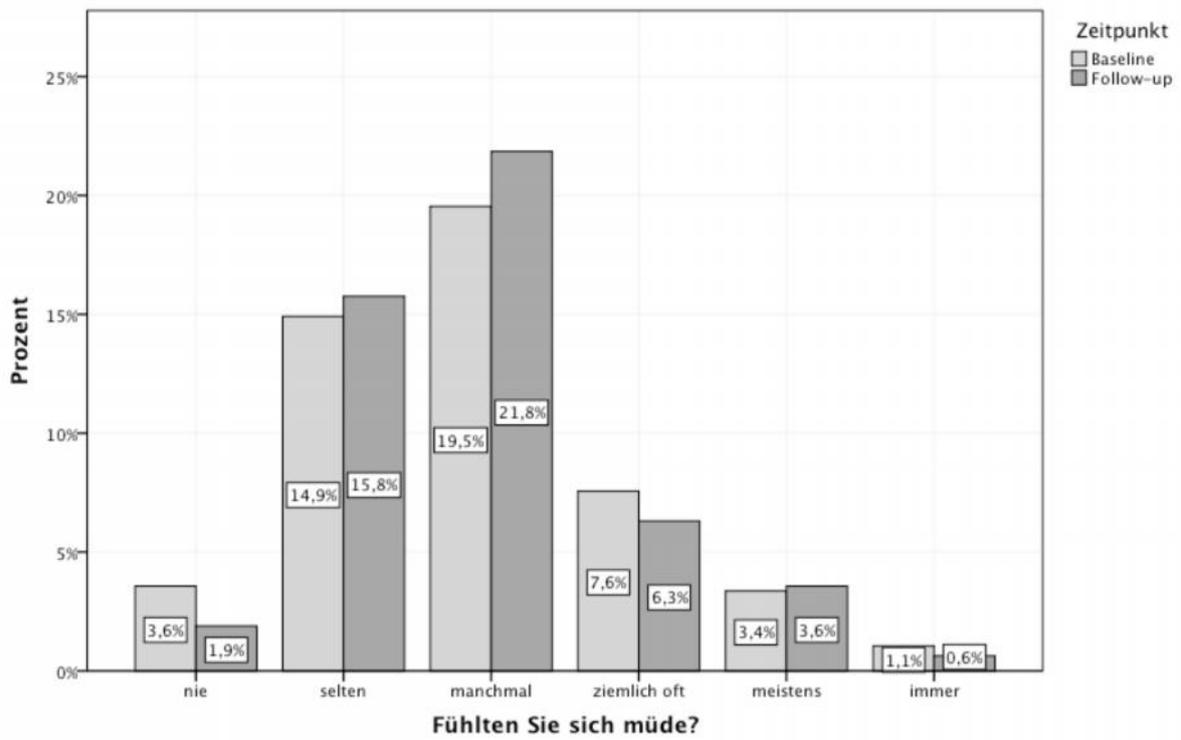
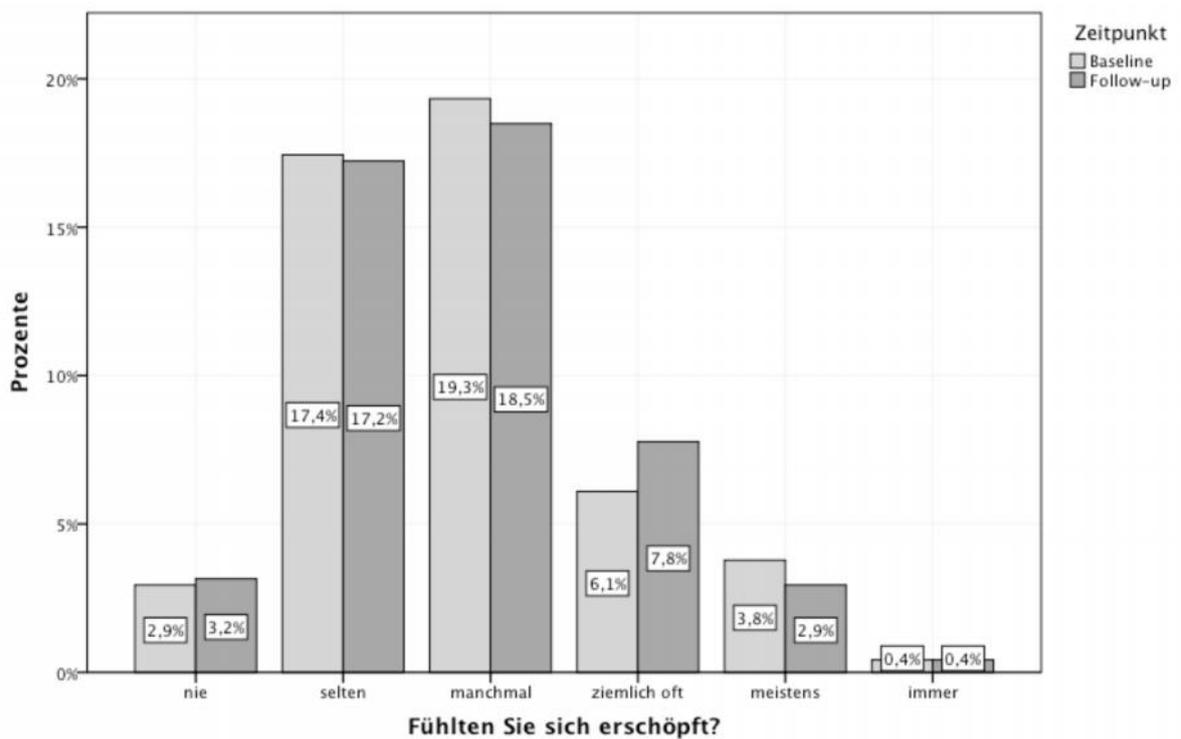
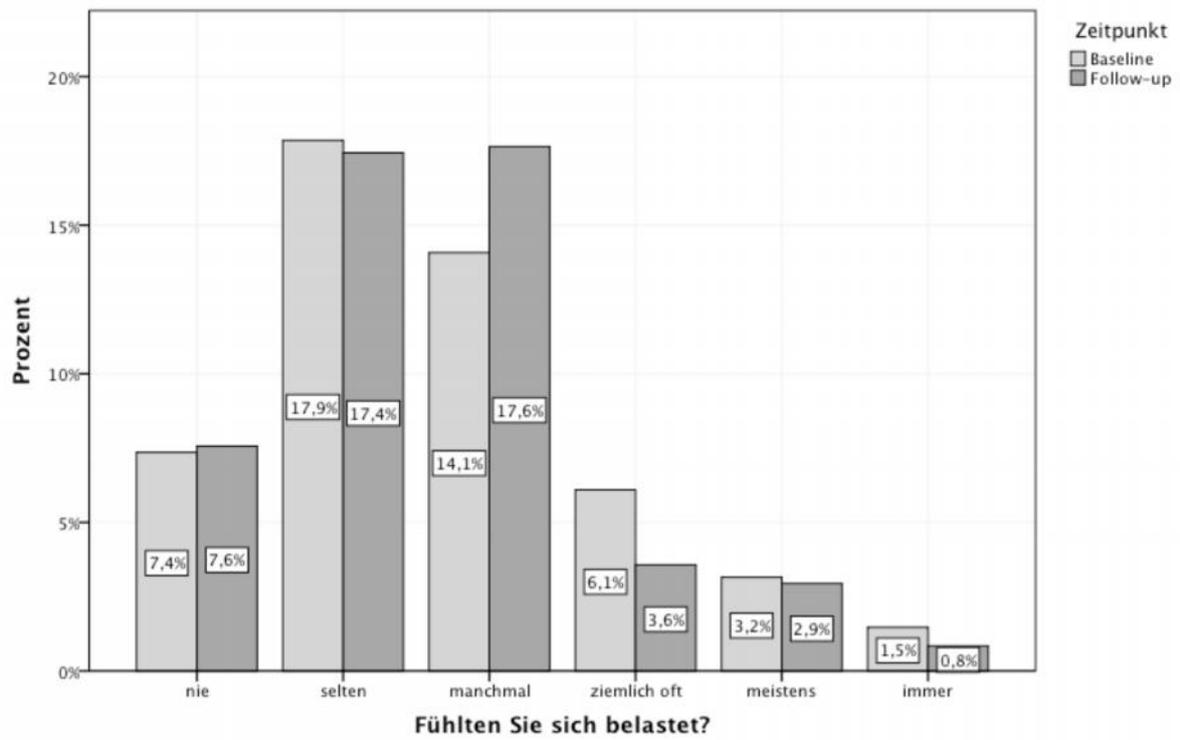


Abbildung 17:



**Abbildung 18:**



**Abbildung 19:**

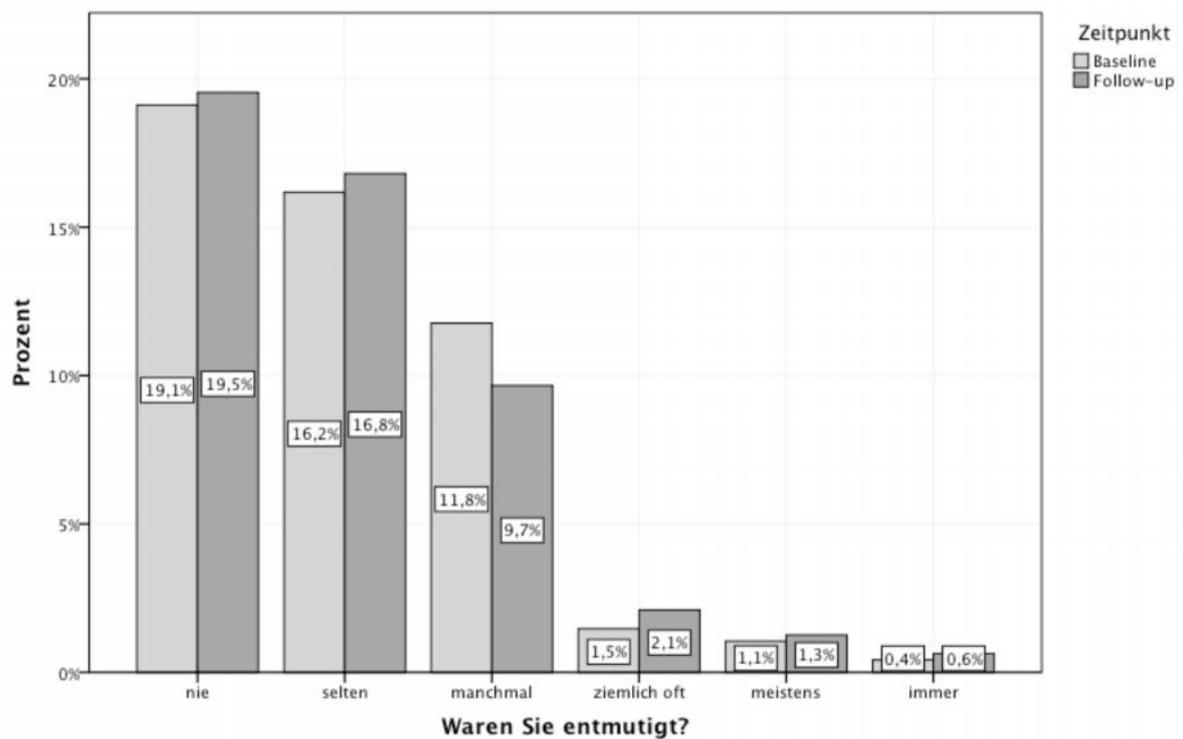


Abbildung 20:

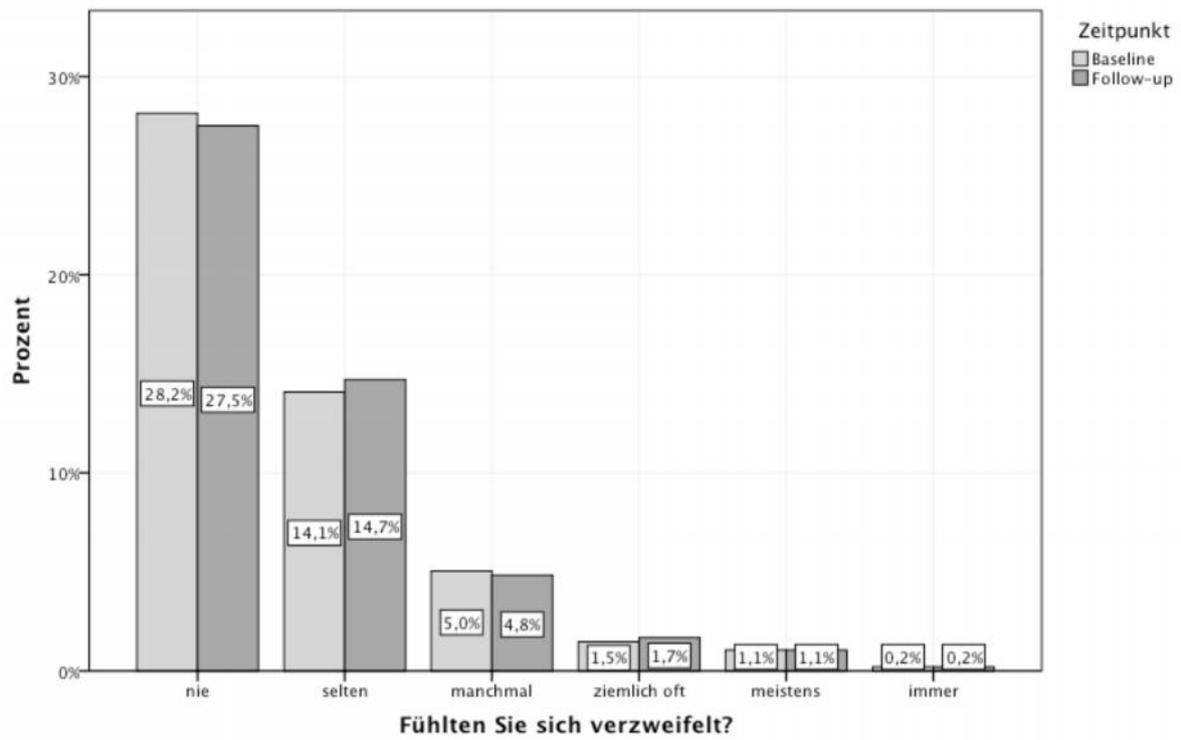
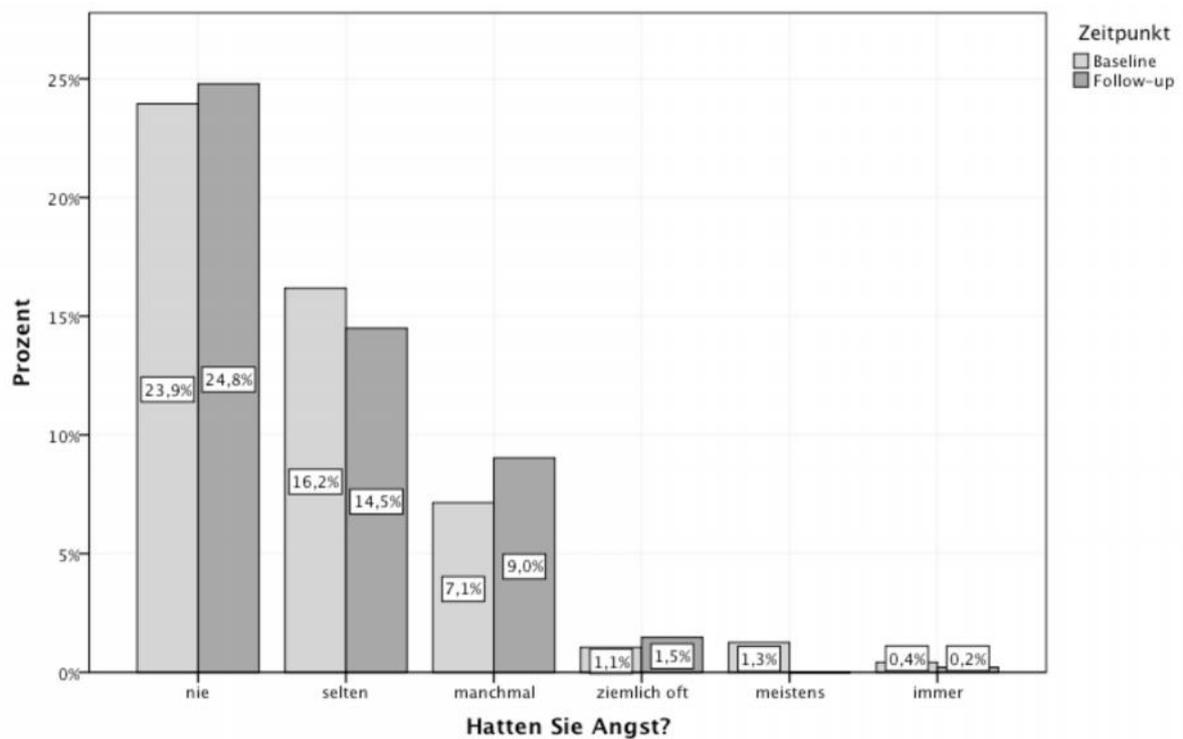
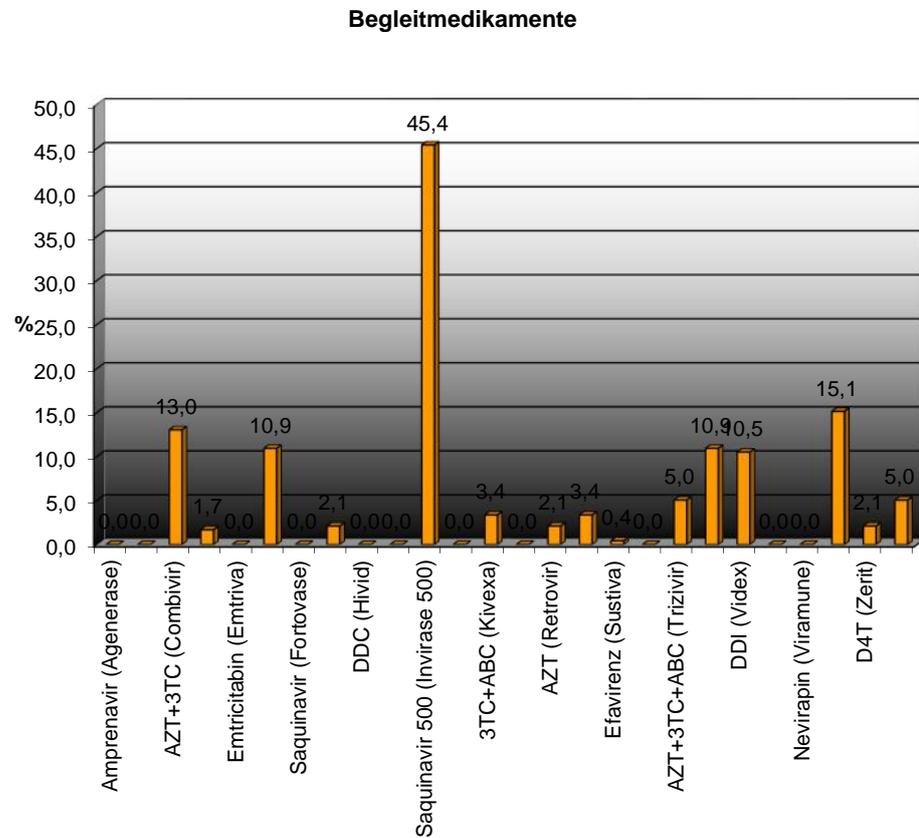


Abbildung 21:



**Abbildung 22: Häufigkeiten der antiretroviralen Kombinationstherapie**



- Mit 45,4% war Saquinavir 500 (Invirase 500) das häufigste Kombinationspräparat
- 15,1 % der Patienten nahmen Tenofovir (Viread) als Kombinationspräparat
- 13% AZT+3TC (Combivir)
- 10,9% 3TC (EpiVir) und 10,9% TDF+FTC (Truvada)
- 10,5% DDI (Videx )
- 5% AZT+3TC+ABC (Trizivir) und 5% Abacavir (Ziagen)
- 3,4% Atazanavir (Reyataz) und 3,4% 3TC+ABC (Kivexa)

## 7. Diskussion

Die Möglichkeiten zur und das Wissen um die Behandlung der HIV-Infektion haben sich in den vergangenen Jahren schnell weiterentwickelt. Heute ist die Drei- und Mehrfachkombinationstherapie, die „Hochaktive antiretrovirale Therapie“ (HAART) der „Goldstandard“ (Gisslen et al. 2002) in der Behandlung der HIV-Infektion. Durch Einführung des HAART Konzeptes hat sich die HIV-Infektion zu einer chronischen Erkrankung mit wesentlich verbesserter Prognose gewandelt. Die so behandelte HIV-Infektion ist heute nicht mehr mit einem unabwendbaren Todesurteil gleichzusetzen. Dank der HAART Therapie ist die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Vor -HAART- Ära auf das Doppelte gestiegen und liegt derzeit bei über 80%. Ein wichtiger Faktor war die Intensivierung der Primärtherapie, die die Phase der Virusreplikation verkürzt und damit die Gefahr der Resistenzbildung minimiert. Ein weiterer wichtiger Schritt war die Vereinfachung der Behandlungsschemata mit positivem Effekt auf die Therapieadhärenz, mit konsekutiv weniger Therapieabbrüchen und damit niedrigerem Risiko einer frühzeitigen Resistenzentwicklung des HI-Virus, die zukünftige Behandlungsmöglichkeiten einschränkt.

Dies wurde unter anderem durch die Kombination von Proteaseinhibitoren in geboosterter Form mit Ritonavir sowie durch eine Neuformulierung des Kombinationspräparates LPV/r (Kaletra®) von der **Kapselform zur Tablettenform** erreicht, was zu einer deutlichen Verschiebung der Proteasehemmer zugunsten des Kombinationspräparates LPV/r (Kaletra®) in Tablettenform führte.

Ziel dieser Untersuchung war es, zu prüfen, welche LPV/r (Kaletra®) Darreichungsform, LPV/r Kapsel oder LPV/r Tablette, in einer HAART, von HIV-Patienten bevorzugt wird. Es sollte ermittelt werden, ob bei gleichbleibender Wirksamkeit kombiniert mit einer verbesserten Verträglichkeit und Handhabung, die überwiegende Mehrzahl der HIV-Patienten sich zugunsten der LPV/r Tablette entscheiden werden. Dies geschah anhand von 238 HIV-infizierten Patienten, die über mindesten 16 Wochen oder länger eine LPV/r Kapsel haltige antiretrovirale Kombinationstherapie einnahmen und am Tag 0 auf Kaletra Tabletten umgestellt wurden, ohne weitere Änderungen in ihrer bisherigen HAART vorzunehmen. Der darauffolgende Beobachtungszeitraum betrug 32 Wochen. Es wurden Vorher-, Nachher-

Fragebogen ausgefüllt und die Patienten unterzogen sich einer Vorher-, Nachher-Laboruntersuchung (CD4 und Viruslast).

In der vorliegenden Studie zeigte sich anhand der Vorher-, Nachher Laboruntersuchung der CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast, dass es zu einem signifikanten Anstieg der CD4 Lymphozyten und unter Berücksichtigung der großen Streuung der HIV-Viruslast Daten, gleichzeitig zu einer signifikanten Abnahme der HIV-Viruslast kam.

Eine reine Betrachtung der Viruslast Daten inklusive ihrer „Ausreißer“ lässt allerdings keinen signifikanten Unterschied der HIV-Viruslast unter der LPV/r (Kaletra®) Tablette im Vergleich zur LPV/r (Kaletra®) Kapsel erkennen. Weiterhin ist zu erwähnen, dass der Beobachtungszeitraum der Untersuchung zwar zweiunddreißig Wochen betrug, das Studiendesign aber nicht spezifisch auf diese Frage ausgerichtet war. Eine mit längerem Zeitverlauf angelegte, randomisierte, doppelblinde Untersuchung mit der Zielfragestellung nach der immunologischen, respektive antiretroviralen Wirksamkeit, lässt auch die Vermutung abweichender Ergebnisse zu. Dies ist aber nach den hier vorgelegten Daten unwahrscheinlich. Auch die Frage nach einem Placeboeffekt lässt sich mit dem gewählten Studiendesign ohne eine Verblindung nicht sicher beantworten. Für die Verbesserung der CD4-Lymphozytenzahlen, wie bereits an anderer Stelle beobachtet, können Effekte unabhängig von der Galenik und der klinischen Wirksamkeit, z.B. Verbesserung der Immunwerte durch positiv besetzte Teilnahme an einer „neu“ eingeführten Therapie, im Sinne eines Placeboeffektes verantwortlich sein. **Insgesamt sollte die Umstellung von LPV/r Kapsel auf die LPV/r Tablette ohne Einbußen an Wirksamkeit erfolgen. In der vorliegenden Untersuchung wird eine gute antiretrovirale Wirksamkeit der Tablette im Vergleich zur Kapsel bestätigt.**

Dabei muss jedoch beachtet werden, dass belastende Nebenwirkungen und komplizierte Einnahmeschemata HIV-Infizierten oft einen normalen Tagesablauf unmöglich machen. Dies führt bei den Patienten, die auf die Behandlung angewiesen sind zu schwer lösbareren Problemen. Welche Einnahmeregeln lassen sich am besten mit dem Tagesablauf vereinbaren? Manche Medikamente müssen mit fetthaltiger Nahrung eingenommen werden, andere auf nüchternen Magen, manche auch mehrmals am Tag. Wie reagiert man auf Nebenwirkungen wie Durchfall oder Schwindel, um nur zwei Beispiele zu nennen, die das Berufsleben komplizieren und Privatleben und Sexualität beeinflussen?

Die Therapietreue (=Adhärenz) des Patienten hängt maßgeblich davon ab, wie viele Tabletten er täglich nach welchen Vorschriften einnehmen und welche Nebenwirkungen er erdulden muss, was bedeutet, dass die Therapietreue größtenteils abhängig von der Lebensqualität ist.

Eine Metaanalyse zeigte, dass eine Dreifachkombination aus zwei NRTI plus einem NNRTI oder aus zwei NRTI plus einem PI bei vorher unbehandelten Patienten ähnlich gut wirken. Einzig entscheidender Parameter war die Tablettenzahl. Je weniger Tabletten die Patienten einnehmen mussten, umso erfolgreicher war, gemessen an der Viruslast (unter 50 Kopien/ml) nach 48 Wochen, die Therapie.

Mehrere Studien, z.B. von Paterson et al., Arnsten et al. und Bangsberg et al. untersuchten die Wechselbeziehung zwischen Adhärenz und erfolgreicher Viruslastsenkung von zum größten Teil aus ungeboosterten PI und 2 NRTI bestehenden HAARTs. Diesen Studien zu Folge benötigen HIV Patienten eine 90 % bis 98 % ige Adhärenz um eine Viruslastsenkung unter der Nachweisgrenze zu erreichen (Paterson et al. 2000; Arnsten et al. 2002; Bangsberg et al. 2000).

Eine Untersuchung von Shuter et al., über 24 Wochen an 64 HIV Patienten, von denen 80 % im AIDS Stadium waren und eine bereits vor der Untersuchung geboosterte Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) basierte HAART einnahmen, zeigte im Gegensatz zu den vorhergehenden Untersuchungen eine etwas andere Wechselbeziehung zwischen Adhärenz und erfolgreicher Viruslastsenkung bei einer LPV/r als Kapsel oder Tablette haltigen HAART. Hier betrug die mittlere Adhärenz 73 %. Dabei erreichten 80 % und 59 % eine Viruslastsenkung von <400 Kopien/ml, bzw. <75 Kopien/ml. Eine hohe Viruslastsenkung wurde in allen Adhärenz Quartilen inklusive der niedrigsten Quartile erreicht (Range of Adärenz: 23,5 %-53,3 %). Das heißt, dass eine LPV/r haltige HAART, auch unabhängig von der Adhärenz, eine hohe antiretrovirale Potenz besitzt. Jedoch wurde im Anschluss der Untersuchung auf die allgemeine Wichtigkeit der Adhärenz hingewiesen (Shuter et al. 2006).

Eine patientenfreundliche „radikale Vereinfachung“ der Therapie, die sich möglichst gut in den Alltag einpassen lässt, z.B. durch Wegfall der Medikamenteneinnahme am Arbeitsplatz, ist erwiesener Weise ein wesentlicher Faktor für eine dauerhaft erfolgreiche HAART.

In unserer Untersuchung wurden deshalb wichtige subjektive Einschätzungen von Patienten über ihre Lebensqualität und Gemütszustände, sowie die Verträglichkeit und daraus resultierenden Konsequenzen und Präferenzen bei der Einnahme von LPV/r (Kaletra®) Kapsel und LPV/r (Kaletra®) Tablette untersucht. **Insgesamt kann gesagt werden, dass dabei die Lebensqualität unter der Therapie mit LPV/r Tablette im Durchschnitt geringfügig besser eingestuft wurde, als unter einer Therapie mit LPV/r Kapseln. Allerdings ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Frage zur Lebensqualität feststellen.** Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass die gestellten Fragen zu unscharf waren und der Unterschied zum Beispiel zwischen „Sehr gut“ und „Ziemlich gut“ nicht eindeutig abzugrenzen war, was zu unsicheren Einschätzungen geführt hat.

Angesichts der schwerwiegenden Nebenwirkungen der hoch aktiven antiretroviralen Therapie (HAART) ist der Trend zu einem sehr frühzeitigen Behandlungsbeginn einer HAART gebrochen. Eine der schwersten Nebenwirkungen ist dabei die Lipodystrophie, eine Fettstoffwechselstörung. Hierbei kommt es zu einer Fettatrophie (Fettschwund) an Wangen, Gesäß und Unterhautgewebe, sowie zu einer Fettansammlung im Genick, am Bauch und an den Brüsten. Vor allem die Veränderungen im Gesicht entstellen und stigmatisieren den Patienten. Sie wiegt für das eigene Erleben oft am schwersten, weil sie das Aussehen für sich und seine Umwelt kenntlich verändert und so nicht selten zu depressiven Verstimmungen und enormen seelischen Stress führt. Eine ebenso schwere Nebenwirkung ist die chronische Erschöpfung, über die manche Patienten trotz guter und effektiver Therapie klagen. Die Erschöpfung kann dabei alle Lebensbereiche beeinträchtigen.

**Die Ergebnisse zu den untersuchten „Gemütszuständen“ ergaben insgesamt keine signifikanten Differenzen im Antwortverhalten in der Vorher-, Nachher-Befragung. Es konnte keine eindeutige Tendenz zur Kapsel oder Tablette nachgewiesen werden.** Bei der Auswertung der Fragebögen zeigte sich, dass auch bei diesem Themenkomplex viele der abgefragten Parameter von den Patienten nicht eindeutig genug gegeneinander abgegrenzt werden konnten, was die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse erklärt. Viele Patienten konnten keine eindeutige Abgrenzung zwischen „*Meistens voller Schwung*“ und „*Ziemlich oft voller Schwung*“, „*Meistens erschöpft*“ und „*Ziemlich oft erschöpft*“, „*Meistens müde*“ und „*Ziemlich oft müde*“, „*Meistens genug Energie*“ und „*Ziemlich oft genug Energie*“ vornehmen. Dieses gilt für die wesentlichen Parameter der untersuchten Gemütszustände. Bei

der Entwicklung des Fragebogens hätten die Antwortmöglichkeiten inhaltlich klarer voneinander abgegrenzt werden sollen. Ein Übertragungsfehler durch die Übersetzung standardisierter Fragebögen aus dem englischen Sprachgebrauch ist auch denkbar. Eine weitere Erklärung für die teilweise willkürlich und unstimmig erscheinenden Antworten, z.B.: „*Mehr Energie unter der Kapsel aber weniger müde unter der Tablette*“ oder „*weniger verzweifelt unter der Kapsel aber gleichzeitig weniger Angst unter der Tablette*“, könnte eine mangelnde Motivation über Fragen nachzudenken und eine mangelnde Aufklärung der Patienten über die Relevanz der Fragen sein.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von LPV/r (Kaletra®) zählen unter anderen gastrointestinale Störungen wie Durchfall, Übelkeit, Blähungen und Bauchschmerzen.

**In der vorliegenden Untersuchung wurde zusätzlich die intestinale Verträglichkeit von LPV/r Kapsel gegenüber LPV/r Tablette geprüft. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der intestinalen Nebenwirkungen unter der LPV/r Tablette im Vergleich zur LPV/r Kapsel mit konsekutiv signifikant reduzierter Einnahme von Medikamenten gegen intestinale Beschwerden.**

Zhu et al. verglich in einer Untersuchung an 15 gesunden Probanden eine Kaletra® (LPV/r) Einmalgabe 800/200 mg, als Kapsel (1x6 Kapseln a 133,3/33,3mg) und als Tablette (1x4 Tabletten a 200/50mg). Die Medikamenteneinnahme erfolgte unter einer moderat fetthaltigen Mahlzeit. Die Tablette zeigte im Vergleich zur Kapsel eine 17% höhere Bioverfügbarkeit und eine insgesamt bessere Verträglichkeit (Zhu et al. 2005).

• Gesamten Nebenwirkungen	Tablette= 27 %	Kapsel= 40%
• Durchfall	Tablette= 13 %	Kapsel= 27 %
• Kopfschmerzen	Tablette= 13 %	Kapsel= 7 %
• Bauchschmerzen	Tablette= 7 %	Kapsel= 7 %
• Geschmacksveränderungen	Tablette= 0 %	Kapsel= 7 %

Osinski et al. zeigte in einer präklinischen Tier-Untersuchung mit Frettchen, dass signifikant weniger gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall in der Gruppe unter der hydrophilen Kaletra® (LPV/r) Tablette auftraten, im Vergleich zur Gruppe mit der lipophilen Kaletra® (LPV/r) Kapsel (Osinski et al. 2005).

Andrado-Neto et al. konnte bereits 2002 anhand einer Studie mit 806 HIV Patienten und einem Beobachtungszeitraum von 8 Wochen zeigen, dass bereits LPV/r (Kaletra®) in Kapselform als Monotherapie anderen Proteasehemmern in Kombination mit NNRTI überlegen war. Die LPV/r Kapsel wurde mit signifikant weniger Nebenwirkungen und höherer Lebensqualität bei gleichbleibender Wirksamkeit bewertet. Dabei wurden Patienten mit einer NNRTI/PI Therapie mit unerwünschten Nebenwirkungen auf eine Monotherapie mit Lopinavir/Ritonavir Kapsel (2x3 Kaletra Kapseln a 133,3/33,3mg pro Tag) umgestellt. Nach 8 Wochen wurden unter anderem HIV Viruslast und die standardisierten Fragebögen ausgewertet. Die Mehrzahl der Patienten bevorzugte die LPV/r Monotherapie.

Eine vergleichbare Studie an 848 HIV Patienten mit ähnlichen Ergebnissen wurde von Sprinz et al. im Jahre 2006 vorgestellt. Hier wurde zusätzlich auf eine Assoziation mit erhöhten Cholesterin- und Triglyzerid- Werten und der Einnahme von LPV/r hingewiesen (Sprinz et al. 2006).

In einer Studie von Leyh et al. gaben 48 % unter der LPV/r Kapsel und 44 % unter der LPV/r Tablette an (n=27), keine Durchfälle gehabt zu haben. Die Tablette schnitt insgesamt besser ab, aber ein signifikanter Trend zwischen Kapsel und Tablette bezüglich gastrointestinaler Beschwerden und Wohlbefinden konnte hier nicht festgestellt werden (Leyh et al 2006).

### **LPV/r (Kaletra®) Tablette versus LPV/r (Kaletra®) Kapsel**

Durch die Einführung der neuen LPV/r-Formulierung reduziert sich die Anzahl der einzunehmenden Tabletten auf 2 x 2 Tabletten pro Tag. Durch die verbesserte Pharmakokinetik kann die Tabletteneinnahme zu den Mahlzeiten als auch unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Darüber hinaus bringt die neue LPV/r-Formulierung den Vorteil der Lagerung bei Raumtemperatur. Somit entfällt der Nachteil der gekühlten Lagerung, was insbesondere für ärmere Länder von Interesse sein dürfte, die keine zuverlässige Kühlkette für Medikamente sicherstellen können. Aus pharmakokinetischer Sicht ist die Einmalgabe pro Tag von LPV/r sowohl mit der bisherigen Kapsel, als auch mit der neuen Formulierung, der Tablette, möglich.

**Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter der LPV/r Tablette bei gleichbleibender antiretroviraler Wirksamkeit, signifikant weniger intestinale Nebenwirkungen auftraten und daran geknüpft signifikant weniger Medikamente gegen intestinale Beschwerden eingenommen wurden. Was bei den Patienten zu einer deutlichen Präferenz der LPV/r Tablette (71,2 %) gegenüber der LPV/r Kapsel (3,0 %) führte.**

Eine offene Befragung, warum die LPV/r Tablette der LPV/r Kapsel vorgezogen wurde fand nicht statt. Viele Patienten schrieben allerdings eigeninitiativ, warum sie die LPV/r Tablette zusätzlich zu oben genannten Argumenten bevorzugten. Dabei wurden am häufigsten „Wegfall der Notwendigkeit einer Kühlung“ gefolgt von „geringere Tablettenanzahl“ und „Mahlzeiten unabhängige Medikamenteneinnahme“ genannt.

Schrader et al. befragte 332 HIV-infizierte Patienten und kam zu dem Ergebnis einer signifikanten Verbesserung der Verträglichkeit, Lebensqualität, Zufriedenheit und Adhärenz nach einer Therapieumstellung von Kaletra Kapsel zur Kaletra Tablette jeweils in der Standarddosis von 400/100 2x pro Tag. Dabei gaben 82% unter der Tablette keinen oder weniger Durchfall an, zudem wurden 12% weniger Blähungen angegeben. 76 % der Patienten gaben an, keine oder weniger Durchfallmedikamente eingenommen zu haben. 73% gaben eine Verbesserung der Lebensqualität unter der Tablette an mit der Folge, dass die Adhärenz unter der Tablette von 91% auf 95% anstieg. Weiterhin befanden 80% „die Tablette“ als insgesamt verträglicher. 88% bevorzugten aus folgenden Gründen die Kaletra Tablette im Vergleich zur Kaletra Kapsel.

- „Keine Aufbewahrung im Kühlschrank mehr notwendig“ gaben 67% an.
- „Geringere Tablettenanzahl erforderlich“ gaben 61% an.
- „Eine von Mahlzeiten unabhängige Einnahme“ gaben 41% an.

Relativ betrachtet profitierten in den Kategorien „Übelkeit/Erbrechen/Adärenz“ insbesondere Patienten mit afroamerikanischer und Südamerikanischer Herkunft (Schrader et al. 2006).

In einer weiteren Studie an 41 HIV-infizierten Patienten verglich Schrader et al. die Kaletra Tablette als Einmalgabe (800/200 mg 1x pro Tag) mit der Kaletra Kapsel als Zweimalgabe, bzw. Einmalgabe (400/100 mg 2x pro Tag vs. 800/200 mg 1x pro Tag). Bei der Einmalgabe

als Tablette ergab, dass 92,5% der Patienten Kaletra Tabletten bevorzugten und die Adhärenz von 93% auf 97% anstieg. Das meist gewählte Argument hierfür, war die einmalige Einnahme der Tablette pro Tag. Die Zufriedenheit stieg um 38% und die allgemeine Verträglichkeit um 25%. 80% gaben an keine oder weniger Durchfallmedikamente eingenommen zu haben vs. 56% unter Kaletra Kapsel. Übelkeit als Nebenwirkung sank von 27% auf 5%. Durchfälle sanken ebenfalls im Vergleich Kaletra Kapsel (Einmalgabe vs. Zweimalgabe) und der Kaletra Tablette (Einmalgabe) (Schrader et al. 2006).

Leyh et al. befragte 14 Patienten die von der LPV/r (Kaletra®) Kapsel auf die LPV/r Tablette umgestellt wurden, welche Therapie sie bevorzugten. 88 % der Befragten gaben an, die Tablette zu bevorzugen. Bei den gemessenen Medikamentenplasmaspiegeln (n=27) wurde nach 6 Stunden und nach 9 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kapsel und Tablette festgestellt. Drei Stunden nach Einnahme der Tablette, zeigten sich allerdings signifikant höhere Blutplasmaspiegel von LPV/r, im Vergleich zur Kapsel (Leyh et al. 2006).

Harris et al. verglich die Plasmaspiegelkonzentrationen nach 4 Kapseln LPV/r (533mg/133mg) als Zweimalgabe und 3 Tabletten LPV/r (600mg/150mg) als Zweimalgabe bei 27 vorbehandelten HIV Patienten. Davon nahmen 10 Patienten entweder Begleitmedikamente, die das P450-System induzieren oder waren weniger empfindlich gegenüber LPV/r, so dass sie primär eine höhere Dosis („High dose“) LPV/r benötigten als die übliche Standarddosis (400/100 mg als Zweimalgabe=800/200 mg). Bei den restlichen 17 Patienten traf dies nicht zu. Die Mehrzahl der Patienten hatten durchgehend vergleichbare Lopinavir-Cmax und -Cmin Werte. Dabei zeigten 11 von 27 Patienten mit „High dose“ Bedarf niedrigere Lopinavir-Cmin Werte unter 3 Tabletten LPV/r im Vergleich zu 4 Kapseln LPV/r. Einige Patienten zeigten höhere Lopinavir-Cmax Werte unter 3 Tabletten LPV/r im Vergleich zu 4 Kapseln LPV/r (Harris et al. 2006).

Awni et al. verglich anhand einer Studie mit 138 HIV infizierten Patienten, LPV/r Kapsel und LPV/r Tablette in einer Standarddosis von 2x 400/100 mg pro Tag miteinander.

Dabei zeigte die Tablette eine 18 % höhere Bioverfügbarkeit unter nüchternen Bedingungen. Die Bioverfügbarkeit der Tablette war im Gegensatz zur Kapsel Mahlzeiten unabhängig, hatte eine geringere Variabilität mit stabileren Lopinavir Konzentrationen im Blut. Zudem kam es

zu weniger Durchfällen und sonstigen Nebenwirkungen im Vergleich zur Kapsel (Awni et al. 2005).

Klein et al. kam zu ähnlichen Ergebnissen. Zudem verdeutlichte er die Unabhängigkeit der Bioverfügbarkeit der Tablette von Nahrungsmitteln. So zeigte er, dass unter nüchternen Bedingungen die Bioverfügbarkeit der Tablette deutlich höher ist als die der Kapsel, unter einer moderat fetthaltigen Mahlzeit dagegen nur noch geringfügig höher ist und schließlich unter einer sehr fetthaltigen Mahlzeit gleich hohe Bioverfügbarkeit besitzt (Klein et al. 2007).

In einer Studie von Johnson et al. wurde eine LPV/r Tablette als Einmalgabe pro Tag (1 x 800/200 mg) verglichen mit einer Zweimalgabe pro Tag (2 x 400/100 mg). Dabei zeigten 70% aus der Gruppe der Einmalgabe und 64% aus der Gruppe der Zweimalgabe einen Abfall der Viruslast um <50 Kopien/ml (Johnson et al. 2006).

**Nach der vorliegenden Untersuchung muss die LPV/r Tablette im Vergleich zur LPV/r Kapsel, als die überlegene antiretrovirale Therapieoption in Betracht gezogen werden.**

## 8. Zusammenfassung

Die HAART hat einen Durchbruch in der Therapie der HIV-Infektion bewirkt und so zu einer drastischen Senkung der Mortalität und Morbidität geführt. Um diesen Ansprüchen weiterhin gerecht zu werden und sie bestenfalls zu übertreffen, erfordert eine ständige Weiterentwicklung der HAART mit neuen und ausgefeilteren Alternativen. Ein weiterer Schritt in diese Richtung ist die Entwicklung einer neuen Formulierung des Kombinationspräparates LPV/r (Kaletra®) von der „lipophilen Kapselform“ zur „hydrophilen Tablettenform“, aus der Wirkstoffgruppe der Proteasehemmer.

Lopinavir (LPV) ist ein HIV-Proteasehemmer der mit Ritonavir (r oder RTV) als fixe Kombination (LPV/r) hergestellt wird. Der Proteasehemmer Ritonavir wird dabei in subtherapeutischer Dosierung als Booster verwendet, dadurch wird eine Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften erzielt. Der Vorteil hierbei sind die höheren Lopinavir-Plasmaspiegel die erreicht werden. Diese Kombination wird als Kaletra® (LPV/r) vermarktet.

LPV/r ist erhältlich als lipophile Kapselform (133,3/33,3mg) oder in Flüssigform (80/20mg pro ml). Beide erfordern eine kühle Lagerung und müssen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden, um optimale Lopinavir Plasmaspiegel zu erzielen.

Durch das „Melt Extrusion (Meltrex)“ Produktionsverfahren gelang die Herstellung einer „hydrophilen Tabletteform“ (200/50mg und 100/25mg) mit verbesserter Bioverfügbarkeit. Dadurch reduzierte sich die einzunehmende Anzahl von 6 Kapseln pro Tag auf 4 Tabletten pro Tag. Zudem bedarf die LPV/r Tablette keiner Kühlung und kann nahrungsunabhängig eingenommen werden.

Ziel dieser Untersuchung war es zu prüfen, welche LPV/r (Kaletra®) Darreichungsform, Kapsel oder Tablette, in einer HAART von HIV-Patienten bevorzugt wird. Es sollte ermittelt werden, ob bei gleichbleibender Wirksamkeit kombiniert mit einer verbesserten Verträglichkeit und Handhabung (weniger Tabletten, nahrungsunabhängige Einnahme und keine Kühlung), die überwiegende Mehrzahl der HIV-Patienten sich zugunsten der LPV/r Tablette, im Sinne einer verbesserten Lebensqualität bzw. Gemütszustandes, entscheiden werden.

Dies geschah anhand einer prospektiven, nicht randomisierten Studie mit 238 HIV-infizierten Patienten, die über mindesten 16 Wochen oder länger eine LPV/r Kapsel haltige antiretrovirale Kombinationstherapie einnahmen und am Tag 0 auf LPV/r Tabletten umgestellt wurden, ohne weitere Änderungen in ihrer bisherigen HAART vorzunehmen. Der darauffolgende Beobachtungszeitraum betrug 32 Wochen. Es wurden Vorher-, Nachher-Fragebogen ausgefüllt und die Patienten unterzogen sich einer Vorher-, Nachher-Laboruntersuchung (CD4 und HI-Viruslast). Zudem wurde nach der subjektiven Präferenz gegenüber beiden Darreichungsformen (Kapsel oder Tablette) gefragt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter der LPV/r Tablette bei gleichbleibender antiretroviraler Wirksamkeit, signifikant weniger intestinale Nebenwirkungen auftraten und daran geknüpft signifikant weniger Medikamente gegen intestinale Beschwerden eingenommen wurden. Was bei den Patienten zu einer deutlichen Präferenz der LPV/r Tablette (71,2 %) gegenüber der LPV/r Kapsel (3,0 %) führte. Die Ergebnisse zu Lebensqualität zeigten zwar eine tendenzielle Besserung aber zusammen mit den Gemütszuständen ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede.

**Nach der vorliegenden Untersuchung muss die LPV/r Tablette im Vergleich zur LPV/r Kapsel, als die überlegene antiretrovirale Therapieoption in Betracht gezogen werden.**

Angesichts zahlreicher Einschränkungen durch die Infektion und die Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie, kann dies, ein bedeutender Beitrag zur Therapietreue sein und dadurch den Erfolg einer HIV-Therapie wesentlich mitbestimmen.

## 9. Summary

The HAART therapy made a break through in the therapy of HIV infections and caused a significant reduction in morbidity and mortality. To keep up with these expectations or even improve them we need continuous improvement of the HAART therapy with newer and more sophisticated alternatives. One step more towards this trend is the development of the new hydrophilic tablet form of the drug Kaletra (LPV/r), a protease inhibitor, from his lipophilic capsule form.

The HIV protease inhibitor Lopinavir (LPV) and Ritonavir (RTV or r) is marketed as the combination preparation Kaletra® (LPV/r). The low dose protease inhibitor Ritonavir is in this case used as a booster to improve the pharmacokinetics and increase plasma levels of Lopinavir (LPV).

LPV/r is available as lipophilic LPV/r capsules (133,3/33,3mg) or liquid form (80/20mg/ml). Both need to be stored refrigerated and should be taken with food to optimize Lopinavir plasma levels.

Due to „Melt Extrusion (Meltrex)“, a new production type, hydrophilic tablets (200/50mg or 100/25mg) could be produced with improved bioavailability and therefore reducing the daily number of capsules from 6 to 4 tablets and eliminating the need for cool storage and intake with food.

The aim of this study was to investigate which LPV/r (Kaletra®) preparation, capsule or tablet, would be preferred by HIV patients in a HAART therapy. Would, with the same effectiveness in combination with improved tolerance and handling ( less tablets, no need for intake with food or cool storage), motivate the majority of the HIV patient to prefer Kaletra tablets with regard to improved life quality and state of mind.

The study is a non randomized prospective study of 238 HIV infected patients. After taking combination antiretroviral LPV/r capsules for the period of at least 16 weeks or longer, the patients were switched, on day zero, to LPV/r tablets, without any other changes in there HAART therapy. The following observation period was 32 weeks. The patients were asked to

complete a questionnaire at the beginning and the end of the study. Blood samples for virus load and CD4 Lymphocytes were drawn at the beginning and the end of the study as well. The patients were asked about their preference for the application form, capsule or tablet.

In conclusion the LPV/r tablet caused a significant decrease in intestinal side effects, with unchanged antiretroviral effectiveness and less need for medical treatment of intestinal side effects. The patient preferred for that reason the LPV/r tablet (71.2%) vs. the LPV/r capsule (3%). The life quality improved slightly but in combination with the state of mind it did not show a significant difference.

**This study concludes that treatment with LPV/r tablet is superior to LPV/r capsule and should therefore be considered as the better antiretroviral treatment option.**

In the face of many limitations, due to the infection and the need for lifelong therapy, can this contribute significantly to the successful treatment of HIV patients.

## 10. Literaturverzeichnis

**Hermann M.** Neue Fixkombination in der HIV-Therapie: Truvada

Beilage zur Zeitschrift Deutsche Medizinische Wochenschrift (DMW), Heft 22, 130. Jahrgang, 2005.

**Paukstadt W.** Protease-Hemmer haben Durchbruch in der Therapie gegen HIV gebracht.

Beilage zur Zeitschrift Deutsche Medizinische Wochenschrift (DMW), Heft 38, 128. Jahrgang, 2003.

**Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L (1983).**

Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. Science 220: 868-871.

**Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, World Health Organization (2006).**

[www.unaids.org/hivaidsinfo/](http://www.unaids.org/hivaidsinfo/) . Die AIDS Epidemie. Statusbericht: Dezember 2006  
Deutsche Fassung: Deutsche AIDS-Stiftung.

**Dörries R (2000).** Mikrobiologie 2000: 193-199

**Richesson RL, Hwang LY (1993).** Impact of the 1993 CDC surveillance definition of AIDS in Texas, 1991-1994. Tex Med 1998 Jan;94(1):56-63

**Brown P (1992).** HIV-2: slower, still deadly. WorldAIDS. 1992 Jul;(22):10.

**Brodthorn HR, Helm EB, Kamps BS (2000).** AIDS 2000, Diagnostik und Therapie, 10 Auflage, Steinhäuser Verlag.

**Brodthorn HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB(1997).** Changing incidence of AIDS defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy.

AIDS 1997;11:1731-1738.

**Kohl N, Emini A, Schleif W, Davis L, Heimbach J, Dixon R, Scolnick E, Sigal I (1988).**

Active immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol 85, pp. 4686-4690.

**Delta Coordinating Committee (1996).** Delta: a randomized double blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996;348:283-291.

**Hammer SM, Katzenstein BA, Hughes MD, et al. (1996).** A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. N Engl J Med 1996;335:1081-1090.

**Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. (1997).** A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997;337:725-733.

**Manfredi R, Calza L, Chiodo F (2001).** Dual nucleoside analogue treatment in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART): a single centre cross sectional survey. J Antimicrob Chemother 2001 Aug;48(2):299-302.

**Parruti G, Tarquini P, Falasca K, Ballone E, D'Amico G, Agostinone A, Placido G, Graziani RV, Di Giammartino D, Dalessandro M, Vecchiet J, Di Nicola M, Schioppa F, Alterio L, Consorte A, Pieri A, Marani Toro G (2003).** Dual nucleoside therapy for HIV infection: analysis of results and factors influencing viral response and long term efficacy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003 Jan-Apr;16(1):81-8.

**Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehmann LM, Gudiol F, Gonzales J, Raventos A, Rubio R, Bouza E, Pintado V, Aguado AG, De Lomas JG, Delgado R, Borleffs JCC, Hsu MD, Valdes JM, Boucher CAB, Cooper DA (1995).** A short term study of the safety, pharmacokinetics and efficacy of Ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995;333:1528-1533.

**Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. (1998).** Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998;352:1725-1730.

**Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JSG, Richmann DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA (1997).** Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. *JAMA* 1997;277:1962-1969.

**Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD (1998).** Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.

**Pillary D, Bryant M, Getman D, Richman D (1995).** HIV-1 Protease Inhibitors: Their development, mechanism of action and clinical potential. *Rev. Med. Virol. Vol.*, 23-33.

**Ann NY (2001).** HIV Inhibitors: problems and reality. *Acad. Sci.* 2001 Nov 946:145-149.

**Gisslen M, Sonnerborg A (2002).** Swedish guidelines for antiretroviral treatment of HIV. Good compliance is crucial for a good result. *Lacartidningen* 2002 Oct 24;99(43):4263-4266.

**Staszewski S (1999).** Coming Therapies: Abacavir. *Int J Clin Pract Suppl* 1999 Jun;103:35-38

**Staszewski S, Stephan CJ, Lutz T, Gute P, Kurowski M (2002).** Lopinavir/Ritonavir versus Ritonavir boosted Saquinavir plasma levels. 14<sup>th</sup> Int. Conf. AIDS. 2002 Jul 7-12;14:abstract No. TuPeB4561.

**Esnouf R, Ren J, Ross C, Jones J, Stammers D, Stuart D (1995).** Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non nucleoside inhibitors. *Nature Struct Biol* 1995;2:303-308.

**Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK (2002).** Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2002 Sep 3;137(5 Pt 2):381-433.

**Back DJ, Khoo SH, Gibbons SE, Merry C (2001).** The role of therapeutic drug monitoring in treatment of HIV infection. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:301-308.

**Barry MG, Merry C, Lloyd J, Halifax K, Carey P, Mulcahy F, Back DJ (1998).** Variability in trough plasma saquinavir concentrations in HIV patients-a case for therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:501-502.

**John L, Marra F, Ensom MH (2001).** Role of therapeutic drug monitoring for protease inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:745-754.

**Klinker H.** Therapeutisches Drug Monitoring (TDM).  
<http://www.hivinfo.de/handbuch/inhaltd.htm#WIRKLoG>.

**Lonergan JT, Havlir D, Barber E, Mathews WC, University of California San Diego, La Jolla (2001).** 8<sup>th</sup> Conference on retrovirus and opportunistic infections.

**Tolomeo M, Mancuso S, Todaro M, Stassi G, Catalano M, Arista S, Cannizzo G, Barbusca E, Abbadessa V (2003).** Mitochondrial disruption and apoptosis in lymphocytes of an HIV infected patient affected by lactic acidosis after treatment with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Pathol* 2003 Feb;56(2):147-151.

**Antonioni T, Weisdorf T, Gough K (2003).** Symptomatic hyperlactatemia in an HIV positive patient: a case report and discussion. *CMAJ* 2003 Jan 21;168(2):195-198.

**Seip M, Trygstad O (1996).** Generalized lipodystrophy, congenital and aquired lipoatrophy. *Acta Pediatr Suppl* 1996;413:2-28.

**Foster DW (1998).** The lipodystrophies and other rare disorders of adipose tissue. *Harrissons Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998:2209-2214.

**Van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, Wit FW, Japour A, Weverling GJ, Danner SA, Prometheus study group (2001).** *AIDS* 2001 May 2;15(7):847-855.

**Rakotoambinina B, Medioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP (2001).** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 Aug 15;27(5):443-449.

**Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, Daley J (1998).** Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328.

**Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks H-J, Brabant G, Körner T, Stoll M, Schmidt RE (1999).** Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:F63-F70.

**Chastain MA, Chastain JB, Coleman WP (2001).** HIV lipodystrophy: review of the syndrome and report of a case treated with liposuction. *Dermatol Surg* 2001 May;27(5):497-500.

**Torres R, Unger KW, Cadman JA, Kassous JY (1999).** Recombinant Human Growth Hormone improves truncal adiposity and „buffalo humps“ in HIV positive patients on HAART. *AIDS* 1999;13:2479-2481.

**Flexner CF (1998).** HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;338:1281-1292.

**James JS (2001).** Global AIDS: back to the past? *AIDS Treat News*, May 2001;issue 365.

**Deeks SD, Smith M, Holodniy M, Kahn JO (1997).** HIV-1 protease inhibitors. *JAMA* 1997;277:145-153.

**Salzberger B, Fätkenheuer G (2004).** Aktuelle HIV Therapie. 2. Auflage, UNI-MED-Verlag Bremen 2004.

**Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ (1998).** Ritonavir clinical pharmacokinetics and interactions with other anti HIV agents. *Clin Pharmacokin* 1998;35:275-291.

**Moyle G (2001).** Use of HIV protease inhibitors as pharmacoenhancers. *AIDS Read* 2001;11:87-98.

**Bogner J (2006).** Proteasehemmer in der HIV-Therapie. 1. Auflage, UNI-MED-Verlag Bremen 2006.

**Fantoni M, Del Borgo C, Autore C, Barbaro G (2002).** Metabolic disorders and cardiovascular risk in HIV-infected patients treated with antiretroviral agents. *Ital Heart J* 2002;3(5):294-299.

**Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE (1998).** Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1958.

**Puoti M, Torti C, Ripamonti D, Castelli F, Zaltron S, Zanini B, Spinetti A, Putzolu V, Casari S, Tomasoni L, Quiros-Roldan E, Favret M, Berchich L, Grigolato P, Callea F, Carosi G; HIV-HCV Co-Infection Study Group (2003).** Severe Hepatotoxicity During Combination Antiretroviral Treatment: Incidence, Liver Histology and Outcome. *JAIDS J Acqui Immun Deficiency Syndromes* 2003;32(3):259-267.

**Coghlan ME, Sommadossi JP, Jhala NC, Many WJ, Saag MS, Jhonson VA (2001).** Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral treated patients with immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. *Clin Infect Dis* 2001 Dec 1;33(11):1914-1921.

**Gonzales-Requena D, et al. (2004).** Short communication: liver toxicity of lopinavir containing regimes in HIV infeted patients with or without hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004a;20(7):698-700.

**Yazdanpanah Y, et al. (2003).** Increased bleeding in HIV positve haemophiliac patients treated with lopinavir-ritonavir. *Aids* 2003;17(16):2397-2399.

**Guest JL, et al. (2004).** Differences in rates of diarrhea in patients with human immunodeficiency virus receiving lopinavir-ritonavir or nelfinavir. *Pharmacotherapy* 2004;24(6):727-735.

**Calista D (2005).** Maculo-papular rash induced by lopinavir/ritonavir. *Eur J Dermatol* 2005;15(2):97-98.

**Gutierrez F, et al. (2004).** Changes in body fett composition after 1 year of salvage therapy with lopinavir/ritonavir containing regimens and its relationship with lopinavir plasma concentrations. *Antivir Ther* 2004;9(1):105-113.

**Hicks C, et al. (2004).** Long term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment naïve patients: 4 year follow-up study. *Aids* 2004 ;18(5):775-779.

**Lafeuillade A, et al. (2004).** Metabolic evaluation of HIV infected patients receiving a regimen containing lopinavir/ritonavir (Kaletra). *HIV Clin Trials* 2004;5(6):293-298.

**Vogel M, Rockstroh JK (2005).** Safety of lopinavir/ritonavir for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(3):403-420.

**Abbot Laboratories Limited (2006).** Fachinformation Kaletra 2006.

**Klein CE, et al. (2006).** “Lack of effect of acid reducing agents on the pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) tablet formulation” 13<sup>th</sup> CROI 2006, Poster # L-1003.

**Hicks C, et al. (2001).** “Kaletra (Lopinavir/ritonavir) therapy in single protease inhibitor patients: 144 week follow up”. 8<sup>th</sup> European Conference on Clinical Aspects of Treatment of HIV Infection 2001, Poster # 220.

**Danner S, et al. (2001).** Kaletra (Lopinavir/ritonavir) and efavirenz: 72 week safety and efficacy evaluation in multiple PI-experienced patients. 41<sup>st</sup> ICAAC 2001, Poster # 1925.

**Molina JM, et al. (2005).** “ Once-daily vs. twice-daily Lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve patients: 96 week results”. 3<sup>rd</sup> IAS 2005, Poster # WePe 12.3C12

**Kaplan SS and Hicks CB (2005).** Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(9):1573-1585.

**Casau NC, et al. (2003).** Brief report: efficacy and treatment limiting toxicity with the concurrent use of lopinavir/ritonavir and a third protease inhibitor in treatment experienced HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(5):494-498.

**la Porte CJ, et al. (2003).** Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy, pharmacokinetics, tolerability and efficacy. *Aids* 2003;17(11):1700-1702.

**De Luca A, et al. (2004).** Deep salvage with amprenavir and lopinavir/ritonavir: correlation of pharmacokinetics and drug resistance with pharmacodynamics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(4):359-366.

**Ribera E, et al. (2004).** Steady-state pharmacokinetics of double-bossting regimen of saquinavir soft gel plus lopinavir plus minidose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(11):4256-4262.

**Bongiovanni M, et al. (2005).** Use of lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients failing a first-line protease inhibitor containing HAART. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(6):1003-7.

**Bongiovanni M, et al. (2003).** Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir related mutations. *Antivir Ther* 2003;8(3):209-214.

**Kashuba AD, et al (2005).** Combining fosaprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *Aids* 2005;19(2):145-152.

**Elzi L, Hirsch HH, Battegay M (2006).** Once-daily directly observed therapy lopinavir/ritonavir plus indinavir as a protease inhibitor-only salvage therapy in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a pilot study. *Aids* 2006;20(1):129-131.

**Benson CA, et al. (2002).** Safety and antiretroviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1 infected protease inhibitor experienced patients. *J Infect Dis* 2002;185(5):599-607.

**Breilh D, et al. (2004).** Virological, intracellular and plasma pharmacological parameters predicting response to lopinavir/ritonavir (KALEPHAR study). *Aids* 2004;18(9):1305-10.

**Canta F, et al. (2005).** Pharmacokinetics and hepatotoxicity of lopinavir/ritonavir in non-cirrhotic HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(2):280-281.

**Gonzalez-Requena D, et al. (2003).** Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *Aids Patient Care STDS* 2003;17(9):443-5

**Castagna A, et al. (2004).** The NIQ of lopinavir is predictive of a 48-week virological response in highly treatment experienced HIV-1-infected subjects treated with lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir Ther* 2004;9(4):537-543.

**Falkensammer B, et al. (2005).** Drug monitoring and viral response to lopinavir/ritonavir or saquinavir/ritonavir containing regimens in individuals infected with the immunodeficiency virus type 1. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18(1):145-154.

**Clarke S, et al. (2002).** Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(4):1143-1145.

**Eron JJ, et al. (2004).** Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis* 2004;189(2):265-272.

**Crommentuyn KM, et al. (2005).** Population pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(4):378-389.

**Crommentuyn KM, et al. (2004).** The plasma and intracellular steady-state pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2004;9(5):779-785.

**Cvetkovic RS, Goa KL (2003).** Lopinavir/ritonavir: a review of its use in management of HIV infection. *Drugs* 2003;63(8):769-802.

**Kempf DJ, et al. (2002).** Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antivir Ther* 2002;7(3):165-174.

**Kempf DJ, et al. (2001).** Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001;75(16):7462-9

**Jain AB, et al. (2003).** Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl* 2003;9(9):954-960.

**Gonzalez-Requena D, et al. (2004).** Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004b;20(3):275-278.

**Robert-Koch-Institut.** [http://www.rki.de/INFEKT/AIDS\\_STD/AZ.HTM](http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/AZ.HTM)

**Kompetenznetz HIV/AIDS.** <http://www.kompetenznetz-hiv.de/>

**Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG).** <http://www.daignet.de/>

**Deutsche AIDS-Hilfe e.V.** <http://www.aidshilfe.de/>

**Hoffmann C, Kamps BS.** HIV.NET 2003, Steinhäuser Verlag.

**Loutfy MR, et al. (2004)** Predictive value of HIV-1 protease genotype and virtual phenotype on the virological response to lopinavir/ritonavir-containing salvage regimens. *Antivir Ther* 2004;9(4):595-602.

**Marcelin AG, et al. (2005).** Virological and pharmacological parameters predicting the response to lopinavir/ritonavir in heavily protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5):1720-1726.

**Sheehan NL, et al. (2006).** Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic Acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother* 2006;40(1):147-150.

**Murphy R, et al. (2005).** "Seven year follow-up of a Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based regimen in antiretroviral (ARV)-naïve subjects". 10<sup>th</sup> EACS 2005, Poster # PE7.9/3.

**Vogel M, et al. (2004).** Management of drug-to-drug interaction between cyclosporine A and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004;10(7):939-944.

**Walmsley S, et al. (2002).** Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346(26):2039-2046.

**Mo H, et al. (2005).** Selection of resistance in protease inhibitor-experienced, human immunodeficiency virus type-1-infected subjects failing lopinavir-and ritonavir-based therapy: mutation patterns and baseline correlates. *J Virol* 2005;79(6):3329-3338.

**Schamblen M, Benson CA, Carr A, et al. (2002).** Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1-infection: Recommendations of an international AIDS society-USA panel. *JAIDS* 2002;31:257-275.

**Friis-Möller N, Weber R, Arminio Monforte AD, et al. (2002).** Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction: The D:A:D study. 10<sup>th</sup> CROI 2002 abstract 130.

**Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, et al. (2003).** Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-10.

**Keruly J, Moore R (2003).** Incidence of and risk factors for AVN in HIV-infected persons. 10<sup>th</sup> CROI 2003 abstract 710.

**Plettenberg A, Stoehr A (2004).** Antiretrovirale Therapie bei HIV und AIDS-Faktoren des Therapieerfolgs. 1. Auflage, UNI-MED-Verlag Bremen 2004.

**Bogner JR (2006).** Proteasehemmer in der HIV-Therapie. 1. Auflage. UNI-MED-Verlag Bremen 2006.

**Herold G und Mitarbeiter (2007).** Innere Medizin 2007. Gerd Herold 2007, Köln.

**Johnson MA, et al. (2006).** A once-daily Lopinavir/ritonavir based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:153-160.

**Kempf DJ, et al. (2004).** 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.

**Johnson MA, et al. (2006).** 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virological failures. *Aids* 2006;20:711-718.

**Harris M, et al. (2006).** Effect on plasma levels of Lopinavir of switching from high dose Lopinavir/ritonavir soft gel capsules (SGC) to tablet formulation. 8<sup>th</sup> Clin Pharm, Poster # 24.

**Leyh M, Winzer R, et al. (...).** Pharmacokinetics of the Lopinavir/ritonavir-meltrex formulation in comparison to the Lopinavir/ritonavir-soft-gelatine capsule.

**Eron JJ, Staszewski S (2006).** The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:476-82.

**Klein CE, et al. (2006).** Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir after multiple dose of administration of Lopinavir/ritonavir tablet co-administered with efavirenz. 8<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infektion 2006, Poster # 366.

**Klein CE, et al. (2006).** Predicted lopinavir and ritonavir pharmacokinetics of high dose Lopinavir/ritonavir as the tablet formulation. 7<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy 2006; Poster # 87.

**Liu W, Klein CE, et al. (2006).** Predicted pharmacokinetics of lopinavir after multiple-dose administration of Lopinavir/ritonavir tablet to pediatric patients.  
8<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2006, Poster # 366.

**Klein CE, et al. ( ).** Effect of efavirenz on Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics from a new tablet formulation. Poster # PE4.3/2.

**Dragsted UB, et al. (2005)** A randomized trial to evaluate Lopinavir/ritonavir versus Saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial.  
Antiviral Therapy 2005;10:735-743.

**Awni W, et al. (2005).** Significantly reduced food effect and pharmacokinetic variability with a novel Lopinavir/ritonavir tablet formulation. 3<sup>rd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2005, Poster # WeOa0206.

**Klein CE, et al. (2007).** The tablet formulation of Lopinavir/ritonavir provides similar bioavailability to the soft-gelatin capsule formulation with less pharmacokinetic variability and diminished food effect. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;44:401-410.

**Oldfield Vicki and Plosker Greg (2006).** Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs 2006;66(9):1275-1299.

**Osinski MA, et al. (2005).** Preclinical evaluation of gastrointestinal tolerability of HIV protease inhibitors in a ferret model. Poster # PE9.7/4.

**Andrade-Neto JL, et al. (2002).** Improved tolerability and quality of life in subjects receiving Lopinavir/ritonavir.  
6<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2002, Poster # P9.

**Sprinz E, et al. (2006).** Substitution with Lopinavir/ritonavir improves patient-reported outcomes including quality of life in patients who were intolerant to their antiretroviral therapy. HIV Clin Trials 2006;7(6):291-308.

**Clotet B, et al. (2007).** Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patient with HIV-1-infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. Lancet 2007;369:1169-1178.

**Hicks C, et al. (2006).** Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the randomized evaluation strategic intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials.  
Lancet 2006;368:466-475.

**Schrader S, et al. (2006).** Significant improvements in self-reported gastrointestinal tolerability, quality of life, patient satisfaction and adherence with Lopinavir/ritonavir after switching from BID soft-gel capsule (SGC) to BID tablets.  
8<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2006, Poster # P104.

**Schrader S, et al. (2006).** Significant improvements in self-reported gastrointestinal tolerability, quality of life (QoL), patient satisfaction and adherence with Lopinavir/ritonavir after switching from BID soft-gel capsule (SGC) to BID tablets.

8<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reaction and Lipodystrophy in HIV 2006, Poster # 81.

**Schrader S, et al. (2006).** Improvements in self-reported adherence and adverse effects with Lopinavir/ritonavir after switching from soft-gel capsules to tablets varies by ethnicity.

8<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2006, Poster # P103.

**Schrader S, et al. (2006).** Switching to Lopinavir/ritonavir (LPV/R) tablets once-daily (TAB-QD) from soft-gel capsule dosed BID/QD (SGC-BID/SGC-QD) led to significant improvements in tolerability, diarrhea, antidiarrheal medication use and satisfaction.

8<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reaction and Lipodystrophy in HIV 2006, Poster # 83.

**Shuter J, et al. (2007).** HIV-infected patients receiving Lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates less than 95 %. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:4-8.

**daSilva B, et al. (2003).** SOKRATES: prospective evaluation of resistance in protease during Lopinavir/ritonavir treatment.

2<sup>nd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2003, Abstract # 779.

**Zhu T, et al. (2005).** New tablet formulation of Lopinavir/ritonavir is bioequivalent to the capsule at a dose of 800/200 mg. 45<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2005, Poster # H-1894.

**Tan Darrel and Walmsley Sharon (2007).** Lopinavir plus ritonavir: a novel protease inhibitor combination for HIV infections.

*Expert Review of Anti-Infective-Therapy* 2007;5(1):13-28.

**von Hentig N (2007).** Lopinavir/ritonavir: Appraisal of its use in HIV therapy.

*Drugs of Today* 2007;43(4):221-247. [www.prous.com/journals](http://www.prous.com/journals).

**Zhu T, Klein CE and Awni W .** Modeling the drug interaction of Lopinavir/ritonavir with efavirenz. Abbott, Abbott Park Illinois 60064, Poster # PI-78.

## **11. Anhang**

11.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

11.2. Baseline-Fragebogen für Patienten

11.3. Follow-up-Fragebogen für Patienten

## 11.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Geschlechterverteilung	35
<b>Abbildung 2:</b> Herkunft des Patientenkollektivs	36
<b>Abbildung 3:</b> Altersverteilung des Patientenkollektivs	36
<b>Abbildung 4:</b> Boxplot der logarithmierten CD4-Werte, Baseline/Follow-up	39
<b>Abbildung 5:</b> Boxplot der logarithmierten HI-VL, Baseline/Follow-up	40
<b>Abbildung 6:</b> Prä/Post Vergleich Lebensqualität	42
<b>Abbildung 7:</b> Mittelwerte der Prä/Post Gemütszustände	43
<b>Abbildung 8:</b> Mittelwerte der Prä/Post Stuhlgang Beschwerden	44
<b>Abbildung 9:</b> Relative Häufigkeiten der Therapie-Präferenzen	45
<b>Abbildung 10:</b> Relative Häufigkeiten Weicher Stuhlgang	46
<b>Abbildung 11:</b> Relative Häufigkeiten Durchfall	46
<b>Abbildung 12:</b> Relative Häufigkeiten der Medikamente gegen Durchfall	47
<b>Abbildung 13:</b> Relative Häufigkeiten der Lebensqualität	47
<b>Abbildung 14:</b> Relative Häufigkeiten für Genug Energie	48
<b>Abbildung 15:</b> Relative Häufigkeiten für Voller Schwung	48
<b>Abbildung 16:</b> Relative Häufigkeiten für Müde	49
<b>Abbildung 17:</b> Relative Häufigkeiten für Erschöpft	49
<b>Abbildung 18:</b> Relative Häufigkeiten für Belastet	50
<b>Abbildung 19:</b> Relative Häufigkeiten für Entmutigt	50
<b>Abbildung 20:</b> Relative Häufigkeiten für Verzweifelt	51
<b>Abbildung 21:</b> Relative Häufigkeiten für Angst	51
<b>Abbildung 22:</b> Relative Häufigkeiten der antiretroviralen Kombinationspräparate	52
<b>Tabelle 1:</b> HIV-Typen und Subtypen	3
<b>Tabelle 2:</b> Klassifikation U.S. CDC 1993	4
<b>Tabelle 3:</b> Minimale und Maximale Plasmakonzentrationen von PI und NNRTI	14
<b>Tabelle 4:</b> Kontraindikationen und Wechselwirkungen von LPV/r	24
<b>Tabelle 5:</b> Einschluss- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs	35
<b>Tabelle 6:</b> Deskriptive Statistiken der CD4 und HI-VL, Prä/Post	38
<b>Tabelle 7:</b> Prä/Post Vergleich CD4 und HI-VL	38
<b>Tabelle 8:</b> Deskriptive Statistiken zu Items der Lebensqualität	41
<b>Tabelle 9:</b> Prä/Post Vergleich der Gemütszustände	42
<b>Tabelle 10:</b> Prä/Post Vergleich der Stuhlgang Beschwerden/Medikamenteneinnahme	44

## Befragung zur Verträglichkeit einer Therapie mit KALETRA® Tablette Baseline

Arzt: \_\_\_\_\_ Pat. ID \_\_\_\_\_ Alter \_\_\_\_\_

Befragungsdatum \_\_\_\_\_  w  
 m

Größe \_\_\_\_\_ Gewicht \_\_\_\_\_ Ethnische Zugehörigkeit  weiß  
 schwarz  
 asiatisch  
 hispanisch

Therapiebeginn Vortherapie Datum \_\_\_\_\_

### Therapieregime vor KALETRA®-Tablette

- |   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Therapie-naiv      | <input type="checkbox"/> Combivir® (AZT+3TC) | <input type="checkbox"/> Emtriva® (FTC)          | <input type="checkbox"/> Eпивir® (3TC)         |
| <input type="checkbox"/> Kivexa® (ABC+3TC)  | <input type="checkbox"/> Retrovir® (AZT)     | <input type="checkbox"/> Trizivir® (AZT+3TC+ABC) |  |
| <input type="checkbox"/> Truvada® (TDF+FTC) | <input type="checkbox"/> Videx® (ddI)        | <input type="checkbox"/> Viread® (TDF)           | <input type="checkbox"/> Zerit® (d4T)          |
| <input type="checkbox"/> Ziagen® (ABC)      |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Aptivus® (TPV)     | <input type="checkbox"/> Crixivan® (IDV)     | <input type="checkbox"/> Invirase® 500 (INV)     | <input type="checkbox"/> Kaletra® Kps. (LPV/r) |
| <input type="checkbox"/> Norvir® (RTV)      | <input type="checkbox"/> Reyataz® (ATV)      | <input type="checkbox"/> Telzir® (FPV)           | <input type="checkbox"/> Viracept® (NFV)       |
| <input type="checkbox"/> Sustiva® (EFV)     | <input type="checkbox"/> Viramune® (NVP)     |  |  |
| <input type="checkbox"/> Sonstiges:         |  |  |  |

Therapiebeginn KALETRA®-Tablette Datum \_\_\_\_\_

Antiretrovirale Begleittherapie \_\_\_\_\_



## Befragung zur Verträglichkeit einer Therapie mit KALETRA® Tablette Baseline

Arzt: \_\_\_\_\_ Pat. ID \_\_\_\_\_

### Frage 3

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen durch Ankreuzen des entsprechenden Kästchens. Die folgenden Fragen beziehen sich auf Symptome, die Sie evtl. innerhalb der letzten **vier Wochen** hatten.

Wenn Sie an die letzten vier Wochen zurückdenken

a) wie häufig hatten Sie durchschnittlich weichen Stuhlgang?

- Ich hatte keinen weichen Stuhlgang       1-mal am Tag       2-mal am Tag  
 3-4-mal am Tag       5-10-mal am Tag       mehr als 10-mal am Tag

b) wie häufig hatten Sie durchschnittlich Durchfall?

- Ich hatte keinen Durchfall       1-mal am Tag       2-mal am Tag  
 3-4-mal am Tag       5-10-mal am Tag       mehr als 10-mal am Tag

c) wie oft haben Sie durchschnittlich etwas eingenommen, um den Durchfall zu kontrollieren oder zu behandeln ?

- Ich habe nie oder fast nie etwas gegen den Durchfall eingenommen  
 Ich habe manchmal etwas gegen den Durchfall eingenommen (1-2 mal die Woche)  
 Ich habe häufig etwas gegen den Durchfall eingenommen (3-4 mal die Woche)  
 Ich habe sehr oft oder fast immer etwas gegen den Durchfall genommen (5 mal die Woche oder mehr)



## Befragung zur Verträglichkeit einer Therapie mit KALETRA® Tablette Follow-up

Arzt: \_\_\_\_\_ Pat.-Initialen \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_

### Frage 3

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen durch Ankreuzen des entsprechenden Kästchens. Die folgenden Fragen beziehen sich auf Symptome, die Sie evtl. innerhalb der letzten **vier Wochen** hatten.

Wenn Sie an die letzten vier Wochen zurückdenken

a) wie häufig hatten Sie durchschnittlich weichen Stuhlgang?

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ich hatte keinen weichen Stuhlgang | <input type="checkbox"/> 1-mal am Tag    | <input type="checkbox"/> 2-mal am Tag           |
| <input type="checkbox"/> 3-4-mal am Tag                     | <input type="checkbox"/> 5-10-mal am Tag | <input type="checkbox"/> mehr als 10-mal am Tag |

b) wie häufig hatten Sie durchschnittlich Durchfall?

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ich hatte keinen Durchfall | <input type="checkbox"/> 1-mal am Tag    | <input type="checkbox"/> 2-mal am Tag           |
| <input type="checkbox"/> 3-4-mal am Tag             | <input type="checkbox"/> 5-10-mal am Tag | <input type="checkbox"/> mehr als 10-mal am Tag |

c) wie oft haben Sie durchschnittlich etwas eingenommen, um den Durchfall zu kontrollieren oder zu behandeln ?

- Ich habe nie oder fast nie etwas gegen den Durchfall eingenommen
- Ich habe manchmal etwas gegen den Durchfall eingenommen (1-2 mal die Woche)
- Ich habe häufig etwas gegen den Durchfall eingenommen (3-4 mal die Woche)
- Ich habe sehr oft oder fast immer etwas gegen den Durchfall genommen (5 mal die Woche oder mehr)

### Frage 4

Basierend auf Ihrer gesamten Erfahrung mit der KALETRA®-Tablette und Ihrer vorherigen Behandlung vor der Umstellung, welche Behandlung würden Sie bevorzugen?

- Beide gleich gut
- KALETRA®-Tablette
- Vorherige Therapie

## **12. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, meinen herzlichen Dank aussprechen.

An erster Stelle sind dabei Herr Prof. Dr. med. Schlomo Staszewski und Herr Dr. med. Matthias Wienold zu nennen. Durch Ihre Unterstützung und Betreuung haben Sie zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem danke ich dem Team der HIV-Ambulanz, der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main und der HIV-Schwerpunktpraxis Dres. Gute, Locher, Lutz in Frankfurt am Main, für die Bereitstellung der Patientendaten und die kooperative Zusammenarbeit.

## **14. Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel,

„Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität unter Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) Tablette im Vergleich zur Kapsel im Rahmen einer HAART.“ Eine prospektive, nicht randomisierte Untersuchung von 282 HIV-Patienten.

in der Infektiologie (Infektionsstation, HIV- und Tropenambulanz) des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Schlomo Staszewski mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Annette Haberl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden bisher nicht veröffentlicht:

Frankfurt, 17.11.2010

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)