

Zazie Philippine Bergmann

Dr. med.

## **Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lopinavir / Ritonavir, einem boosted Proteaseinhibitor, in der antiretroviralen Therapie**

Geboren am 19.06.1978 in Nürnberg.

3. Staatsexamen am 06.12.2005 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. D. Petzold

Mit der Einführung der Proteaseinhibitoren 1995 konnten die Erfolge der antiretroviralen Kombinationstherapie deutlich erhöht werden. Die Wirksamkeit dieser Medikamentenklasse führte zu einer Senkung von Morbidität und Mortalität. Jedoch ergaben sich hierbei auch Nachteile für die Patienten: die hohe Tablettenanzahl, das häufige Auftreten unerwünschter Ereignisse und die daraus resultierende sinkende Compliance standen der antiviralen Effektivität entgegen.

Mit der Entwicklung der Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren 1997 wurde daher die Anwendung von Proteaseinhibitoren trotz der guten Wirksamkeit deutlich zurückgenommen.

Erst durch die Entdeckung eines neuen Prinzips wurde der Einsatz der Proteaseinhibitoren in Form der boosted Proteaseinhibitoren wieder interessant. Durch Addition einer therapeutisch nicht wirksamen Dosis Ritonavir zu dem anderen Proteaseinhibitor lässt sich die Tablettenanzahl, und die Ausprägung von Kurz- und Langzeitnebenwirkungen bei höherem effektivem Wirkstoffspiegel reduzieren.

Bei Lopinavir/Ritonavir handelt es sich um die bislang einzige feste Booster-Kombination in einer Kapsel, die seit April 2001 zugelassen ist. Der Einsatz dieses Präparates stellt eine vielversprechende Alternative in der antiretroviralen Kombinationstherapie dar und wurde daher anhand der Wirksamkeit und Verträglichkeit in der vorliegenden Arbeit mit Efavirenz einem Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor, dem bislang wirksamsten Vertreter in der antiretroviralen Kombinationstherapie verglichen. Als Begleittherapie erhielten beide Gruppen zwei Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

Es handelte sich hierbei um eine multizentrische, prospektiv angelegte Studie mit zwei gleich großen Patientengruppen (insgesamt n=334). Ein Vergleich der beiden Substanzen ist in dieser Form bislang nicht in der Literatur beschrieben worden, jedoch für den klinischen Einsatz der Medikamente von großem Interesse.

Hinsichtlich der Viruslastreduktion zeigten beide Gruppen nach der Intent-to-treat-Analyse eine deutliche Verminderung. Nach einem Jahr lag der Anteil der Patienten, die Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit zwei Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren einnahmen, mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml bei 67%. In der Efavirenz-Gruppe lag der Anteil bei 47%.

Die antivirale Wirksamkeit war in beiden Gruppen sowohl bei den therapienaiven als auch bei den vortherapierten Patienten gleich stark. Bei den Patienten, die schon zu Beginn der Studie eine Viruslast unter 50 Kopien/ml aufwiesen, war der Anteil mit einer bleibenden Viruslast unter der Nachweisgrenze nach einem Jahr im Efavirenz-Arm mit 71% höher als im Lopinavir/Ritonavir-Arm mit 63%.

Der Effekt auf die Restitution des Immunsystems anhand des CD4-Zellanzahlanstieges war unter Lopinavir/Ritonavir und unter Efavirenz ähnlich gut. Ein durchschnittlicher Anstieg von 313 Zellen/ $\mu$ l auf 438 Zellen/ $\mu$ l in Woche 24 und auf 439 Zellen/ $\mu$ l in Woche 48 lag in der Lopinavir/Ritonavir-Gruppe vor, während unter Efavirenz die CD4-Zellzahl von durchschnittlich 333 Zellen/ $\mu$ l auf 425 in Woche 24 und auf 456 Zellen/ $\mu$ l in Woche 48 anstieg.

Beide Therapieformen wurden gut vertragen. Im Laufe des Jahres waren die Verläufe der mittleren Cholesterin- und Triglyceridwerte in beiden Gruppen zwar angestiegen, aber immer noch im Normbereich. Die häufigste Kurz- und Langzeitnebenwirkung unter Lopinavir/Ritonavir war die Diarrhoe, gefolgt von anderen gastrointestinalen Begleiterscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen. Die Abbruchraten, die auf die Einnahme des Medikamentes zurückzuführen waren, betragen unter Lopinavir/Ritonavir 10% und unter Efavirenz 15%. Unter beiden Therapieformen kam es zu keiner weiteren Progression der HIV-Erkrankung.

Die statistische Analyse der Ergebnisse durch Anwendung des T-Testes zeigte eine signifikante Reduktion der Viruslast nach 48 Wochen in beiden Gruppen und bestätigt somit die effektive Wirksamkeit beider Therapieformen. Anhand der logistischen Regressionsanalyse wurde ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Lopinavir/Ritonavir und Therapieerfolg nachgewiesen. Die Variable „Therapienaiv“ zeigte

keinen Einfluss auf den Therapieerfolg, was auf die starke Wirksamkeit der Therapieregime bei vorbehandelten Patienten schließen lässt.

Die vorliegende Arbeit konnte somit zeigen, dass Lopinavir/Ritonavir als Vertreter der boosted Proteaseinhibitoren in der antiretroviralen Therapie den heutigen Ansprüchen einer wirksamen und zugleich patientenorientierten antiretroviralen Therapie gerecht wird. Die Ziele in der antiretroviralen Therapie, wie Optimierung der Lebensqualität, Aufrechterhaltung der Immunfunktion, dauerhafte Virussuppression und maximale Tolerabilität können durch den Einsatz von Lopinavir/Ritonavir mit Begleittherapie nach dem heutigen Stand weitestgehend erreicht werden.