

**Vergleich von zwei dosisreduzierten Proteasehemmerkombinationen mit
Indinavir/Ritonavir (400/100 mg vs. 600/100 mg) BID bei therapienaiven
HIV-1 infizierten Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von Ernst Michael Rodermann
aus Kyllburg

2007

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Rockstroh
2. Gutachter: PD Dr. rer. nat. O. Schildgen

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.04.2007

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 6 |
| 1.1 HIV und AIDS | 6 |
| 1.2 Verlauf und klinische Stadieneinteilung der HIV-Infektion | 6 |
| 1.3 Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) | 8 |
| 1.4 Fragestellung der Arbeit | 11 |
| | |
| 2. Methoden | 12 |
| 2.1 Patienteneinschluss | 12 |
| 2.2 Studienmedikation | 15 |
| 2.3 Laboruntersuchungen | 15 |
| 2.3.1 Hämatologie | 15 |
| 2.3.2 Klinische Chemie | 16 |
| 2.3.3 HIV-Parameter | 16 |
| 2.4 Pharmakokinetische Untersuchung und Probenanalyse | 17 |
| 2.5 Beurteilung der Sicherheit und Toxizität der Studienmedikation | 18 |
| 2.6 Statistische Analyse der Daten | 18 |
| | |
| 3. Ergebnisse | 20 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 20 |
| 3.2 Behandlung der Patienten | 20 |
| 3.2.1 Änderung der Dosis von Indinavir im Verlauf der Studie | 22 |
| 3.2.2 Pharmakokinetische Daten von Indinavir in COREDIR 2 | 23 |
| 3.3 Wirksamkeit der Therapie - Verlauf von Helferzellzahl und Viruslast | 26 |
| 3.4 Verträglichkeit der Therapie | 27 |
| 3.4.1 Therapieabbrüche | 27 |
| 3.4.2 Nebenwirkungsprofil | 28 |
| 3.4.3 Verlauf der Laborwerte | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 4. Diskussion | 33 |
| 4.1 Geboostertes Indinavir in COREDIR 2 | 33 |
| 4.2 IDV/RTV in reduzierter Dosis unter therapeutischem drug monitoring | 33 |
| 4.2.1 Antiretrovirale Wirksamkeit von dosisreduziertem IDV | 34 |
| 4.2.2 Verträglichkeit von dosisreduziertem IDV | 35 |
| 4.2.3 Pharmakokinetische Parameter im Vergleich | 36 |
| 4.3 Limitierungen der Studie COREDIR 2 | 39 |
| 4.4 Schlussfolgerung | 40 |
| | |
| 5. Zusammenfassung | 43 |
| | |
| 6. Literaturverzeichnis | 44 |
| | |
| 7. Anhang | 50 |
| 7.1 Abbildungen | 50 |
| 7.2 Danksagung | 54 |
| 7.3 Lebenslauf | 55 |

Abkürzungsverzeichnis

- 3TC Lamivudin
- AIDS Acquired Immunodeficiency Syndrom
- ALT Alanin-Aminotransferase
- ART Antiretrovirale Therapie
- AST Aspartat-Aminotransferase
- BID lat.: Bis in die (zweimal täglich)
- CDC Centers for disease control
- CYP Cytochrom P
- DNA Desoxyribonukleinsäure
- HAART Hochaktive Antiretrovirale Therapie
- HCV Hepatitis C Virus
- HIV Humanes Immundefizienz Virus
- IDV Indinavir (Crixivan ®)
- ITT Intent to treat-Analyse
- IVDA intravenöser Drogenabusus
- KG Körpergewicht
- NRTI Nukleosidische Reversetranskriptase-Inhibitoren
- NNRTI Nicht nukleosidische Reversetranskriptase-Inhibitoren
- OT On treatment-Analyse
- PI Proteaseinhibitor
- RNA Ribonukleinsäure
- RTV Ritonavir (Norvir ®)
- TDM Therapeutic drug monitoring
- TGL Triglyceride
- TID lat.: Tris in die (dreimal täglich)

1. Einleitung

1.1 HIV und AIDS

Das erworbene Immundefizienz Syndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) wurde im Jahre 1981 erstmals in den USA beschrieben, nachdem es dort bei bisher gesunden jungen homosexuellen Männern gehäuft zu Lungenentzündungen mit *Pneumocystis carinii* (heute: *Pneumocystis jirovecii*) und seltenen Hauttumoren (Kaposi Sarkom) gekommen war (Centers for Disease Control, CDC, MMWR 30, 1981 a-c; Gottlieb et al., 1981; Masur et al., 1981). Im weiteren Verlauf wurde die Erkrankung sowohl bei männlichen als auch weiblichen intravenös Drogenabhängigen, bei Empfängern von Bluttransfusionen sowie Hämophilie-Patienten beobachtet. Die Erkrankung nahm epidemische Ausmaße an, und man erkannte, dass hier ätiologisch ein sowohl sexuell, als auch durch Blut und Blutprodukte übertragener Erreger vorliegen musste.

Durch retrospektive Untersuchungen konnte belegt werden, dass sich die der AIDS Erkrankung zugrunde liegende Infektion mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV) bereits Anfang der 1960er Jahre zunächst unbemerkt weltweit ausgebreitet hatte. Die heute bekannten und belegten Übertragungswege der Erkrankung sind sexuelle Kontakte mit HIV-Infizierten, gemeinsamer Gebrauch von Spritzenutensilien (Drogenabhängige), Transfusionen von Blut oder Blutprodukten (insbesondere in Ländern, in denen die Blutspenden nicht auf HIV getestet werden), sowie die Übertragung des Virus von der infizierten Mutter auf das Neugeborene (pränatal, perinatal oder durch Stillen).

Im Vergleich zu Deutschland, wo ca. 80 % der HIV-Infizierten männlich sind und der Altersgipfel in der Altersgruppe zwischen 25 und 40 Jahren erreicht wird, sind in Entwicklungsländern (mit vorwiegend heterosexueller Übertragung von HIV) mehr als die Hälfte der Infizierten weiblich und der Altersdurchschnitt liegt unter 25 Jahren (Haas et al., 2004).

1.2 Verlauf und klinische Stadieneinteilung der HIV-Infektion

Zielzellen des HI-Virus sind Zellen, die ein CD4 Oberflächenantigen tragen: T-Helfer Lymphozyten (CD4 +), Makrophagen, Monozyten, Langerhans' Zellen der Epidermis und Teile der Mikroglia. Es resultiert ein progredienter Verlust vor allem an T-Helfer Lymphozyten, wodurch sich ein Immundefekt entwickelt. Die Viruslast (Zahl der HIV-Kopien/ml Plasma) steigt wenige Tage nach der Infektion sehr steil und erreicht extrem hohe Werte. Gleichzeitig dazu sinkt die Zahl der CD4-Zellen deutlich. In den ersten Wochen können Abfälle von mehreren 100 CD4-Zellen/ μ l beobachtet werden. Nach einigen Monaten kommt es zu einer Stabilisierungsphase und oft wird sogar wieder der Normbereich erreicht, jedoch nicht mehr die ursprünglichen, individuellen Ausgangswerte. Die Antikörper treten in der Regel 4-6 Wochen nach der Infektion auf. Zeitgleich reduziert sich die Viruslast auf weniger als 1 % des initialen Wertes und bleibt anschließend auch ohne Behandlung weitgehend stabil auf einem Niveau, das man auch als viralen Setpoint bezeichnet. Die Höhe der Viruslast kann allerdings individuell erheblich variieren (Kamps BS et al., 2005).

Unbehandelt führt der Immundefekt im weiteren Verlauf zum Auftreten von opportunistischen Infektionen (verursacht durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten mit regional sehr unterschiedlicher Verteilung), sowie zu assoziierten Tumorerkrankungen wie dem Kaposi-Sarkom oder malignen Lymphomen, die unbehandelt zum Tode des Infizierten führen.

Eine allgemeingültige Klassifikation, die notwendig war, um die verschiedenen Stadien der HIV-Infektion einzuteilen, wurde 1987 erstmals von der amerikanischen Gesundheitsbehörde U.S. Centers for Disease Control (CDC) veröffentlicht. Eine revidierte Fassung folgte 1993. Die Patienten werden in drei klinische Kategorien eingeteilt: Patienten, die in die **Kategorie A** gehören, weisen einen positiven HIV-Antikörpertest auf, haben aber noch keine Symptome entwickelt. Hierunter fallen auch Patienten mit einer akuten HIV-Krankheit, die bei ca. 10-20 % der Infizierten 6 Tage bis 6 Wochen nach Infektion auftritt, sowie Patienten mit einem persistierenden generalisierten Lymphadenopathie-Syndrom. Dieses Syndrom wird anamnestisch von ca. 40 % der Patienten durchlaufen. In die **Kategorie B** werden Patienten eingeordnet, die Symptome aufweisen, aber keine der AIDS-definierenden Erkrankungen haben. Hierzu gehören z.B. oropharyngeale Candida-Infektionen, die orale Haarleukoplakie, Herpes zoster oder Infektionen mit HPV 16 und 18 mit Cervixdysplasie. Patienten der **Kategorie C** leiden an AIDS-definierenden Erkrankungen, zu denen unter anderem die Pneumocystis carinii Pneumonie, die Toxoplasmose, die Candida-Ösophagitis oder die Tuberculose gehören. Die AIDS-definierenden Erkrankungen treten im Median 8 bis 10 Jahre nach der Erstinfektion auf.

Eine weitere Unterteilung der Kategorien erfolgt durch 3 Bereiche für die T-Helfer Lymphozyten (μl), hierbei entspricht **1** einer Anzahl von > 500 T-Helferlymphozyten, **2** einer Anzahl von 200-499 und **3** einer Anzahl von < 200 Helferzellen/ μl . Dabei gilt die niedrigste jemals gemessene Helferzellzahl. Eine Rückstufung auch nach Therapie erfolgt nicht. Die Tabelle 1 stellt diese Einteilung anschaulich dar.

Tabelle 1: CDC Stadieneinteilung der HIV Infektion

| | A | B | C |
|---|--|-----------------------------------|---------------------------|
| Zahl der CD 4 positiven T-Lymphozyten (μl) | Asymptomatisch oder akute Infektion oder LAS | Symptomatisch aber nicht A oder C | AIDS-Indikatorkrankheiten |
| ≥ 500 | A1 | B1 | C1 |
| 200-499 | A2 | B2 | C2 |
| < 200 | A3 | B3 | C3 |

1.3 Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Die erste therapeutische Option in der Behandlung der HIV-Infektion war die pharmakologische Hemmung der reversen Transkriptase und wurde 1987 offiziell mit dem Nukleosidanalogen Zidovudin (AZT) zugelassen. Der nächste Schritt bestand in der Kombination zweier nukleosidischer Hemmer der reversen Transkriptase. Der entscheidende Durchbruch in der Behandlung der HIV-Infektion gelang erst mit der Kombination der Nukleosidanaloga mit den neu entwickelten Proteasehemmern. Diese Therapieform wurde ab den Jahren 1995 und 1996 eingesetzt und führte zu einem bemerkenswerten Rückgang von AIDS-definierenden Erkrankungen. Es kam zu einer Senkung der HI-Virämie oft unter die Nachweisgrenze sowie einem deutlichen Anstieg der Helferzellen (CD4+ T-Lymphozyten) mit deutlich gebesserter Immunstatus. Die vollständige Suppression der HIV-Replikation ist die wichtigste lebensverlängernde und die Lebensqualität verbessernde Komponente in der Behandlung von HIV. In der aktuellen Therapie bilden zwei große Substanzgruppen die Grundlage der HAART. Hierbei handelt es sich um die Inhibitoren der reversen Transkriptase (unterteilt in Nukleosidanaloga [NRTI] und Nicht-Nukleosidanaloga [NNRTI]) und die Proteaseinhibitoren. Ihr Einsatz erfolgt heute immer im Rahmen einer Kombinationstherapie. Eine Monotherapie dagegen muss aufgrund einer raschen Resistenzentwicklung vermieden werden. Der virale

Replikationszyklus wird durch die Reverse-Transkriptaseinhibitoren auf Ebene der RNA-abhängigen DNA-Synthese blockiert. Die Wirkung erfolgt über eine Hemmung der reversen Transkriptase, die das Virusgenom in einen DNA-Strang transkribiert, bevor es in das Genom der Wirtszelle integriert wird. Die NNRTI hemmen die HIV-1-reverse Transkriptase selektiv, während die NRTI auch viele andere DNA-Polymerasen blockieren können.

Die Proteaseinhibitoren (auch als Proteinaseinhibitoren bezeichnet) hemmen spezifisch die HIV-Protease. Hierbei handelt es sich um ein virales Enzym, das in der Spätphase des viralen Vermehrungszyklus die Spaltung eines großen Vorläuferproteins in verschiedene für das Virus wichtige Proteine bewirkt. Die Spaltung wird durch die Proteaseinhibitoren verhindert, was zu einer Bildung von nicht-infektiösen Viruspartikeln führt.

Die Einführung einer 3-fach Kombination aus einem Proteaseinhibitor und zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern hat die Prognose von HIV Patienten deutlich verändert. Während die HIV-Infektion über einen langen Zeitraum für nahezu alle Patienten eine tödliche Erkrankung war, wurde nun die kontinuierliche Unterdrückung der viralen Replikation möglich, mit der Folge, dass die Erkrankungshäufigkeit an AIDS definierenden Erkrankungen und damit die Sterblichkeit dramatisch abgenommen haben (Gulick et al., 1998; Palella et al., 1998).

Zur Aufrechterhaltung der kontinuierlichen Suppression der viralen Replikation ist eine Behandlung über Jahre, wenn nicht sogar lebenslanglich notwendig. Eine optimale Strategie für die Therapie der HIV-Infektion erfordert Substanzen, die maximale antivirale Effizienz mit einer minimalen bzw. zumindest akzeptablen Toxizität vereinen. Es sollten Behandlungsregime sein, die möglichst einfach eingenommen werden können und bei denen eine größtmögliche Einnahmesicherheit durch die Patienten gewährleistet ist.

Indinavir (IDV) ist ein Proteaseinhibitor mit einer guten antiretroviralen Effektivität und wurde als erster PI in Kombination mit zwei NRTI untersucht (Gulick et al., 1997). Zu den Hauptnebenwirkungen von IDV zählen Nephrolithiasis und eine indirekte, asymptomatische Hyperbilirubinämie. Weitere Nebenwirkungen sind Alopezie, trockene Haut/Lippen und einwachsende Nägel sowie die bei nahezu allen PI vorkommenden Dyslipidämien und Lipodystrophien. Indinavir wird vorwiegend hepatisch metabolisiert, bei Patienten mit Lebercirrhose sollte die Dosis reduziert werden.

Die Wirksamkeit fast aller Proteaseinhibitoren lässt sich durch Kombination mit dem ebenfalls der Klasse der Proteaseinhibitoren zugehörigen Ritonavir (RTV) steigern, da RTV ein potenter Inhibitor des Isoenzym 3A4 ist, einer Untereinheit des Cytochrom P450-Enzymsystems. Die

Hemmung von gastrointestinalen und hepatischen Enzymsystemen durch die Addition kleiner Dosen Ritonavir führt zu einer Steigerung der wichtigsten pharmakokinetischen Parameter der PIs: Maximalkonzentration (C_{max}), Talspiegel (C_{trough}) und Halbwertszeit (Kempf et al., 1997). Diesen Vorgang bezeichnet man als Boostern. Die höheren Plasmaspiegel garantieren im Vergleich mit dem nicht geboosterten PI mehr Sicherheit in Bezug auf die Wirksamkeit der Substanzen. Die Vorteile der Boosterung liegen in der Reduktion der einzunehmenden Tablettenzahl sowie in einer Verringerung der Häufigkeit der Einnahme. Des Weiteren wird die Resorption der PIs teilweise unabhängig von der Nahrungsaufnahme gemacht, während IDV als Monosubstanz streng nüchtern alle 8 h eingenommen werden muß. Insgesamt resultiert daraus für den Patienten ein deutlich vereinfachtes Einnahmeschema. Die Boosterung mit RTV ist mit allen PIs möglich, mit Ausnahme von Nelfinavir, da hier die Plasmaspiegel nur unwesentlich ansteigen (Kurowski et al., 2002). Die Boosterung mit Ritonavir ist jedoch nicht unproblematisch, da die Erhöhung der Plasmaspitzenpiegel zu vermehrten Nebenwirkungen führen kann.

In der Uniklinik Bonn wurden weltweit erstmals Patienten mit einer geboosterten PI-Therapie behandelt. Hierzu wurde der damalige Goldstandard IDV eingesetzt. Aufgrund der Ergebnisse pharmakokinetischer Voruntersuchungen wurde eine Dosis von 400 mg IDV/400 mg RTV BID gewählt (Rockstroh et al., 2000). Diese Therapie zeigte eine ausgezeichnete virologische Wirksamkeit. Allerdings verzeichnete man auch eine hohe Abbruchrate, die auf RTV assoziierte, schlecht therapierbare Nebenwirkungen wie Parästhesien, Geschmacksstörungen und Übelkeit zurückzuführen war. Außerdem war RTV zeitweise nur als Saft mit üblem Geschmack erhältlich, was ebenfalls dazu führte, dass viele Patienten die Therapie wegen RTV abbrachen. Zur Verbesserung der Verträglichkeit musste nach anderen Strategien gesucht werden.

Die IDV Dosis wurde daher auf 800 mg erhöht bei gleichzeitiger Reduktion der RTV Dosis auf 100 mg. Bei dieser RTV Dosis ist keine eigenständige antivirale Wirksamkeit mehr zu erwarten (sogenannte baby dose). Voigt et al. (2002) konnten in der klinischen Untersuchung dieser Kombination ebenfalls eine sehr gute antivirale Wirksamkeit finden. Hier kam es allerdings zu einer Verschiebung des Nebenwirkungsspektrums hin zu den typischen IDV Nebenwirkungen. Mehr als 30 % der Patienten brachen die Therapie aufgrund einer IDV-assoziierten Nephrolithiasis ab. Daraus resultierend wurden weitere Strategien zur Verminderung der Toxizität untersucht. Zunächst konnten Aarnoutse et al (2003) zeigen, dass Nahrungsaufnahme mit Einnahme der Medikation zur Absenkung der Spitzenspiegel führte. Daraufhin wurden alle

weiteren Untersuchungen mit Nahrungsaufnahme durchgeführt. Der nächste Schritt war die Dosisreduktion auf 600/100 bzw. 400/100 mg IDV/RTV BID (Wasmuth et al., 2004). Diese Untersuchung erfolgte zunächst an gesunden Probanden, da es unethisch erschien, HIV-Patienten dem Risiko einer ungenügenden Suppression der viralen Replikation auszusetzen. Hier konnte tatsächlich gezeigt werden, dass die Spitzenspiegel sanken, während die Halbwertszeit der Substanz gleich blieb. Die Verträglichkeit war unter Dosisreduktion besser. Gleichzeitig wurden allerdings ungenügende Talspiegel bei drei von 15 Patienten in der niedrigeren Dosis gefunden.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Die dieser Dissertation zugrunde liegende klinische Studie COREDIR 2 (**Comparison of two reduced-dose regimens of indinavir (600 mg vs. 400 mg twice daily) and ritonavir (100 mg twice daily) in HIV infected Patients guided by drug monitoring**) untersucht nun erstmals den Einsatz von reduzierten IDV Dosierungen in einem Kollektiv von HIV-Patienten. Aufgrund der beschriebenen Voruntersuchungen muss eine Steuerung der Therapie mittels therapeutischem drug monitoring (TDM) über eine Messung der Plasmaspiegel erfolgen. Hierbei sollen in erster Linie folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie ist die antiretrovirale Wirksamkeit von geboostertem dosisreduziertem IDV ?
2. Wie ist die Verträglichkeit und Sicherheit der dosisreduzierten geboosterten IDV Therapie über laborchemische Parameter bzw. Inzidenz und Schweregrad der aufgetretenen Nebenwirkungen evaluiert?
3. Welche Wertigkeit hat therapeutisches drug monitoring von Indinavir in den untersuchten Dosierungen bei HIV-Patienten ?

2. Methoden

2.1 Patienteneinschluss

Die Untersuchung wurde von März 2003 bis November 2004 in der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt. Daneben nahmen zwei niedergelassene Kollegen aus Berlin teil (Praxis Dr.Lauenroth , Praxis Dres. Jessen).

HIV-infizierte, therapienaive Patienten, bei denen nach internationalen Therapierichtlinien eine HAART indiziert war, konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien mussten erfüllt sein:

Einschlusskriterien:

- Geschäftsfähige Patienten mit unterschriebener Einwilligung
- Alter \geq 18 Jahre
- Dokumentierte HIV Infektion, bisher keine antiretrovirale Medikation

Ausschlusskriterien:

- negativer HIV Test
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber IDV oder RTV
- eines oder mehrere der folgenden Laborresultate:
 - Hämoglobin $< 7,5$ g/dl
 - Leukozyten $< 3 * 10^9/L$
 - AST, ALT mehr als 2 fach über den oberen Normwert erhöht
 - Kreatinin mehr als 1,5 fach über den oberen Normwert erhöht
 - Bilirubin mehr als 2 fach über den oberen Normwert erhöht
 - Thrombozyten $< 100 * 10^9/L$
 - Begleitmedikation, die mit IDV oder RTV interagiert (z.B. Carbamazepin oder Rifampicin)
 - Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion

Die Patienten wurden in zwei Therapiearme randomisiert. Patienten in der Gruppe 1 erhielten zu Beginn 600 mg IDV und 100 mg RTV zweimal täglich (sowie zwei nucleosidische reverse Transkriptaseinhibitoren). Die prospektive Randomisierung der Patienten in die beiden Behandlungsarme erfolgte über eine Vierfeldertafel zentral in Bonn. Dabei wurde eine Wichtung für Geschlecht und Helferzellzahl (< 200 versus $> 200/\mu\text{l}$) vorgenommen. Nach 4 Wochen erfolgte erstmals die Messung der Spitzen- und Talspiegel von IDV. Wenn die Plasmaspiegel 2 Stunden nach Nahrungseinnahme (C2h = Spitzenspiegel) zu hoch lagen, d.h. > 10 mg/L (Solias et al. 2002) oder wenn die Tolerabilität des Medikaments nicht akzeptabel war, wurde eine weitere Dosisreduktion auf 400/100 mg vorgenommen, vorausgesetzt dass die Talspiegel hoch genug waren ($> 0,25$ mg/L). Basierend auf Voruntersuchungen an gesunden Probanden (Wasmuth et al., 2004) wurde geschätzt, dass bei einer Reduktion der IDV Dosis von 600 auf 400 mg BID die Talspiegel um etwa 60 % abnehmen würden. Da man zur Aufrechterhaltung einer Virussuppression einen Talspiegel von mindestens 0,1 mg/L benötigt, wurde der cut-off level für eine Dosisreduktion auf 0,25 mg/L gesetzt. Aufgrund der Ergebnisse vorhergehender Studien in der hiesigen Klinik wurden die Patienten angewiesen, die Medikamente mit einer Mahlzeit einzunehmen (Aarnoutse et al., 2003). Patienten in der Gruppe 2 erhielten zu Beginn 400 mg IDV und 100 mg RTV, die Dosis sollte auf 600 mg IDV gesteigert werden, falls die Talspiegel zu niedrig waren, d.h. $< 0,1$ mg/L (Acosta et al., 2000; Burger et al., 1998). Im Falle einer Dosisveränderung wurden 2 Wochen später erneute Messungen der Spitzen- und Talspiegel durchgeführt, um suffiziente IDV Plasmaspiegel sicherzustellen. Effizienz und Sicherheit der HAART sowie IDV Talsspiegel wurden anschließend alle 3 Monate über einen Zeitraum von 48 Wochen reevaluiert. Der Studienplan ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Studienplan COREDIR 2

| Studientag | Gruppe1: 600/100 mg | Gruppe 2: 400/100 mg |
|-----------------------|--|---|
| Screening | Aufklärung und Einverständnis Patienteneinschluss bzw. Ausschluss | |
| 1 | Therapiestart | |
| 14 (Woche 2) | Sicherheitsüberprüfung | |
| 28 (Woche 4) | HIV Parameter Sicherheitsüberprüfung IDV Tal und Spitzenspiegel | |
| 42 (Woche 6) | IDV Talspiegel > 0,1 mg/L und gute Toleranz, Beibehaltung der Initialdosis | |
| | Bei schlechter Toleranz und IDV Talspiegel > 0,25 mg/L oder bei IDV Spitzenspiegel > 10 mg/L, Dosisreduktion auf IDV/RTV 400/100 mg BID. | Bei IDV Talspiegel < 0,1 mg/L Steigerung der Dosis auf IDV/RTV 600/100 mg |
| 56 (Woche 8) | IDV Tal und Spitzenspiegel | |
| 70 (Woche 10) | Nur nach Dosisreduktion: Bei IDV Talspiegel < 0,1 mg/L erneute Steigerung auf IDV 600 mg BID. Bei IDV Talspiegel > 0,1 weiter mit IDV 400 mg BID. | Nur nach Dosissteigerung: Bei IDV Spitzenspiegel < 10 mg/L und IDV Talspiegel > 0,1 mg/L weiter mit IDV 600 mg BID. Bei IDV Spitzenspiegel > 10 mg/L und guter Toleranz Fortführung der Medikation. |
| 84 (Woche 12) | HIV-Parameter Sicherheitsüberprüfung/IDV Talspiegel | |
| 168 (Woche 24) | HIV-Parameter Sicherheitsüberprüfung/IDV Talspiegel | |
| 252 (Woche 36) | HIV-Parameter Sicherheitsüberprüfung/IDV Talspiegel | |
| 336 (Woche 48) | HIV-Parameter Sicherheitsüberprüfung/IDV Talspiegel | |

2.2 Studienmedikation

Die komplette antivirale Therapie wurde den Patienten durch die behandelnden Ärzte verschrieben. Indinavir wurde in Form von 200 und 400 mg Kapseln verordnet, die Medikamente erhielten die Patienten aus der Apotheke ihrer Wahl.

Internationale Behandlungsleitlinien empfehlen neben anderen möglichen Kombinationen, den Einsatz von zwei Nucleosidanaloga mit Proteaseinhibitoren in der initialen Behandlung von ART naiven Patienten. In dieser Studie waren als Kombinationspartner zum geboosterten IDV möglich:

- 1) Tenofovir 245 mg 1 x/Tag und Lamivudin 150 mg 2 x/Tag
- 2) Lamivudin 150 mg 2x/Tag und Stavudin (körpergewichtsadaptiert: < 60 kgKG 30 mg Stavudin 2 x/Tag , > 60 kgKG 40 mg 2x/Tag)
- 3) Zidovudin 300 mg/Lamivudin 150 mg 2x/Tag in einer fixen Kombination als Combivir®.

Ein Wechsel zu anderen Nucleosidanaloga im Falle von Intoleranz war erlaubt.

Die Therapietreue der Patienten wurde durch die regelmäßigen Befragungen sowie durch die Anzahl der ausgestellten Rezepte überprüft. Eine elektronische Überprüfung der Adhärenz fand nicht statt.

2.3 Laboruntersuchungen

Die folgenden laborchemischen Parameter wurden zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten bestimmt. Für die Parameter der Hämatologie und der klinischen Chemie sind stellvertretend die jeweiligen Normbereiche der medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn angegeben.

2.3.1 Hämatologie

Gemessen und ausgewertet wurden Hämoglobin (Normbereich: Männer 14-18 g/dl, Frauen 12-16 g/dl), Leukocyten (Normbereich: $5-10 \times 10^9/L$) und Hämatokrit (Normbereich: 35-47 %)

2.3.2 Klinische Chemie

Für die Untersuchung herangezogen wurden Kreatinin (Normbereich: 0,5-1,4 mg/dl), Bilirubin gesamt (Normbereich: 0,1-1,2 mg/dl), gamma-GT 37 Grad Celsius (Normbereich: -38 U/L), ALT (GPT) 37 Grad Celsius (Normbereich bis 34 U/l), AST (GOT) 37 Grad Celsius (Normbereich – 32 U/L), Triglyceride (Normbereich: -200 mg/dl), Cholesterin (Normbereich: -200 mg/dl) und Glucose (Normbereich: 70 – 115 mg/dl).

2.3.3 HIV-Parameter

Die CD4-Zellzahl absolut und relativ wurden als Surrogatparameter bestimmt, um die Aktivität der Immunabwehr beurteilen zu können. Hierzu wurden die peripheren monoklonalen Zellen mittels eines Epics C®-Flowzytometers (Coulter INC., Hialeh, USA) und kommerziell erhältlicher monoklonaler Antisera im Vollblut in Einfach- und Doppelfluoreszenztechnik differenziert. Die Flowzytometrie erfolgte im Immunologischen Labor der medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. T. Sauerbruch).

Die HIV-RNA wurde als Index für die virale Aktivität in Form der aktuellen Viruslast untersucht, wobei Werte < 50 Kopien/ml unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Die Quantifizierung der HIV-RNA erfolgte mit dem Kitsystem Quantiplex 3.0 (Firma Bayer/Chiron). Dieses Testkit beruht auf der Technik der Quantifizierung der HIV-RNA mittels bDNA (branched DNA). Für die Patienten der Universität Bonn erfolgte diese spezielle virologische Untersuchung im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn (Direktor Prof. Dr. med. K.P. Schaal), Abteilung für Virologie, Prof. Dr. med. B. Matz.

Hier wurden stellvertretend die Untersuchungsmethoden der Universität Bonn dargestellt, die Untersuchung der anderen beiden beteiligten Zentren in Berlin erfolgte in deren Speziallaboratorien.

Zur Kontrolle der Effizienz der ART wurden HI Viruslast und CD4-Zellzahl in den in der Behandlung der HIV Infektion üblichen Intervallen gemessen. 28 Tage nach Beginn der ART wurden die beiden Parameter das erste Mal gemessen, 3 Monate nach Therapiebeginn das zweite Mal, im weiteren Verlauf erfolgte eine Messung alle 3 Monate (Tabelle A im Anhang). Die Interpretation der Werte folgte den üblichen Standards, so wurde z.B. ein virologisches Versagen

definiert als ein Anstieg der Viruslast über die Nachweisgrenze, bestätigt durch eine Kontrollmessung zwei Wochen später.

2.4 Pharmakokinetische Untersuchung und Probenanalyse

Für die Analyse der Plasmatalpiegel und Plasmaspitzenpiegel von IDV wurden die Patienten an den Studientagen 28 und 56 einbestellt. Die Plasmatalpiegel wurden weiterhin an den Tagen 84, 168 und 336 gemessen. Die Patienten stellten sich nüchtern vor und wurden so terminiert, dass exakt 12 Stunden zwischen der letzten Medikamenteneinnahme und der Blutentnahme für den Plasmatalpiegel lagen. Zur Messung des Spitzenpiegels nahmen die Patienten ihre Medikamente mit einem standardisierten Frühstück ein. Es wurden Blutproben gewonnen (jeweils 10 ml) vor Einnahme der antiviralen Medikation und 2 Stunden nach der Einnahme.

Die Blutproben wurden im Kühlschrank gelagert und zur Gewinnung des Plasmas innerhalb von 12 Stunden abzentrifugiert. Die gewonnenen Plasmaproben wurden bei – 70 Grad Celsius bis zur Analyse der Spiegel gelagert. Die Plasmaspiegel von IDV wurden im Institut für klinische Pharmazie der Universitätsklinik Nimwegen mittels *reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC)* (Hugen PW et al., 1999) analysiert. Es handelt sich hierbei um eine valide chromatographische Messung, die entwickelt wurde, um eine gleichzeitige Bestimmung der Plasmaspiegel der Proteaseinhibitoren Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir und Ritonavir durchführen zu können. Die HPLC gehört zu den chromatographischen Trennverfahren, wobei ein Lösungsmittel als mobile Phase zum Transport des zu trennenden Stoffgemisches verwendet wird. Die Trennung der einzelnen Verbindungen erfolgt in einer Säule (meist aus Edelstahl) über ihr Elutionsverhalten. In der reversed-phase Chromatographie ist die mobile Phase polarer als die stationäre Phase. Die reversed-phase Chromatographie wird vorwiegend bei unipolaren oder wenig polaren Substanzen angewendet. Ein nachgeschalteter Detektor misst das Auftreten einer Substanz über ihre Absorptionsänderung. Die Darstellung des Ergebnisses der Stofftrennung erfolgt in Form eines Chromatogramms (Elutionskurve). Sie stellt die Abhängigkeit für die Menge (Konzentration) der eluierten Substanzen von der Zeit dar. Die Abbildung C im Anhang zeigt die Zusammenfassung der Messungen der IDV Plasmakonzentrationen eines Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum.

2.5 Beurteilung der Sicherheit und Toxizität der Studienmedikation

Alle Patienten wurden im Rahmen der jeweiligen Vorstellung körperlich untersucht. Es erfolgten Messungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes nach Riva Rocci. Blut- und Urinuntersuchungen wurden im Rahmen des Screenings durchgeführt sowie zu den im Studienplan festgelegten Zeitpunkten (Tabelle A im Anhang). Ein ausführliches Monitoring der Nebenwirkungen mittels eines selbst erstellten Fragebogens erfolgte bei jedem Termin (Fragebogen B im Anhang). Die insgesamt 17 ausgewählten Nebenwirkungen basieren auf Daten, die in verschiedenen Studien evaluiert wurden: Aarnoutse et al. (2002) und Wasmuth et al. (2004). Im Fragebogen wurden relevante Nebenwirkungen dokumentiert, bezogen auf den Zeitraum seit dem letzten Besuch des Patienten, die bei einer Therapie mit IDV auftreten können (z.B. Zeichen einer Nephrotoxizität wie Dysurie und Flankenschmerzen etc.). Es erfolgte eine Graduierung in mild (Nebenwirkungen, die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht beeinträchtigen: 1 Punkt), mittelmäßig (Nebenwirkungen, die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen können: 2 Punkte) und schwer (Nebenwirkungen, die Aktivitäten des täglichen Lebens unmöglich machen: 3 Punkte).

Die Patienten hatten bei Problemen jederzeit die Möglichkeit, einen in der Behandlung der HIV Infektion erfahrenen Arzt in der jeweiligen Behandlungseinheit zu kontaktieren.

Zur Vermeidung von nephrotoxischen Nebenwirkungen wurden die Patienten angewiesen, pro Tag mindestens 1,5 Liter Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Bei zu erwartenden häufigen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen war eine Medikation mit Metoclopramid oder Dimenhydrinat erlaubt, es wurde aber keine prophylaktische Therapie mit diesen Substanzen durchgeführt.

2.6 Statistische Analyse der Daten

Aufgrund der hauptsächlich beschreibenden Struktur der zugrundeliegenden Studie wurden Methoden der deskriptiven Statistik verwendet.

Die Basisdaten der eingeschlossenen Patienten (Alter, Körpergewicht, Körpergröße etc.), pharmakokinetische Parameter und subjektive Bewertungen des Schweregrads von Nebenwirkungen wurden mittels geeigneter Methoden zur Ermittlung von Median und Spannweite analysiert. Soweit dies nicht anders angegeben ist, sind die Daten als Median mit

Spannweite dargestellt. Ausschluss signifikanter Unterschiede in den Basisdaten erfolgte mittels t-Test für unverbundene Stichproben.

Veränderungen der gemessenen Laborparameter wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben nach Kontrolle einer Normalverteilung ausgewertet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

Die Inzidenz der beobachteten Nebenwirkungen im gesamten Beobachtungszeitraum wurde berechnet, indem der Anteil der Patienten ermittelt wurde, die mindestens einmal über die abgefragte Nebenwirkung während der 6 Visiten berichtet hatten. Zur Beschreibung der Ausprägung der Nebenwirkungen wurden Toxizitätsscores berechnet. Die in den Fragebögen dokumentierten Punkte (siehe oben) wurden für jeden Patienten addiert und durch die Anzahl der Visiten dividiert. Auf diese Weise entstand ein durchschnittlicher Gesamtscore über den Beobachtungszeitraum der Studie. Ein Toxizitätsscore von 1 bedeutet dementsprechend, dass ein Patient im Schnitt pro Visite eine Nebenwirkung mit einem Schweregrad von 1 berichtet. Ein Score von 2 bedeutet dagegen z.B., dass bei jeder Visite eine Nebenwirkung mit Grad 2 oder zwei Nebenwirkungen mit Grad 1 berichtet wurden.

Ein formaler Vergleich zwischen den untersuchten Dosisgruppen war aufgrund der niedrigen Patientenzahl und der hohen Abbrecherrate nicht möglich (nur ein Patient im 600 mg Arm konnte bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes untersucht werden).

Die Studie wurde durchgeführt in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien, die in der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki festgelegt wurden bzw. den zutreffenden Leitlinien der International Conference on Harmonisation (ICH) on Good Clinical Practice (GCP). Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Bonn lag vor.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 14 Patienten in einem Zeitraum von März 2003 bis November 2004 eingeschlossen (Medizinische Klinik I Uni Klinik Bonn: Acht Patienten; Praxis Lauenroth, Berlin: Drei Patienten, Praxis Jessen, Berlin: Drei Patienten). Zwei weitere Patienten wurden evaluiert, konnten aber aufgrund von Ausschlusskriterien (in beiden Fällen bestand eine Leukozytopenie) nicht an der Studie teilnehmen.

Die Patienten waren bei Einschluss in die Studie im Median seit über 2 Jahren HIV-positiv (27 Monate, Streuungsbereich 8-94 Monate). Drei Patienten im Kollektiv hatten eine Koinfektion mit Hepatitis C, entsprechend den Patienten, die sich über einen i.v. Drogenabusus infiziert hatten. Ein Patient wurde bei cerebraler Toxoplasmose als AIDS definierende Erkrankung im Stadium C3 diagnostiziert.

3.2 Behandlung der Patienten

Es wurden sechs Patienten in den Behandlungsarm IDV 400 mg/ RTV 100 mg BID und acht Patienten in den Behandlungsarm IDV 600 mg/RTV 100 mg BID randomisiert. Dabei gab es keine Unterschiede in Bezug auf Alter oder Geschlecht. Die Tabelle 3 zeigt die Patientencharakteristika, die Werte sind entweder als Absolutwerte dargestellt oder als Median mit Spannweite. Die errechneten p-Werte des t-Tests für unverbundene Stichproben zeigen, dass zu Beginn der Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen bestanden.

Tabelle 3: Patientencharakteristika zu Beginn der Behandlung

| Zu Beginn der Therapie | Alle | 400/100 mg | 600/100 mg | p* |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|------|
| Alter (Jahre) | 35 (27-63) | 34 (28-52) | 36 (27-63) | 0,59 |
| Geschlecht: | | | | |
| m | 11 | 5 | 6 | |
| w | 3 | 1 | 2 | |
| Ethnische Herkunft: | | | | |
| Kaukasier | 12 | 5 | 7 | |
| Afrikaner | 2 | 1 | 1 | |
| CDC Stadium: | | | | |
| A1 | 1 | 1 | - | |
| A2 | 1 | - | 1 | |
| A3 | 4 | 2 | 2 | |
| B2 | 4 | 2 | 2 | |
| B3 | 3 | 1 | 2 | |
| C3 | 1 | - | 1 | |
| Übertragungsmodus: | | | | |
| homosexuell | 5 | 2 | 3 | |
| heterosexuell | 3 | 2 | 1 | |
| i.v. Drogenabusus | 3 | 1 | 2 | |
| endemisch | 2 | - | 2 | |
| unbekannt | 1 | 1 | - | |
| Körpergröße (cm) | 175 (163-186) | 170 (163-186) | 176 (168-183) | 0,23 |
| Körpergewicht (kg) | 72 (52-95) | 61,8 (56-72,5) | 74 (52-95) | 0,29 |
| CD 4 Zellzahl (/µl) | 198 (14-523) | 251 (14-523) | 190 (95-400) | 0,70 |
| HIV-RNA (log copies/ml) | 4,97 (3,25-5,78) | 5,07 (3,25-5,78) | 4,90 (3,78-5,58) | 0,85 |
| <u>Nukleosidanaloga:</u> | | | | |
| Tenofovir/Lamivudin | 6 | 3 | 3 | |
| Zidovudin/Lamivudin | 4 | 3 | 1 | |
| Stavudin/Lamivudin | 4 | --- | 4 | |

* 400 vs. 600 mg Indinavir

3.2.1 Änderung der Dosis von Indinavir im Verlauf der Studie

Bei insgesamt drei Patienten wurde eine Dosisänderung vorgenommen und zwar jeweils eine Reduktion von 600 mg auf 400 mg IDV, in einem Fall bei deutlich erhöhtem Plasmaspitzen Spiegel und in den beiden anderen Fällen aufgrund von unter der Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen. Eine Dosissteigerung auf 600 mg IDV war bei keinem Patienten erforderlich, da alle Patienten mit der niedrigen Dosis ausreichende IDV Talspiegel hatten.

Von den Patienten, bei denen eine Dosisreduktion durchgeführt worden war, komplettierten zwei den Studienzeitraum bis Woche 48, ein Patient unterbrach die Therapie kurz vor Ende des Beobachtungszeitraumes bei Flankenschmerzen mit Verdacht auf Nephrolithiasis. Die Studienmedikation wurde zunächst eigenmächtig ohne Rücksprache abgesetzt. Die bildgebende Diagnostik sowie die Urindiagnostik zeigten keinen Anhalt für eine Nephrolithiasis. Dieser Patient wurde daher zwar als Therapieabbrecher, nicht aber als durch IDV verursachten Abbruch gewertet. Die Tabelle 4 zeigt den Verlauf der Studie in Kurzform.

Tabelle 4: Verlauf der Studie COREDIR 2

| Start | Woche 6 | Woche 8 | Woche 12 * | Woche 24 | Woche 36 | Woche 48 |
|----------------------|----------------|----------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 600/100 n = 8 | n = 7 | n = 7 | n = 2 | n = 2 | n = 1 | n = 1 |
| Abbrecher | n = 1 | n = 1 | n = 3 | n = 4 | n = 4 | n = 4 |
| - Grund: | Schwindel | | Inhaftierung Pneumonie | persönlich | | |
| 400/100 n = 6 | n = 6 | n = 6 | n = 9 | n = 8 | n = 7 | n = 7 |
| Abbrecher | n = 0 | n = 0 | n = 0 | n = 1 | n = 2 | n = 2 |
| - Grund: | | | | Alopezie | Inhaftierung | |

*Ab Woche 12 sind die Patienten ,die eine Dosisreduktion erhalten haben ,in der Gruppe mit 400/100 mg dokumentiert.

3.2.2 Pharmakokinetische Daten von geboostertem Indinavir in COREDIR 2

Die bei erster Durchsicht auffälligen Plasmaspiegel, die ggf. auf einem Laborfehler hätten beruhen können, wurden nach Rücksprache mit Dr. Droste (Abteilung für klinische Pharmazie, Universität Nimwegen) erneut analysiert. Auffällig waren bei einem Patienten in Woche 12 annähernd identische Tal- und Spitzenspiegel (0,74 mg/L bzw. 0,72 mg/L), bei einem Patienten in Woche 24 ein sehr hoher Talspiegel (4 mg/L) und bei einem anderen Patienten in der Woche 4 ein im Vergleich zum Talspiegel sehr niedriger Spitzenspiegel (Tal: 0,12 mg/L bzw. Spitze: 0,23 mg/L). Die wiederholten Analysen entsprachen den initialen Ergebnissen, so dass hier kein analytischer Fehler vorlag.

Bei Betrachtung der Talspiegel wird deutlich, dass alle Patienten über dem erforderlichen Grenzwert von 0,1 mg/L lagen und dass ausreichende Talspiegel auch nach Dosisreduktion auf 400 mg weiterhin vorhanden waren. Die beiden Werte, die unterhalb des Grenzwertes lagen (einmal in Woche 4 und einmal in Woche 8), waren durch belegte Non-Compliance bei der Medikamenteneinnahme begründet. Nachdem eine ausführliche Beratung dieser Patienten über die Notwendigkeit einer Therapieadhärenz erfolgte, zeigten sie im weiteren Verlauf durchgehend Talspiegel oberhalb des Grenzwertes. Die Spitzenspiegel sanken bei den drei Patienten nach der Dosisreduktion auf 400 mg (Woche 4: 8,6 mg/L (7,1 – 10,8); Woche 8: 3,5 mg/L (1,9 - 5,3)), obwohl sich der mediane Spitzenspiegel aller eingeschlossenen Patienten nicht signifikant änderte (Woche 4: 4,7 mg/L (0,23 – 10,8); Woche 8: 3,7 mg/L (0,38-5,3); $p=0,84$).

Zwei Patienten hatten in der Woche 24 unerwartet hohe Talspiegel, für die es keine offensichtliche Erklärung gibt. Mit sehr niedrigen Spitzenspiegeln wurden zwei Patienten gemessen, einer in Woche 4 und einer in Woche 12. Die Spitzenspiegel waren nur wenig höher als die korrespondierenden Talspiegel dieser Patienten.

Die Talspiegel, die im Beobachtungszeitraum gemessen wurden, sind in Abbildung 1, die Spitzenspiegel zu Woche 4 und 8 in Abbildung 2 dargestellt.

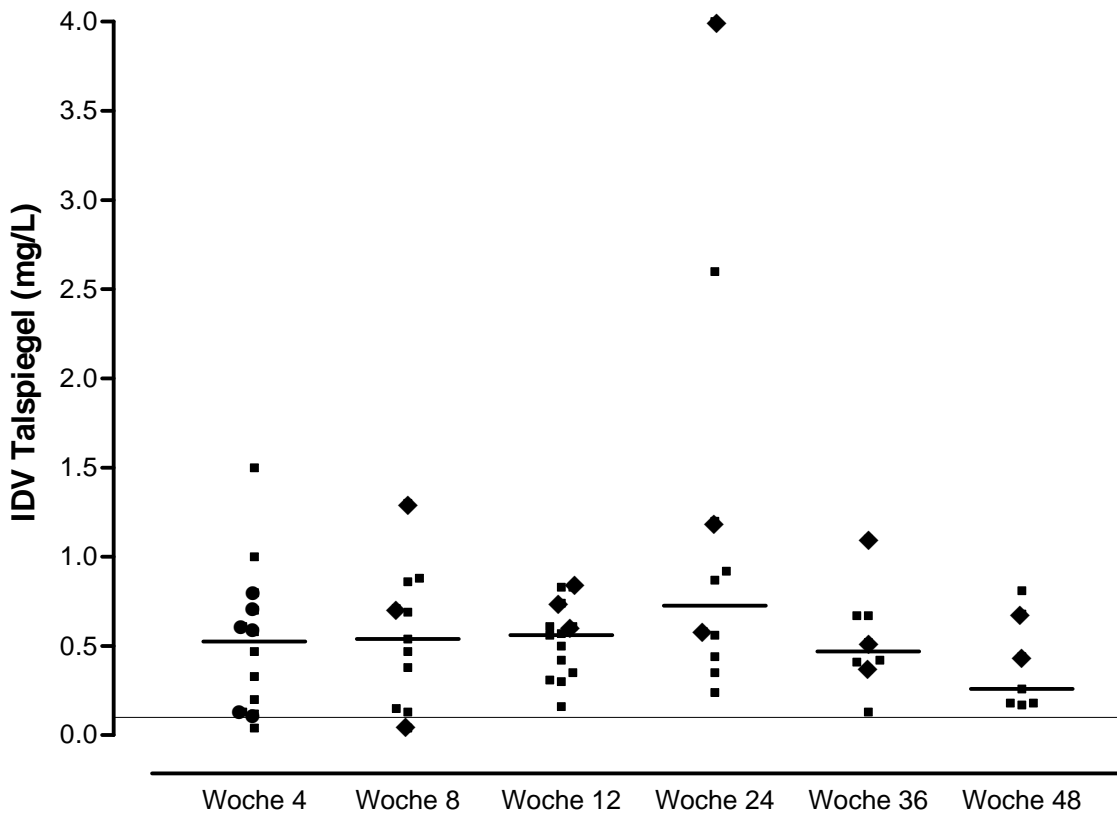


Abbildung 1: IDV Talspiegel Messungen über 48 Wochen

Dargestellt sind die Ergebnisse der IDV Talspiegel für die untersuchten Patienten. Die medianen IDV Talspiegel sind als horizontale durchgezogene Linien dargestellt. Die untere durchgezogene Linie zeigt den Grenzwert von 0,1 mg/L, der als notwendig gilt um eine komplette Suppression der Replikation des HI-Virus aufrechtzuerhalten.

Zum Zeitpunkt Woche 4 sind mit Kreisen (●) die Messwerte derjenigen Patienten markiert, die mit der IDV Dosis 400 mg begonnen haben. Die anderen Messpunkte (■) entsprechen daher den Patienten, die mit der 600 mg Dosis IDV begonnen haben. Es wird deutlich, dass kein relevanter Unterschied in den Talspiegeln zwischen beiden Dosierungen besteht.

Ab Woche 8 sind die Messwerte derjenigen Patienten, deren IDV Dosis von 600 auf 400 mg reduziert wurde, mit Rauten (◆) gekennzeichnet (im Gegensatz zu Woche 4 ist jetzt keine Unterscheidung mehr zwischen den beiden Dosisgruppen notwendig, da im weiteren Verlauf annähernd alle Patienten mit 400 mg behandelt wurden, nur ein Patient wurde bis zum Ende durchgehend mit 600 mg IDV behandelt). Es ist zu erkennen, dass trotz der Dosisreduktion die Talspiegel mit den Spiegeln der Patienten ohne Dosisreduktion vergleichbar sind.

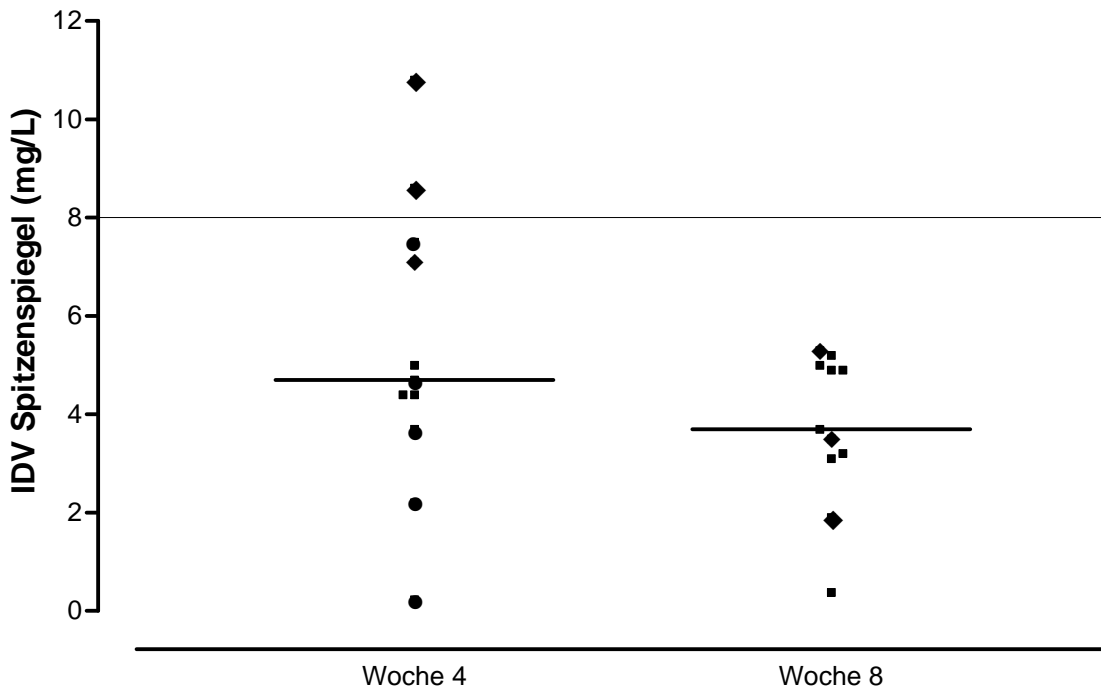


Abbildung 2: IDV Spitzenspiegel in Woche 4 und 8

Dargestellt sind die Messwerte der IDV Spitzenspiegel zu den Zeitpunkten Woche 4 und Woche 8. Die durchgezogenen Linien markieren den medianen IDV Spitzenspiegel zum jeweiligen Zeitpunkt. Die obere durchgezogene Linie zeigt den Grenzwert von 8 mg/L, der als kritisch für eine Indinavir bedingte Toxizität gilt.

Zum Zeitpunkt Woche 4 sind die Messwerte der Patienten, die die Therapie mit 400 mg IDV begonnen haben, durch Kreise (●) dargestellt, die Messwerte der Patienten, die die Therapie mit 600 mg IDV begonnen haben, durch Quadrate (■) markiert. Zusätzlich sind die Messwerte der Patienten, die mit 600 mg IDV begonnen haben und deren Dosis im Verlauf reduziert wurde als Rauten (◆) dargestellt. Es wird deutlich, dass die Spitzenspiegel bei den Patienten, die 400 mg IDV BID einnehmen (●), tendenziell niedriger sind im Vergleich zu der höheren IDV Dosis (■+◆).

Zum Zeitpunkt Woche 8 sind nur noch die Spitzenspiegel derjenigen Patienten mit Rauten markiert, deren Dosis von 600 mg IDV auf 400 mg reduziert wurde. Im Vergleich zu Woche 4 ist eindeutig zu erkennen, dass die Spitzenspiegel durch die Dosisreduktion abnehmen. Dennoch waren die Talspiegel wie in Abbildung 1 dargestellt weitgehend unverändert.

3.3 Wirksamkeit der Therapie - Verlauf von Helferzellen und Viruslast

Die Wirksamkeit der Behandlung war gut, es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Helferzellen von 198/ μ l (14-523) vor Beginn der Therapie auf 371/ μ l (214-927; $p < 0,01$) nach 48 Wochen. Alle Patienten bis auf einen erreichten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. Der eine Patient hatte anfänglich bei Adhärenz-Problemen insuffiziente IDV Talspiegel. In einer im weiteren Verlauf aufgrund des Anstieges der Viruslast erfolgten Resistenztestung zeigten sich die folgenden Mutationen: **NRTI:** K219K; **PI:** L10F/L, K20R/T, D30D/N, M36I, L63P, V77I, N88D/N. Diese Mutationen sind assoziiert mit Resistenzen gegen IDV und Nelfinavir.

Die folgende Abbildung 3 veranschaulicht den Anstieg der Helferzellen unter der geboosterten IDV Therapie. Ein statistischer Gruppenvergleich war, wie oben bereits erwähnt, leider nicht möglich, da in der 600 mg Gruppe nur ein Patient die Therapie bis zum Beobachtungsende erhielt. Angegeben sind der jeweilige Median zum aktuellen Zeitpunkt mit der zugehörigen Spannweite. Die durchgezogene Linie zeigt den Richtwert von 200 CD 4 Zellen/ μ l an. Unterhalb dieses Richtwertes ist mit schweren AIDS-Erkrankungen zu rechnen.

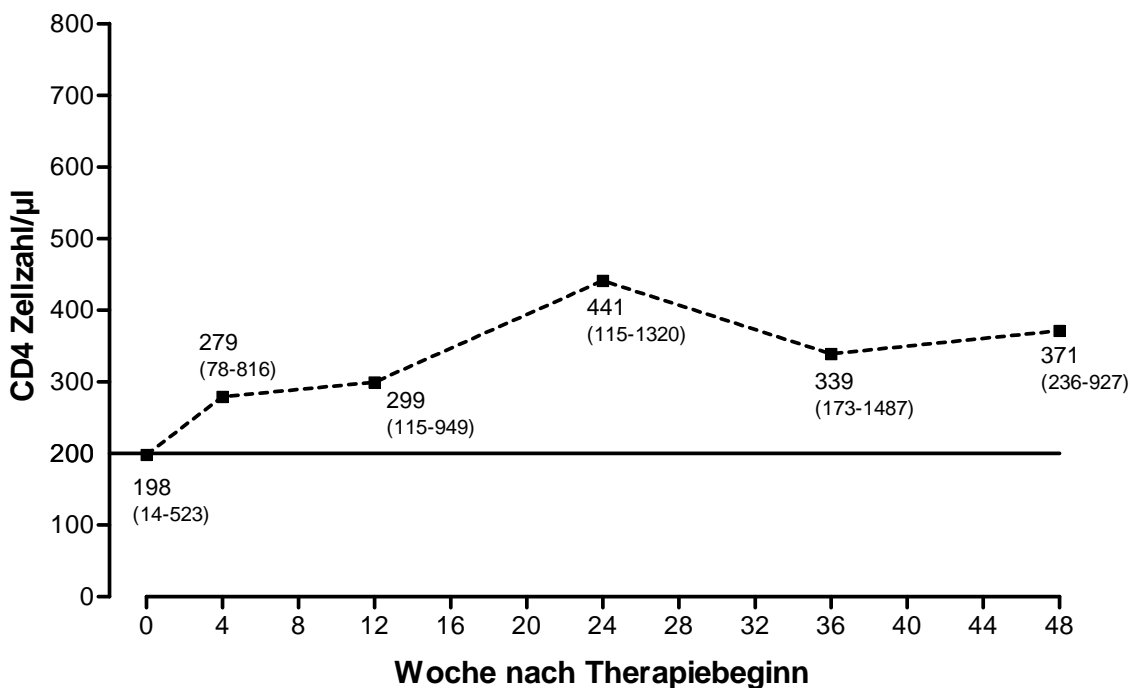


Abbildung 3: Helferzellstatus im Verlauf der Therapie

Der Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze wird in der Tabelle 5 dargestellt und veranschaulicht die Effektivität der Therapie.

Tabelle 5: Anteil der Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt mit HIV RNA unterhalb der Nachweisgrenze

| Zeitpunkt | Patienten in % (HIV RNA Kopien < 50/ml) | |
|-----------|---|-------------------------|
| | On treatment-Analyse | Intent to treat-Analyse |
| Woche 4 | 20 | 20 |
| Woche 12 | 66 | 57 |
| Woche 24 | 80 | 57 |
| Woche 36 | 75 | 42 |
| Woche 48 | 87 | 50 |

On treatment: Einbeziehung nur der zum Zeitpunkt behandelten Patienten

Intent to treat: Alle Abbrecher werden als Therapieversager gewertet unabhängig davon, warum die Therapie beendet wurde

3.4 Verträglichkeit der Therapie

3.4.1 Therapieabbrüche

Die Abbruchrate war mit vier Patienten im Arm mit 600 mg IDV und 2 Patienten im Arm mit 400 mg IDV hoch, jedoch ist nur einer dieser Abbrüche mit einer IDV Nebenwirkung assoziiert. Drei der beteiligten Patienten waren lost to follow-up (zwei aufgrund von Haftstrafen), bei einer Patientin musste aufgrund einer Lobärpneumonie die antiretrovirale Therapie pausiert werden, ein Patient brach die Studie aufgrund einer neu aufgetretenen Alopezie (hier ist durchaus eine Assoziation mit der Therapie möglich) ab und ein Patient nannte persönliche Gründe für den Therapieabbruch, die jedoch nicht näher spezifiziert wurden. Ein Patient entwickelte am Ende des Beobachtungszeitraums Flankenschmerzen und brach eigenmächtig die Medikation ab, in der nachfolgenden ausführlichen Diagnostik fand sich jedoch kein Anhalt für eine Nephrolithiasis. Im 600 mg IDV Arm vollendete nur ein Patient den kompletten Beobachtungszeitraum, daher war, wie bereits oben erwähnt, ein statistischer Gruppenvergleich nicht möglich.

3.4.2 Nebenwirkungsprofil

Obwohl leider eine hohe Rate an Therapieabbrüchen registriert werden musste, war die Verträglichkeit der IDV/RTV Kombination gut. Die Inzidenzen der beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle 6 zusammengefasst, der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde mittels des bereits im Methodenteil beschriebenen Toxizitätsscores quantifiziert.

Tabelle 6: Inzidenz der Nebenwirkungen in %

| Nebenwirkung | Inzidenz |
|-------------------------------|-----------------|
| Allgemeine GI Symptome | 27 |
| Diarrhoe | 31 |
| Blähungen | 46 |
| Übelkeit | 38 |
| Übergeben | 8 |
| Bauchschmerzen | 23 |
| Allg. Nieren Symptome | 14 |
| Flankenschmerz | 31 |
| Dysurie | 0 |
| Kristallurie | 0 |
| Allgemeine Schwäche | 77 |
| Müdigkeit | 54 |
| Fieber | 0 |
| Hautprobleme | 38 |
| Geschmacksveränderungen | 31 |
| Mundkribbeln | 23 |
| Gefühlsstörungen | 15 |
| Kopfschmerzen | 54 |
| Muskelschmerzen | 31 |
| Gelenkschmerzen | 31 |

Der Gesamt-Toxizitätsscore über den Studienzeitraum betrug 0,08 (0,01 – 0,46) und zeigte, dass im Durchschnitt pro Patient deutlich weniger als eine Nebenwirkung mit dem Schweregrad 1 angegeben wurde. Die berichteten Nebenwirkungen waren meist unspezifischer Natur.

Für Indinavir sind außer der bereits genannten Nephrolithiasis folgende Nebenwirkungen relativ spezifisch: die für die Gruppe der Proteaseinhibitoren typischen Nebenwirkungen wie

Lipodystrophie und Dyslipidämie, sowie Hautprobleme (Alopezie, trockene Haut, insbesondere Lippen und einwachsende Nägel). Häufig wird auch eine asymptomatische Hyperbilirubinämie gefunden.

Diese typischen IDV assoziierten Nebenwirkungen, insbesondere Flankenschmerz und Dysurie waren selten (14 %) und von vernachlässigbarer Intensität (Toxizitätsscore von 0,2).

Die Urinuntersuchungen erbrachten bei fünf Patienten eine milde Leukocyturie ($< 70/\mu\text{l}$), bei drei Patienten eine Erythrocyturie ($< 10/\mu\text{l}$ bei zwei Patienten und einmalig ca. $200/\mu\text{l}$ bei einem Patienten, jeweils ohne klinisches Korrelat). Bei keinem Patienten konnte eine Kristallurie nachgewiesen werden.

Die Inzidenz der gastrointestinalen Nebenwirkungen war etwas höher (27%), wobei allerdings auch hier die Ausprägung sehr mild war (Toxizitätsscore von 0,13).

Im Rahmen der körperlichen Untersuchungen wurden bei jeder Visite Herzfrequenz und Blutdruck nach Riva Rocci miterfasst. Im Beobachtungszeitraum konnten hier im untersuchten Kollektiv keine signifikanten Änderungen gesehen werden.

Die Verträglichkeit der Therapie mit reduzierten Dosen von Indinavir erscheint hier insgesamt sehr gut, trotz der dazu im Widerspruch stehenden hohen Abbruchrate.

3.4.3 Verlauf der Laborwerte

Zum Zeitpunkt des Screenings waren alle Laborparameter annähernd im Normbereich, unter der Therapie zeigte sich insgesamt weder bei den Leber- (Bilirubin, AST, ALT, γGT), Stoffwechsel- (Triglyceride, Cholesterin und Glucose) noch bei den Retentionsparametern (Kreatinin) ein signifikanter Anstieg. Die Tabelle 7 stellt dies anschaulich dar.

Tabelle 7: Verlauf der Laborparameter im Studienverlauf

| LABOR | ZEITPUNKT | | | | | | |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| | Baseline | Woche 4 | Woche 12 | Woche 24 | Woche 36 | Woche 48 | p* |
| Leber | | | | | | | |
| Bilirubin (mg/dl) | 0,4 (0,1-1,4) | 1 (0,3-1,9) | 1 (0,3-2,5) | 0,9 (0,3-1,5) | 1,2 (0,4-2,8) | 0,5 (0,4-0,9) | 0,233 |
| ALT (U/l) | 33 (11-66) | 23 (14-48) | 23 (14-828) | 20 (11-358) | 25 (14-208) | 46 (14-169) | 0,761 |
| AST (U/l) | 31 (15-64) | 29 (20-78) | 30 (20-319) | 26 (21-202) | 34 (17-118) | 32 (17-94) | 0,337 |
| γ -GT (U/l) | 40 (13-198) | 27 (18-87) | 31 (15-183) | 42 (17-217) | 40 (19-122) | 79 (32-234) | 0,871 |
| Stoffwechsel | | | | | | | |
| Glucose (mg/dl) | 85 (58-170) | 79 (61-218) | 90 (60-101) | 82 (61-101) | 87 (56-104) | 79 (57-105) | 0,391 |
| TGL (mg/dl) | 125 (87-193) | 159 (122-352) | 140 (65-298) | 168 (99-460) | 157 (103-498) | 103 (84-514) | 0,328 |
| Cholesterin(mg/dl) | 168 (85-206) | 183 (146-225) | 187 (145-235) | 196 (159-248) | 208 (135-240) | 211 (145-216) | 0,067 |
| Retention | | | | | | | |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,8 (0,4-1,2) | 0,9 (0,7-1,3) | 0,9 (0,6-1,3) | 1 (0,7-1,5) | 1 (0,7-1,3) | 0,9 (0,8-1,2) | 0,241 |

* Baseline vs. Woche 48

Zwei Patienten zeigten einen passageren Anstieg der Transaminasen: Ein Patient (A) mit einer ALT von maximal 358 U/l bzw. einer AST von max. 202 U/l in der Woche 24 und ein Patient (B) mit einer ALT von maximal 828 U/l bzw. einer AST von maximal 319 U/l in der Woche 12. Beide Patienten hatten eine chronische HCV-Infektion, erworben bei intravenösem Drogenkonsum. Beim Patienten A wurde zu diesem Zeitpunkt außerdem der mit 0,98 ng/ml höchste individuelle IDV Talspiegel gemessen.

Der Anstieg der Leberenzyme kann als Ausdruck einer Immunrekonstitution nach Einleitung der antiretroviralen Therapie gedeutet werden. Hierbei kommt es aufgrund der verbesserten Immunlage zu einer verstärkten entzündlichen Aktivität der Hepatitis C. Differentialdiagnostisch muss beim Patienten B auch an eine akute toxische Einwirkung gedacht werden, da der Patient kurz zuvor Heroin konsumiert hatte. Gestützt wird dies durch die Tatsache, dass sich die Transaminasen bei diesem Patienten wieder sehr rasch normalisierten. Beim Patienten A dagegen waren die Transaminasen deutlich rückläufig, aber bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch nicht normalisiert. Die antiretrovirale Therapie wurde bei beiden Patienten in unveränderter Dosierung fortgesetzt. Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die passageren Transaminasenanstiege der Patienten im Beobachtungszeitraum.

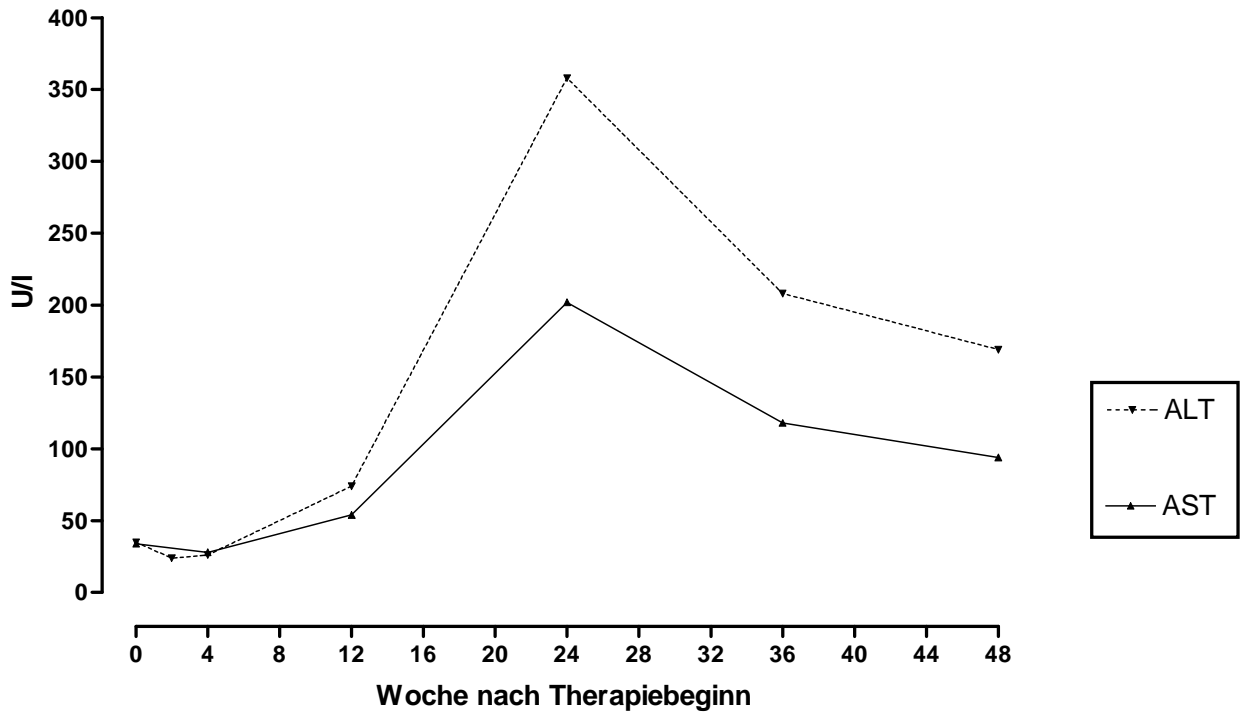


Abbildung 4: Patient A mit chronischer HCV-Koinfektion

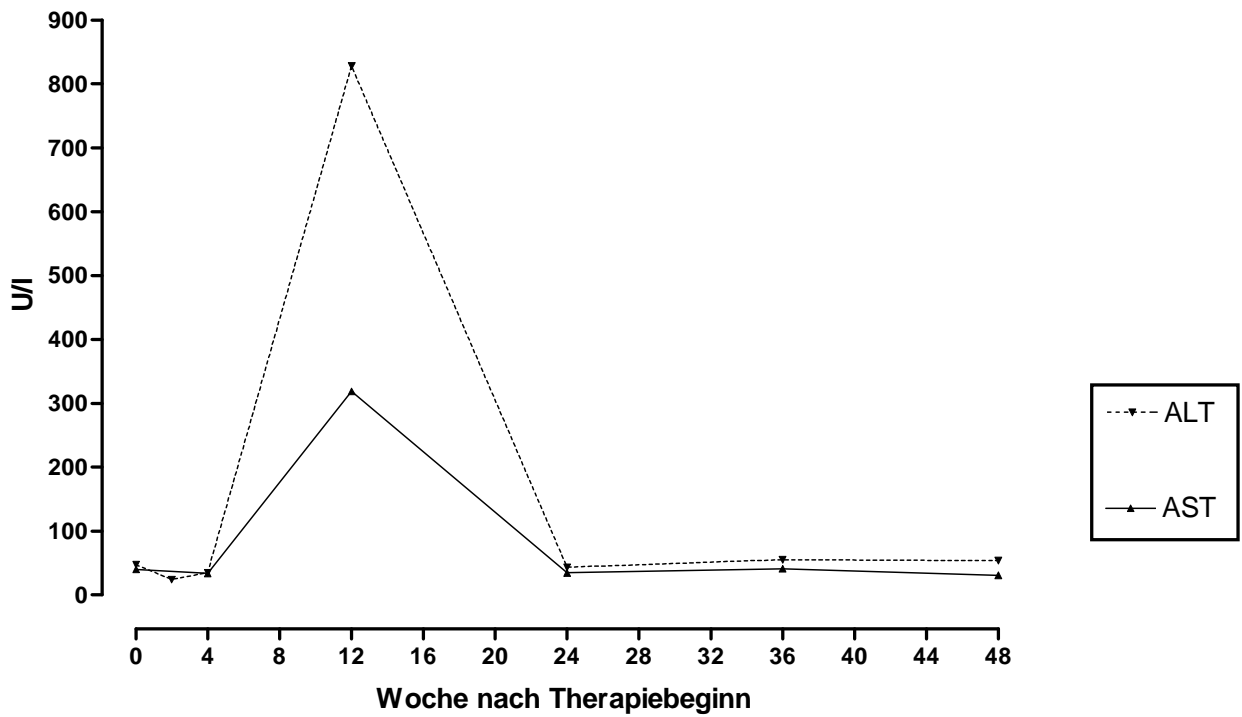


Abbildung 5: Patient B mit chronischer HCV-Koinfektion

4. Diskussion

4.1 Geboostertes Indinavir in der COREDIR 2 Studie

In der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie wurde der geboosterte Proteasehemmer Indinavir in erniedrigten Dosierungen von 600 mg und 400 mg (im Vergleich zur bisherigen Standarddosis von 800 mg BID), jeweils mit 100 mg RTV BID als Booster und 2 NRTI untersucht. Die gewonnenen Daten zeigten eine gute Wirksamkeit von dosisreduziertem IDV und keine Verschlechterung der Wirksamkeit gegenüber der bisherigen Standarddosierung. Die Verträglichkeit dagegen war wesentlich besser, insbesondere traten keine Nephrotoxizität oder andere für IDV typische Nebenwirkungen auf. Es wurde erwartungsgemäß eine Absenkung der Spitzenspiegel beobachtet. Die Talspiegel lagen dagegen weiterhin über dem erforderlichen Schwellenwert von 0,1 mg /L. Die Bedeutung eines Grenzwertes für den Cmin (0,1 mg/L) wurde bereits in mehreren Studien mit IDV demonstriert (Acosta et al., 2000; Burger et al., 1998). Leider war die Abbruchrate aus verschiedenen Gründen hoch, die Aussagekraft dieser Untersuchung ist daher eingeschränkt.

4.2 IDV/RTV in reduzierter Dosis unter therapeutischem drug monitoring

Es konnte trotz der Limitationen der Studie gezeigt werden, dass dosisreduziertes mit Ritonavir geboostertes IDV eine gut wirksame und sichere antiretrovirale Therapie ist. Lamotte et al. (2000) untersuchten die IDV/RTV 400/100 Kombination in einer pharmakologischen Pilotstudie, die eine deutliche Reduktion der Nebenwirkungen im Vergleich zur 800/100 mg BID Kombination zeigte. Ghosn et al. (2003) konnten in einer Studie an 20 Patienten zeigen, dass ein Wechsel von der ungeboosterten Indinavir Therapie (3 x 800 mg/Tag) auf die 400/100 mg Kombination ohne Probleme möglich ist. Es zeigten sich in dieser Studie im Vergleich zur Standardtherapie 2,5 fach erhöhte IDV Talspiegel und 2,5 fach erniedrigte Spitzenspiegel. Duvivier et al. (2003) evaluierten in einer Studie ebenfalls die Sicherheit und Wirksamkeit des IDV/RTV 400/100 Regimes in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga bei bisher therapienaiven HIV Infizierten. Eingeschlossen wurden insgesamt 40 Patienten (hiervon brachen

schlussendlich zehn Patienten die Therapie ab, drei waren lost to follow up). Hier konnte die Sicherheit und Verträglichkeit der 400/100 mg IDV/RTV BID Kombination als first line antiretrovirale Therapie gezeigt werden. Ein weitere Arbeitsgruppe verglich die Kombination 800/100 mg IDV/RTV mit der Kombination 400/100 mg IDV/RTV in einer ART naiven Population und zog das Fazit, dass die niedrigere Dosis die gleiche virologische und immunologische Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit und niedrigeren Kosten zeigt. Trotz der hier rekrutierten großen Patientenzahl von 107 (57 wurden initial mit 800/100 mg BID und 50 mit 400/100 mg BID behandelt) muss kritisch angemerkt werden, dass die Plasmaspiegel retrospektiv und nur in einer Subgruppe von 43 Patienten gemessen wurden (Konopnicki et al., 2005). In Thailand wurden zwei Studien durchgeführt, die sich mit dosisreduzierten geboosterten Indinavir Regimen beschäftigten. Boyd et al. (2005) untersuchten in 19 ART naiven Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung die Pharmakokinetik der IDV/RTV 400/100 mg Kombination und resümierten, dass sich die Indinavir Talspiegel nicht proportional zur Dosisänderung verringerten im Vergleich zur 800/100 mg Dosis, d.h. die Spiegel waren noch geringer als erwartet. Suffiziente IDV Spiegel wurden in mehr als 80 % des Kollektivs erreicht, das virologische Ansprechen bezogen auf einen Zeitraum von 24 Wochen war sehr zufriedenstellend. Cressey et al. (2005) führten an 13 therapienaiven HIV-Infizierten eine klinische Studie durch, um pharmakokinetische Daten zum 400/100 mg IDV/RTV und 600/100 mg Regime zu gewinnen. Hier zeigte sich ebenfalls eine gute antiretrovirale Effektivität der dosisreduzierten Regime bei besserer Verträglichkeit der niedrigeren Dosis.

4.2.1 Antiretrovirale Wirksamkeit von dosisreduziertem IDV

Die Wirksamkeit der Therapie in der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie war unabhängig von der eingenommenen Dosis gut, ein Anstieg der Helferzellen konnte bei allen Patienten erreicht werden. Die Viruslast wurde bei allen Patienten bis auf eine Ausnahme unter die Nachweisgrenze gesenkt. Bei dem Patienten dessen Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte bestanden initial Adhärenzprobleme, die durch insuffiziente Indinavirplasmaspiegel auffällig wurden. Im weiteren Verlauf wurde im Rahmen einer Testung bei wieder ansteigender Viruslast eine genotypische Resistenz gegen Indinavir und Nelfinavir gefunden. Hier besteht entweder die Möglichkeit einer bereits präexistenten Resistenz bzw. einer

unter der aktuellen Therapie erworbenen Resistenz, oder aber der Patient war bereits antiretroviral vorththerapiert worden und hatte dies bei Studieneinschluss verschwiegen.

In der Intent to treat-Analyse (ITT) nach 48 Wochen befand sich bei 50 % der Patienten die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. Hier muss natürlich die hohe Abbruchrate, die nur in einem Fall durch eine IDV bedingte Nebenwirkung bedingt war berücksichtigt werden. In der On Treatment-Analyse (OT) nach 48 Wochen hatten 87 % der Patienten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Im Vergleich dazu fanden Voigt et al. (2002) in der Untersuchung der 800/100 mg IDV/RTV BID Dosierung in der ITT-Analyse 40 % der Patienten nach 48 Wochen unterhalb einer Grenze von 80 Viruskopien/ml

Die Ergebnisse aus COREDIR 2 sind vergleichbar mit denen von Duvivier et al. aus dem Jahr 2003, dort hatten in der ITT-Analyse 50 % der Patienten eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml und in der OT-Analyse 74 % der Patienten. In der oben bereits angesprochenen Studie von Ghosn et al. (2003) mit Patienten, die vorher 800/100 mg IDV/RTV erhalten hatten befanden sich in der ITT-Analyse 87 % in Woche 24 und 86 % in Woche 48 unterhalb einer Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. In der Untersuchung von Konopnicki et al. (mit den oben allerdings bereits dargestellten Einschränkungen) hatten in der ITT-Analyse nach 48 Wochen 77 % der Patienten , die die 800/100 mg IDV/RTV BID Dosis eingenommen hatten, eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. In der Gruppe der Patienten, die mit 400/100 IDV/RTV BID behandelt wurden erreichten 64 % eine Viruslast unterhalb dieser Nachweisgrenze. Cressey et al (2005) fanden in einem kleinen Kollektiv an Thai Patienten, die sowohl 600 als auch 400 mg IDV im Verlauf von 48 Wochen erhalten hatten, 71 % der Patienten in der OT-Analyse unterhalb einer Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Die gute antiretrovirale Wirksamkeit von dosisreduziertem geboostertem IDV in der COREDIR 2 Studie deckt sich somit mit den Ergebnissen anderer Untersucher.

4.2.2 Verträglichkeit von dosisreduziertem IDV

Die Verträglichkeit der Kombinationstherapie war besser als in den in der Vergangenheit erfolgten Untersuchungen mit höheren Dosierungen (Lichterfeld et al., 2002; Voigt et al., 2002) und verglichen mit Voruntersuchungen in der eigenen Klinik an gesunden Probanden (Wasmuth et al., 2004). In der Studie von Voigt et al. (2002) wurden unter einer 800/100 mg Dosierung

IDV/RTV eine Abbruchrate von 47 % (27/57) aufgrund von Nebenwirkungen dokumentiert. Die häufigste Nebenwirkung war die therapieinduzierte Nephrolithiasis. Die Verträglichkeit in COREDIR 2 war ähnlich gut, verglichen mit den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen die sich mit den gleichen Dosierungen beschäftigten (Ghosn et al., 2003; Konopnicki et al., 2005).

Insbesondere fand sich hier im Untersuchungszeitraum keine klinisch signifikante Nephrotoxizität in Übereinstimmung mit den beiden Studien an Thai Patienten, in denen ebenfalls keine klinisch signifikante Nephrotoxizität gefunden wurde (Boyd et al., 2005; Cressey et al., 2005). Bei insgesamt fünf Patienten wurde eine milde Leucocyturie ($< 75\mu\text{l}$) entdeckt. Moderate Leukocyturien werden von manchen Untersuchern als Ausdruck einer IDV assoziierten Nephrotoxizität gesehen (Dieleman et al., 2003). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse bleibt jedoch unklar und es gibt keine akzeptierte Definition oder Interpretation der Urinuntersuchung (Dieleman et al. 2003; Gagnon et al., 2000; Sarcletti et al., 2000).

Gastrointestinale Nebenwirkungen blieben im Bereich der Placebowirkung. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen bei den Laborparametern vor und nach Therapie. In Zusammenschau waren alle beobachteten Nebenwirkungen nur von mildem Schweregrad, entsprechend dargestellt durch die niedrigen Toxizitätsscores.

In zwei Fällen kam es zu einem akuten Anstieg der Transaminasen, der bei bekannter chronischer Hepatitis C der beiden Patienten im Sinne eines Aufflammens der entzündlichen Aktivität im Rahmen der Immunrekonstitution unter antiretroviraler Therapie gedeutet wurde. Unter Fortsetzung der Therapie normalisierten sich die Transaminasen wieder bzw. waren wieder deutlich rückläufig.

4.2.3 Pharmakokinetische Parameter im Vergleich

In COREDIR 2 konnte gezeigt werden, dass die Dosisreduktion von Indinavir ohne Verlust der antiviralen Effektivität und bei guter Verträglichkeit der Therapie möglich ist. Bei allen mit Ausnahme zweier Patienten mit initialer Adhärenzproblematik wurden suffiziente Plasmatalspiegel gemessen, unabhängig von der eingenommenen Dosis. Dies steht allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen der Vorläuferstudie COREDIR an gesunden Probanden, in der wie oben bereits beschrieben, drei von 15 Probanden IDV Spiegel unterhalb des Grenzwertes von 0,1 mg/L bei Einnahme von 400 mg Indinavir hatten. Es wurde dort eine signifikante Korrelation der

Plasmatalespiegel mit dem Körpergewicht der entsprechenden Probanden gefunden (Die Probanden wogen 89, 83 und 90 kg). Diese Korrelation bestand nicht bei Einnahme der höheren Dosis von 600 mg. Es fanden sich jedoch auch schwere Männer mit suffizienten IDV Talspiegeln, so dass es nicht möglich erscheint die Sicherheit einer Dosisreduktion anhand des Körpergewichts abzuschätzen. Der Vergleich der durchschnittlichen Körpergewichte der beiden Studien zeigt keinen wesentlichen Unterschied zwischen gesunden Probanden und HIV-infizierten Patienten (COREDIR: 72 kg (49-90) vs. COREDIR 2: 72 kg (52-95). Verglichen mit den Daten von Duvivier et al. (2003) ergibt sich ebenfalls kein Unterschied, hier betrug das durchschnittliche Körpergewicht 67 kg (43-97). Es sind mehrere Gründe dafür denkbar, dass in einem Kollektiv von HIV-infizierten Patienten die Plasmaspiegel höher sind bzw. in einem größeren Anteil der Patienten über dem erforderlichen Grenzwert von 0,1 mg/L liegen. Ein Grund könnte die bessere Tolerabilität der Substanzen bei HIV-Patienten sein, des Weiteren könnten Unterschiede in der Pharmakokinetik von gesundem und krankem Kollektiv vorliegen, zum Beispiel bedingt durch eine entsprechende Begleitmedikation bei HIV-infizierten Patienten, die mit dem Metabolismus von IDV und RTV interagiert. Häufig liegen bei den Patienten auch gleichzeitig weitere Erkrankungen vor, die den Metabolismus der Proteasehemmer beeinflussen, wie zum Beispiel eine chronische Hepatitis. Analog hierzu sind auch die Ergebnisse der oben bereits zitierten Studie von Ghosn et al (2003) zu sehen. Bei kleiner Patientenzahl (20 wurden eingeschlossen, 18 komplettierten die Studie) konnten in allen Fällen suffiziente Plasmaspiegel unter der geboosterten 400 mg IDV Dosis gemessen werden, wobei Patienten eingeschlossen wurden, die vorher mit ungeboostertem Indinavir in der Standarddosierung behandelt worden waren.

Bei einer höheren Patientenzahl wären in der COREDIR 2 Studie wahrscheinlich wesentlich mehr Patienten mit insuffizienten Plasmaspiegeln gefunden worden. Folglich kann aus den vorliegenden Daten nicht geschlossen werden, dass ein reguläres drug monitoring nicht nötig ist. Auch andere Arbeitsgruppen fanden in größeren Kollektiven insuffiziente IDV Plasmaspiegel (Duvivier et al., 2003; Konopnicki et al., 2005). In Woche 24 fanden sich bei zwei Patienten unerwartet hohe Plasmatalspiegel. Ein Patient, der durchgehend mit der Kombination 400/100 mg IDV/RTV behandelt wurde, hatte einen Talspiegel von 2,6 mg/L. Dieser Patient befindet sich seit 1998 in einem Substitutionsprogramm mit L-Polamidon, eine HCV-Koinfektion ist nicht bekannt. Hier kann nicht ausgeschlossen werden, dass Interaktionen mit illegalen Substanzen die Ursache für den hohen Talspiegel zu diesem Zeitpunkt sind.

Der zweite Patient, der von 600 auf 400mg IDV dosisreduziert wurde, hatte einen Talspiegel von 4 mg/L, ein analytischer Fehler konnte ausgeschlossen werden. Hier fand sich kein offensichtlicher Grund, der den hohen Talspiegel erklären könnte. Des Weiteren fanden sich zwei Patienten mit extrem niedrigen Plasmaspitzenpegeln, einer in Woche 4 und einer in Woche 12. Die Spitzenspiegel waren nur wenig höher als die korrespondierenden Talspiegel der Patienten. Ein analytischer Fehler konnte auch hier ausgeschlossen werden.

Die beiden genannten Ergebnisse, sowohl der hohe Talspiegel, als auch die extrem niedrigen Spitzenspiegel könnten Ausdruck der hohen interindividuellen Variabilität der IDV Plasmaspiegel sein (Burger et al. 2003; van Heeswijk et al., 1999). In den anderen bereits erwähnten Vergleichskollektiven fanden sich folgende Daten: In der COREDIR Studie an gesunden Probanden wurden unter der 400/100 mg Dosierung mittlere Plasmatalspiegel von 0,19 mg/L (0,08-0,36) und unter der 600/100 mg Dosierung von 0,49 mg/L (0,16-1,82) gemessen. Ghosn et al. (2003) fanden 4 Wochen nach dem Switch auf die 400/100 mg Dosis einen medianen Plasmatalspiegel von 0,47 mg/L (0,07-2,4). In der Studie von Duvivier et al. (2003) zeigten sich 4 Wochen nach Therapiebeginn unter der 400/100 mg Dosis ein medianer IDV Spiegel von 0,5 mg/L (0,05-8,1). Im Studienkollektiv von Konopnicki et al. (2005) wurde retrospektiv in der Dosisgruppe 800/100 mg ein medianer Talspiegel von 1,24 mg/L (0-6,11) und in der Dosisgruppe 400/100 mg von 1,77 mg/L (0,08-11) gemessen. Berücksichtigt man in der COREDIR 2 Studie nur die Patienten die durchgehend die 400/100 mg Dosis erhalten haben zeigt sich ein medianer Plasmatalspiegel für alle Messzeitpunkte von 0,5 mg/L (0,12-2,6), bei Hinzunahme der Patienten die im Verlauf von 600/100 mg auf 400/100 mg umgesetzt wurden beträgt der mediane Plasmatalspiegel 0,56 mg/L (0,12-4).

Die Betrachtung der Spitzenspiegel, die in Woche 4 und in Woche 8 gemessen wurden zeigt, dass es nach der Dosisreduktion auf 400 mg IDV bei den betroffenen Patienten zu einer signifikanten Reduktion kommt (in Woche 4 noch bei 600 mg IDV medianer Spitzenspiegel: 8,6 mg/L (7,1-10,8), in Woche 8 medianer Spitzenspiegel: 3,5 mg/L (1,9-5,3). Bezieht man alle untersuchten Patienten mit ein findet sich in der Woche 4 ein medianer Spiegel von 4,7 mg/L (0,23-10,8) und in Woche 8 von 3,7 mg/L (0,38 – 5,3). Im Gegensatz zur antiviralen Wirksamkeit wird davon ausgegangen, dass die Entwicklung von Indinavir bedingten Toxizitäten von der Höhe der Plasmaspiegel abhängt. Insbesondere die Nephrotoxizität, die hervorgerufen wird durch Ablagerung von IDV-haltigen Kristallen im Harntrakt, ist abhängig von der Höhe der Plasmaspiegel (Burger et al., 1999; Dieleman et al., 1999). Ein Spitzenspiegel von 8 mg/L IDV

ist ein Grenzwert, ab dem es zur Ausbildung von Kristallen kommt. Dies konnte bei in-vitro-Experimenten festgestellt werden (Dieleman et al., 2001). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Spitzenspiegel über 9 mg/L mit einem 2,3fach erhöhten Risiko für eine persistierende Leukocyturie einhergehen, einem Zeichen subklinischer Nephrotoxizität (Dieleman et al., 2003). Des Weiteren gibt es Hinweise dafür, dass andere IDV-bedingte Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Hyperbilirubinämie) mit höheren Spitzenspiegeln im Plasma assoziiert sind und dass diese Nebenwirkungen verschwinden, wenn die Plasmaspiegel wieder die durchschnittlichen Werte des entsprechenden Kollektivs erreichen (Rayner et al., 2001). Generell scheinen Plasmaspiegel über 10 mg/L, die während der ersten 4 Stunden nach Einnahme der Substanz persistieren, mit schweren Nebenwirkungen verknüpft zu sein (Solas et al., 2002). Die verbesserte Verträglichkeit von dosisreduziertem IDV in COREDIR 2 lässt sich somit wohl über die Absenkung der Spitzenspiegel erklären.

Bei ausgesuchten Patienten könnte durchaus eine weitergehende Dosisreduktion auf 200 mg Indinavir BID möglich sein. Ein solcher Schritt würde natürlich eine geplante engmaschige Überwachung der Plasmaspiegel erfordern. Zusammenfassend bleibt der optimale Weg, die IDV Dosis individuell zu steuern, weiterhin unklar, ein therapeutisches drug monitoring erscheint auf jeden Fall sinnvoll.

4.3 Limitierungen der Studie COREDIR 2

Initial war eine Teilnehmerzahl von 80 Patienten mit einer HIV-Infektion für COREDIR 2 geplant, dieses Ziel konnte leider nicht erreicht werden und muss als größter Schwachpunkt der Studie angesehen werden. Ein wesentlicher Grund dafür ist in der rasanten Entwicklung der antiretroviralen Therapie zu sehen, bei der in rascher zeitlicher Folge neue Substanzen in die Behandlung der HIV-Infektion eingeführt werden.

Die Substanzklasse der Proteaseinhibitoren hat seit 1995 die Behandlung der HIV-Infektion entscheidend verändert. In mindestens drei großen Studien mit klinischen Endpunkten wurde die Wirksamkeit von Indinavir, Ritonavir und Saquinavir nachgewiesen (Cameron et al., 1998; Hammer et al., 1997; Stellbrink et al., 2000). Indinavir ist historisch gesehen damit einer der ältesten Proteaseinhibitoren und auch eine der am umfangreichsten getesteten Substanzen.

Mittlerweile besteht jedoch die Möglichkeit „modernere“ Proteaseinhibitoren wie Lopinavir, Fosamprenavir oder Atazanavir mit vor allem günstigerem Nebenwirkungsprofil und einfacherem Einnahmemodus einzusetzen. Der Gebrauch von Indinavir ist daher in den letzten Jahren in Deutschland deutlich rückläufig.

In dieser Studie hat zusätzlich zur niedrigen Patientenzahl eine unvorhersehbare Selektion stattgefunden, die dazu geführt hat, dass für die Durchführung der Studie sehr problematische Patienten in die Studie gelangt sind. Illustriert wird dies z.B. dadurch, dass zwei Patienten im Beobachtungszeitraum inhaftiert wurden und somit nicht mehr weiter beobachtet werden konnten.

Die Untersuchungsergebnisse müssen aufgrund der bestehenden Limitierungen mit großer Vorsicht interpretiert werden. Festgehalten werden muss allerdings, dass die Selektion solcher schwer zu therapierender Patienten die Ergebnisse der Untersuchung eher verstärkt. Es ist davon auszugehen, dass die Effektivität der Therapie eher noch unterschätzt wird.

4.4 Schlussfolgerung

Aus den in dieser Arbeit gewonnenen Daten ist zu schlussfolgern, dass es möglich ist, Indinavir in geboosterter Form in deutlich reduzierter Dosierung ohne Wirksamkeitsverlust und bei guter Verträglichkeit in der Therapie der HIV Infektion einzusetzen.

Aus den hier vorliegenden Ergebnissen kann allerdings nicht geschlossen werden, ob die niedrigere 400 mg mit 100 mg Ritonovair geboostertes IDV BID besser toleriert wird als die höhere 600 mg Dosis. Die insgesamt gute Verträglichkeit der Therapie steht in strengem Kontrast zur hohen Abbruchrate der Studie. Die hohe Abbruchrate ist fast komplett durch nichtmedizinische Probleme bedingt, wie z.B. lost to follow up bei Inhaftierung oder nicht näher spezifizierte persönliche Probleme. Einzig ein Fall von Alopezie könnte durch die IDV Therapie bedingt sein und veranlasste den Patienten zum Abbruch der Studie.

Eine dosisreduzierte mit Ritonavir geboosterte Indinavir Therapie sollte regelmäßig durch eine Überwachung der Indinavir Talspiegel kontrolliert werden, eventuell ist bei ausgesuchten Patienten eine weitere Dosisreduktion möglich.

In den Ländern, die sich eine flächendeckende HAART leisten können, ist die HIV-Erkrankung mittlerweile gut behandelbar. Für die Länder, die diese Möglichkeiten nicht haben, müssen

Lösungen gefunden werden, die ebenfalls eine erfolgreiche Behandlung der Virusinfektion ermöglichen und damit die globale Epidemie bekämpfen. Um dies zu gewährleisten, muss eine suffiziente und kostengünstige Therapie bereitgestellt werden. Die folgende Tabelle 8 zeigt die jährlichen Therapiekosten (Stand 2006), der zur Verfügung stehenden Medikamente. Hier ist deutlich erkennbar, dass geboostertes Indinavir die kostengünstigste Alternative in der Klasse der Proteasehemmer ist. Daher hat die 400/100 mg BID IDV/RTV Kombination das Potential die Therapie der ersten Wahl zu werden in Behandlungsrichtlinien von Ländern mit geringen finanziellen Ressourcen. Eine weitere Kostenreduktion ist wahrscheinlich, sobald Indinavir als Generikum vertrieben werden kann.

Tabelle 8: Zugelassene antiretrovirale Präparate und jährliche Kosten in Euro

(aus HIV.net 2006, Hoffmann, Rockstroh, Kamps et al.)

Nukleosidische und Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)

| <i>Handelsname</i> | <i>Abk.</i> | <i>Substanzname</i> | <i>Hersteller</i> | <i>Jährliche Kosten</i> |
|--------------------|-------------|---------------------|-------------------|-------------------------|
| Combivir® | CBV | AZT+3TC | GSK | 6.980 |
| Emtriva® | FTC | Emtricitabin | Gilead | 3.230 |
| Epivir® | 3TC | 3TC, Lamivudin | GSK | 3.230 |
| HIVID® | DDC | DDC, Zalcitabin | Roche | Vertrieb eingest. |
| Kivexa® | | 3TC+ABC | GSK | 7.960 |
| Retrovir® | AZT | AZT, Zidovudin | GSK | 3.590 |
| Trizivir® | TZV | AZT+3TC+ABC | GSK | 12.660 |
| Truvada® | | FTC+TDF | Gilead | 8.480 |
| Videx® | DDI | DDI, Didanosin | BMS | 3.700 |
| Viread® | TDF | Tenofovir | Gilead | 5.220 |
| Zerit® | D4T | D4T, Stavudin | BMS | 3.230 |
| Ziagen® | ABC | Abacavir | GSK | 4.600 |

Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

| | | | | |
|-------------|-----|------------|----------------------|----------------|
| Rescriptor® | DLV | Delavirdin | Pfizer | nur als Import |
| Sustiva® | EFV | Efavirenz | BMS | 4.570 |
| Viramune® | NVP | Nevirapin | Boehringer-Ingelheim | 4.580 |

Protease-Inhibitoren (PIs)

| | | | | |
|---------------|-----|----------------------|----------------------|--------|
| Aptivus® | TPV | Tipranavir* | Boehringer-Ingelheim | 13.170 |
| Agenerase® | APV | Amprenavir* | GSK | 4.970 |
| Crixivan® | IDV | Indinavir* | MSD | 3.910 |
| Invirase 500® | SQV | Saquinavir* | Roche | 7.540 |
| Kaletra® | LPV | Lopinavir/ Ritonavir | Abbott | 7.830 |
| Norvir® | RTV | Ritonavir** | Abbott | 1.215 |
| Reyataz® | ATV | Atazanavir* | BMS | 9.050 |
| Telzir® | FPV | Fosamprenavir* | GSK | 7.560 |
| Viracept® | NFV | Nelfinavir | Roche/Pfizer | 5.680 |

Fusionsinhibitoren

| | | | | |
|---------|------|-------------|-------|--------|
| Fuzeon® | T-20 | Enfuvirtide | Roche | 22.560 |
|---------|------|-------------|-------|--------|

Jährliche, ungefähre Therapie-Nettokosten für die GKV in Deutschland (in Euro)

*Angaben inklusive der Ritonavir-Boosterung (2 x 1-200 mg Norvir®)

**Booster-Dosis

5. Zusammenfassung

In der hier vorgelegten Dissertation wurde eine Dosisreduktion des Proteasehemmers Indinavir bei HIV 1-infizierten therapienaiven Patienten untersucht. Es wurden mittels Randomisation die Dosierungen 600 mg IDV BID und 400 mg IDV BID jeweils in Kombination mit 100 mg Ritonavir als pharmakologischem Booster und 2 Nukleosidanaloga über einen Zeitraum von 48 Wochen verglichen.

Hierbei zeigte sich eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die Suppression der viralen Replikation (87 % der Patienten unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml nach 48 Wochen in der On treatment-Analyse) und eine gute immunologische Wirksamkeit (Anstieg der Helferzellen um 173/ μ l nach 48 Wochen). Die Wirksamkeit war damit genauso gut wie in der zuvor eingesetzten Standarddosis von 800 mg IDV/100 mg RTV BID, die jedoch durch eine ausgeprägte IDV assoziierte Toxizität mit Abbruchraten aufgrund von Nierensteinen von über 30 % belastet war.

Eine relevante Nephrotoxizität wurde in dieser Untersuchung ebensowenig beobachtet wie eine relevante Hauttoxizität, Anstiege von Bilirubin oder Blutfetten. Auch die subjektive Verträglichkeit der reduzierten IDV Dosen war besser im Vergleich zu 800/100 mg IDV/RTV BID. Die bessere Verträglichkeit korreliert mit verringerten IDV-Spitzenpiegeln. Trotz der Dosisreduktion konnten bei allen Patienten suffiziente Talspiegel nachgewiesen werden, die mit der Wirksamkeit der Substanz assoziiert sind.

Die Abbruchrate in der COREDIR 2 Studie war sehr hoch (6 von 14 Patienten). Es war jedoch nur ein Therapieabbruch möglicherweise mit IDV assoziiert, während alle anderen Abbrüche durch andere Gründe wie Inhaftierung, lost to follow up oder ähnliches bedingt waren. Ein formaler Vergleich der beiden Dosisformen war daher nicht möglich, so dass die optimale Strategie für den Einsatz von dosisreduziertem IDV weiterhin unklar bleibt.

Zusammenfassend stellt die Dosisreduktion von IDV einen wichtigen und sicher durchzuführenden Schritt zur Verbesserung der antiretroviralen Therapie dar. Trotz der mittlerweile bestehenden moderneren Möglichkeiten der antiretroviralen Therapie ist die Behandlung mit dosisreduziertem geboostertem Indinavir aufgrund ihrer vergleichsweise niedrigen Kosten eine sinnvolle Option in Ländern mit nur geringen finanziellen Ressourcen.

6. Literaturverzeichnis

Aarnoutse RE, Wasmuth JC, Fätkenheuer G, Schneider K, Schmitz K, de Boo TM, Reiss P, Hekster YA, Burger DM, Rockstroh JK, Administration of indinavir and low dose ritonavir reduces nephrotoxic peak levels of indinavir. *Antivir Ther* 2003, 8:309-314

Acosta EP, Havlir DV, Richman DD, Pharmacodynamics of indinavir in protease-naïve HIV patients receiving ZDV and 3TC. In: 7th Conference on retroviruses and Opportunistic infections; 2000 San Francisco p. Abstract 455

Boyd M, Mootsikapun P, Burger D, Chuenyam T, Ubolyam S, Mahanontharit A, Sangkote Jongkol, Bunyaprawit P, Horsakulchai M, Lange J, Cooper D, Phanupak P, Ruxrungtham K, Pharmacokinetics of reduced dose indinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily in HIV-1- infected Thai patients. *Antivir Ther* 2005, 10:301-307

Burger DM, Hoetelmanns RM, Hugen PW, Mulder JW, Meenhorst PL, Koopmans PP, Brinkman K, Keuter M, Dolmans W, Hekster YA, Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1-infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antivir Ther* 1998, 3:215-225

Burger DM, Boyd M, Duncombe C, Felderhof M, Mahanontharit A, Ruxrungtham K, Ubolyam S, Stek M, Cooper D, Lange J, Phanupak P, Reiss P, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of indinavir with or without low dose ritonavir in HIV-infected Thai patients. *J Antimicrob Chemother* 2003, 51:1231-1238

Cameron DW, Heath-Chiozzi, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, Sun E, Henry D, Rode R, Potthoff A, Leonard J, Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-549

Centers for Disease Control. Kaposi Sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men- New York and California. *MMWR* 30, 1981b, 25:305-307

Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. MMWR 30, 1981a, 21: 250-252

Cressey TR, Leenasirimakul P, Jourdain G, Tod M, Sukrakanchana P, Kunkeaw S, Puttimit C, Lallemand M, Low-doses of indinavir boosted with ritonavir in HIV-infected Thai patients: pharmacokinetics, efficacy and tolerability. J of Antimicrobial Chemotherapy 2005, 55:1041-1044

Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM, Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. AIDS 1999, 13:473-478

Dieleman JP, Salahuddin S, Hsu YS, Burger DM, Gyssens IC, Sturkenboom MC, Stricker BH, Kok DJ, Indinavir crystallization around the loop of Henle: experimental evidence, Journal of Acquired Immune deficiency Syndromes 2001, 28:9-13

Dieleman JP, van Rossum AM, Stricker BCH, Sturkenboom MC, de Groot R, Telgt D, Blok WL, Burger DM, Blijenberg BG, Zietse R, Gyssens IC, Persistent leucocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir. Journal of Acquired Immune deficiency Syndromes 2003, 32:135-142

Duvivier C, Myrto A, Marcelin AG, Ghosn J, Ait-Mohand H, Schneider L, Agher R, Bricaire F, Costagliola D, Calvez V, Peytavin G, Katlama C, Efficacy and safety of ritonavir 100/400 mg twice daily in combination with two nucleoside analogues in antiretroviral treatment-native HIV-infected individuals. Antivir Ther 2003, 8:603-609

Gagnon RF, Tecimer SN, Watters AK, Hatzakis GE, Tsoukas CM, The natural history of leukocyturia associated with indinavir treatment in HIV+individuals. Am J Nephrol 2000, 20:448-454

Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, Wirden M, Agher R, Schneider Luminata, Bricaire F, Duvivier C, Calvez V, Peytavin G, Katlama C, Efficacy of a twice daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. AIDS. 2003, 17:209-214

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A, Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men, evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981, 305:1425-1431

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, Richman DD, Valentine FT, Jonas L, Meibohm A, Emini EA, Chodakewitz JA, Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997, 337:734-739

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, Jonas L, Meibohm A, Holder D, Schleif WA, Condra JH, Emini EA, Isaacs R, Chodakewitz JA, Richman DD, Simultaneous vs. sequential initiation of therapy with indinavir zidovudine, and lamivudine for HIV-1 Infection: 100-week follow-up. JAMA 1998, 280:35-41

Haas W, Krause G, Marcus U, Stark K, Emerging infectious diseases. Der Internist 2004, 45: 684-692

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ Jr, Feinberg JE, Balfour HH Jr, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA, A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infections and CD 4 cell count of 200 per cubic millimetre or less. AIDS Clinical trial group 320 Study team. N Engl J Med 1997, 337: 725-733

Hugen PW, Verweij- van Wissen CP, Burger DM, Wuis EW, Koopmans PP, Hekster YA, Simultaneous determination of the HIV-protease inhibitors indinavir, nelfinavir, saquinavir and ritonavir in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1999, 727:139-149

Kamps BS. Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, Hrsg. HIV.NET 2005. Wuppertal: Steinhäuser Verlag, 2005:29-30

Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, Rodrigues AD, Denissen JF, McDonald E, Kukulka MJ, Hsu A, Granneman GR, Baroldi PA, Sun E, Pizzuti D, Plattner JJ, Norbeck DW, Leonard JM, Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997, 41:654-660

Konopnicki D, De Wit S, Poll B, Crommentuyn K, Huitema A, Chumek N, Indinavir/Ritonavir based therapy in HIV-1-infected antiretroviral therapy-naïve patients: comparison of 800/100 mg and 400/100 mg twice daily. *HIV Medicine* 2005, 6:1-6

Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, Popescu M, Morozikiewicz A, Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. *Clin pharmacol Ther* 2002, 72:123-132

Lamotte C, Peytavin G, Perre P, Chavanet P, de Truchis P, Gilquin J, Increasing adverse events (AE) with indinavir (IDV) dosages and plasma concentrations in four different RTV/IDV containing regimen in HIV-infected patients. In: 2nd International workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; April 2001, Noordwijk, Netherlands, Abstract 4.1

Lichterfeld M, Nischalke HD, Bergmann F, Wiesel W; Rieke A; Theisen A; Fätkenheuer G; Oette M; Carls H; Fenske S; Nadler M; Knechten H; Wasmuth JC; Rockstroh JK, Long-term efficacy and safety of ritonavir/indinavir at 400/400 mg twice a day in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as first line antiretroviral therapy. *HIV Med* 2002, 3:37-43

Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe Van De RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S, An outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. Initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981, 305:1431-1438

Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB; Tassoni CJ; Gupta P; Kingsley LA; Todd JA; Saah AJ; Detels R; Phair JP; Rinaldo CR Jr, Plasma viral load and CD 4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-Infection. *Annals of Int. Medicine* 1997, 126:946-954

Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD, Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient Study investigators. *N Engl J Med* 1998, 338:853-860

Rayner CR, Esch LD, Wynn HE, Eales R, Symptomatic hyperbilirubinemia with indinavir/ritonavir-containing regimen. *Ann Pharmacother* 2001, 35: 1391-1395

Rockstroh JK, Bergmann F, Wiesel W, Rieke A, Thiesen A, Fätkenheuer G, Oette M, Carls H, Fenske S, Nadler M, Knechten H, Efficacy and safety of twice daily first-line Ritonavir/Indinavir plus double nucleoside combination therapy in HIV-infected individuals. German Ritonavir/Indinavir Study Group. *Aids* 2000, 14:1181-1185

Röling J, Draenert R, Goebel FD, Therapieoptionen bei HIV-Realität und Zukunft. *Der Internist* 2005, 46:892-898

Sarletti M, Petta A, Romani N, Lhotta K; König P; Maier H; Zangerle R, Pyuria in patients treated with indinavir is associated with renal dysfunction. *Clin nephrol* 2000, 54:261-270

Solas C, Basso S, Poizot-Martin I, Ravaux I, Gallais H; Gastaut JA; Durand A; Lacarelle, High indinavir C_{min} is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 374-377

Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307

van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Hoetelmans RM, The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 1999, 13:95-99

Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, Gute P, Locher L, Salzberger B, Wöhrmann A, Adam A, Weitner L, Rockstroh JK, First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med.* 2002, 3:277-282

Wasmuth JC, la Porte CJ, Schneider K, Burger DM, Rockstroh JK, Comparison of two reduced -dose regimens of indinavir (600 mg vs. 400 mg twice daily) and ritonavir (100 mg twice daily) in healthy volunteers (COREDIR) *Antivir Ther.* 2004, 9:213-220

7. Anhang

7.1 Abbildungen

A. Zeitplan der Laboruntersuchungen bzw. Sicherheits- und Tolerabilitätsuntersuchungen

| Untersuchung | Screening | w 2 | w 4 | w 12 | w 24 | w 36 | w 48 |
|-----------------------------|-----------|-----|-----|------|------|------|------|
| HIV Parameter | | | | | | | |
| HIV RNA | X | | X | X | X | X | X |
| CD 4 Zellzahl | X | | X | X | X | X | X |
| Blutbild | | | | | | | |
| Hämoglobin | X | X | X | X | X | X | X |
| Hämatokrit | X | X | X | X | X | X | X |
| Leukocyten | X | X | X | X | X | X | X |
| Klinische Chemie | | | | | | | |
| AST | X | X | X | X | X | X | X |
| ALT | X | X | X | X | X | X | X |
| γ-GT | X | X | X | X | X | X | X |
| Bilirubin | X | X | X | X | X | X | X |
| Triglyceride | X | X | X | X | X | X | X |
| Cholesterin | X | X | X | X | X | X | X |
| Kreatinin | X | X | X | X | X | X | X |
| Blutzucker | X | X | X | X | X | X | X |
| Urinanalyse | | | | | | | |
| PH | X | X | X | X | X | X | X |
| Sediment | X | X | X | X | X | X | X |
| Erythrocyten | X | X | X | X | X | X | X |
| Physik. Untersuchung | | | | | | | |
| Blutdruck | X | X | X | X | X | X | X |
| Herzfrequenz | X | X | X | X | X | X | X |
| NW Monitoring | | | | | | | |
| | | X | X | X | X | X | X |

B. Monitoring und Einstufung der Nebenwirkungen

Patientennummer: Dosierung 600 / 400 mg IDV

Datum: - - Tag: - 14 / 28 / 56 / 84 / 168 / 252 / 336

- post-Studie

- Extra Visite, Datum :

NB Alle Fragen beziehen sich auf den Zeitraum seit dem letzten Besuch, nicht auf den Zeitraum davor

Therapietreue Alle Dosen eingenommen?

Höchstens drei Viertelstunden
Abweichung vom Einnahmezeitpunkt?

Art der Einnahme Stets mit Essen (mindestens
2 Brote) eingenommen?

Nebenwirkungen Allgemeiner Zustand?

**Haben Sie in den letzten Tagen eine oder mehrere der folgenden Beschwerden gehabt?
Wenn ja, wie ausgeprägt waren die Beschwerden?**

| | | Wenn ja, wie schwer?* | | |
|-----------------------|-----------|-----------------------|-------------|-------|
| | | Mild | Mittelmäßig | Ernst |
| - Durchfall | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Blähungen | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Übelkeit | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - übergeben | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Bauchschmerzen | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Allgemeine Schwäche | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |

bitte wenden

| | | | | |
|-----------------------------|-----------|---|---|---|
| - Ermüdbarkeit/Schlappeheit | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Fieber | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Hautprobleme / Ausschlag | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Geschmacksveränderungen | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Kribbeln um den Mund | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Gefühlsstörungen | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Kopfschmerzen | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Flankenschmerzen | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Brennen beim Wasserlassen | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Muskelschmerzen | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - Gelenkschmerzen | Ja / Nein | 1 | 2 | 3 |
| - andere Beschwerden | | 1 | 2 | 3 |
| - andere Beschwerden | | 1 | 2 | 3 |

* Erklärung der Schwere der Beschwerden:

mild: die Beschwerden haben keinen Einfluß auf tägliche Aktivitäten
mittelmäßig: die Beschwerden haben Einfluß auf tägliche Aktivitäten
ernst: die Beschwerden machen tägliche Aktivitäten unmöglich

Fragen, andere Probleme?

.....

.....

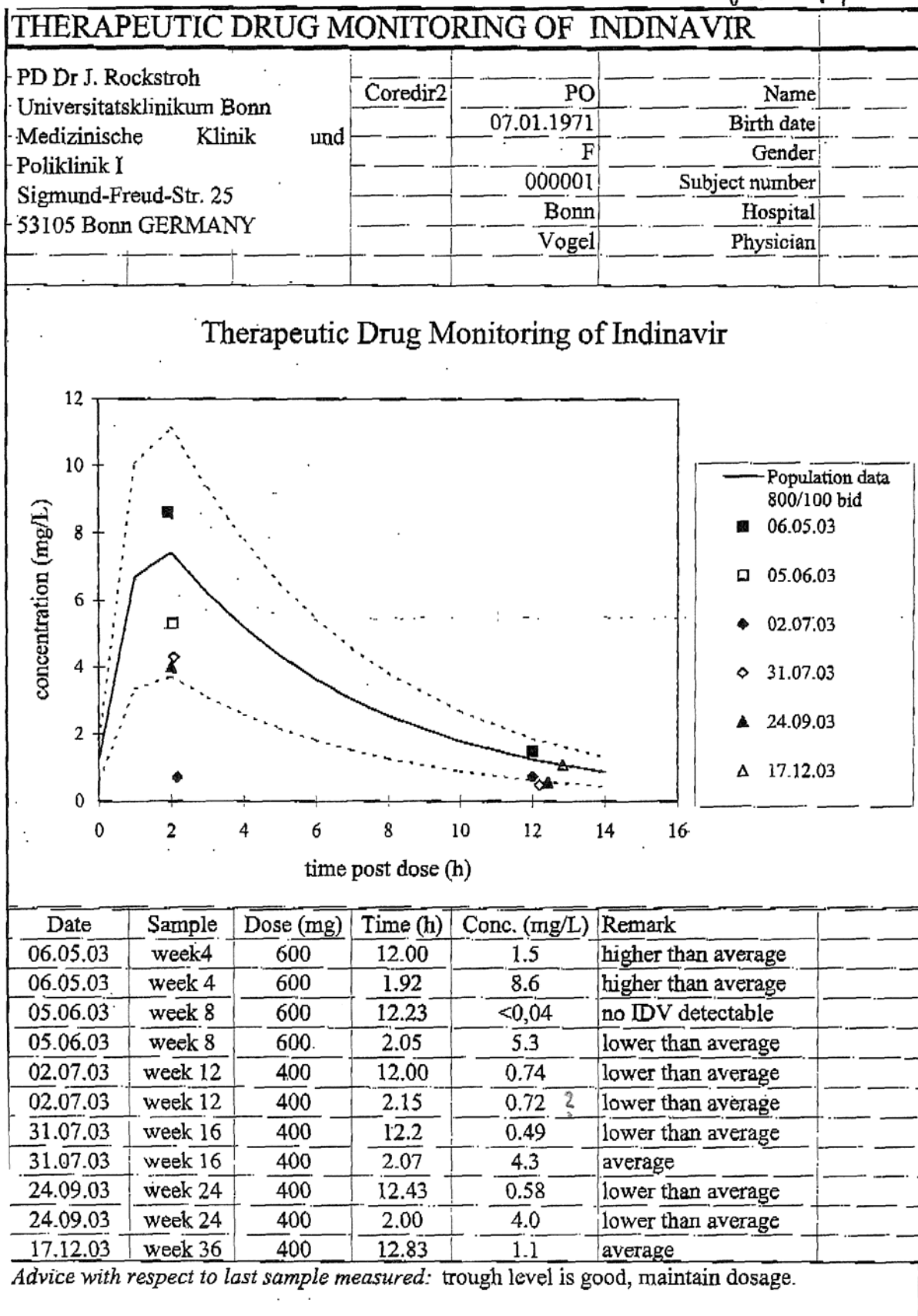
.....

.....

.....

.....

C. Monitoring der IDV Spiegel



7.2 Danksagung

Ganz herzlich danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. Rockstroh für die Überlassung des Themas. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Wasmuth für die sehr gute und stets konstruktive Unterstützung.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der immunologischen Ambulanz danke ich für die immer unkomplizierte und schnelle Zusammenarbeit.

Meiner Ehefrau Claudia, die mich insbesondere in der Endphase der Erstellung dieser Arbeit stets tatkräftig unterstützte sowie meinem Vater der mir immer hilfreich zur Seite stand, danke ich von ganzem Herzen.