

Simone Treichel  
Dr. med.

## **Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Didanosin-haltigen antiretroviralen Therapie unter Einbeziehung der genotypischen Resistenztestung**

Geboren am 08. 03. 1977 in Friedrichshafen  
Reifeprüfung am 26. 06. 1997 in Friedrichshafen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1998 bis SS 2004-07-02  
Physikum am 31. März 2000 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 21. 05. 2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Dermatologie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. D. Petzoldt

Die antiretrovirale Therapie hat seit der Zulassung des ersten Medikaments große Fortschritte gemacht. Seit Einführung der HAART (highly active antiretroviral therapy) wurden große Erfolge dabei erzielt, die Progression der HIV-Krankheit zu verlangsamen. Doch trotz dieser positiven Entwicklungen ergaben sich auch gravierende Nachteile für die Patienten. So sind die unerwünschten Effekte der Proteaseinhibitoren nicht zu unterschätzen und auch die hohe Anzahl der einzunehmenden Tabletten führt zu erheblichen Schwierigkeiten bei der Compliance. Aus diesem Grund stellen die PI-sparenden Therapie-Regime zukünftig eine vielversprechende Alternative dar.

Didanosin ist schon seit längerer Zeit auf dem Markt, in der Formulierung als Tablette ist die Einnahme jedoch unkomfortabel. In der neuen Formulierung als Kapsel und nur einmal täglicher Gabe ist die Einnahme für den Patienten weitaus angenehmer geworden und stellt nun eine attraktive Alternative in der Kombinationstherapie dar. Da nur eine Adhärenz von >95% die volle Wirksamkeit garantiert, ist diese Entwicklung ein wichtiger Schritt in der HIV-Therapie.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Didanosin in der neuen Formulierung als Kapsel bei einmal täglicher Gabe untersucht. Dabei wurde die DDI-haltige mit einer Non-DDI-haltigen Gruppe hinsichtlich Viruslastreduktion und Anstieg der CD4-Zellzahl verglichen.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit die Resistenzentwicklung einer PI-sparenden Therapie analysiert, da dieses Problem in der antiretroviralen Therapie eine immer größere Rolle spielt. Zu diesem Zweck wurde in einer Subgruppe, der DDI, D4T und EFV als

Medikamentenkombination verabreicht wurde, genotypische Resistenzuntersuchungen veranlasst und ausgewertet.

Die Ergebnisse der Didanosin-Gruppe zeigten ähnlich gute Erfolge wie bei der Nicht-DDI-haltigen PI-sparenden Therapie.

In der DDI-Gruppe ist die Viruslast nach 24 Wochen von 4,8 log<sub>10</sub> auf 2,9 log<sub>10</sub> gefallen. In der Vergleichsgruppe sank die Viruslast dagegen nur von 5,0 log<sub>10</sub> auf 4,1 log<sub>10</sub> in der 24. Woche. Hinsichtlich der CD4-Zellzahl war in der DDI-Gruppe ein Anstieg von anfangs 398/μl auf 482/μl in der 24. Woche zu verzeichnen. In der Vergleichsgruppe war der Anstieg von anfangs 358/μl auf 398/μl nach 24 Wochen weniger stark ausgeprägt.

Die Viruslastreduktion bzw. der CD4-Zellzahl-Anstieg fielen wie erwartet bei der Gruppe der naiven Patienten höher aus. Bei den Switch-Patienten blieb die Viruslast weitgehend unter der Nachweisgrenze.

Hinsichtlich der Fettwerte zeigten sich unter der Therapie in keiner der beiden Gruppen starke Abweichungen.

Beide Therapien wurden allgemein gut akzeptiert und zeigten sich als effektive Maßnahme in der Verhinderung von AIDS-definierenden Erkrankungen.

Die statistische Analyse der Ergebnisse ergab im Rahmen der logistischen Regression einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Variablen „Naiv“ und dem Ansprechen der Therapie, woraus auf die Bedeutung der getrennten Beobachtung therapienaiver und vortherspielter Patienten geschlossen werden kann. Die Variable „DDI“ war ohne nennenswerten Einfluss auf das Ergebnis beider Therapien und bestätigte so die ähnlich gute Wirksamkeit beider Gruppen bei der HIV-Therapie. Beim t-Test wurde eine signifikante Reduktion der Viruslast nach der achten und eine marginal signifikante Reduktion nach der 24. Woche festgestellt und somit die gute Wirksamkeit der Therapieregime statistisch bestätigt.

In der Resistenzgruppe sank die Viruslast bis zur 24. Woche um 1,9 log<sub>10</sub>, was die effektive Verhinderung AIDS-definierender Erkrankungen erklärt. Unter der Therapie mit DDI, D4T und EFV kam es zu keinen neuen Mutationen in den Resistenz-Genen, zudem führte die HAART zu einer verminderten Ausbreitung der HI-Viren in Sperma und Liquor.

Allerdings muss man berücksichtigen, dass es sich bei den Vergleichsgruppen nicht um strukturgleiche Gruppen handelte, so dass ein Einfluss externer Faktoren nicht auszuschließen ist. Außerdem fiel das Patientenkollektiv aufgrund der speziellen Fragestellung nicht sehr groß aus und war dadurch anfällig gegenüber Störgrößen.

Die Ergebnisse decken sich weitgehend mit denen anderer Studien auf diesem Gebiet, die somit in ihrer Aussage durch die Ergebnisse der hier untersuchten Studie bestätigt werden.

Abschließend lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Kombinationstherapie mit DDI in der neuen Formulierung als Kapsel bei einmal täglicher Gabe wie auch gerade die spezielle Kombination von DDI, D4T und EFV eine insgesamt äußerst effektive Alternative in der Behandlung von HIV darstellt. Insbesondere bzgl. der Adhärenz ist die Kombination mit der Didanosin-Kapsel sehr vielversprechend.