

Marius Werner
Dr. med.

Wirksamkeit und Verträglichkeit eines tenofovirhaltigen Therapieregimes bei HIV1-Patienten nach D-Switch

Geboren am 02-06-1980 in Heidelberg
Staatexamen am 13-06-2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Dermatologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Hartmann

Obwohl seit der Erstbeschreibung der HIV-Erkrankung weit reichende Fortschritte in der Behandlung der HIV-Infektion gemacht wurden, bleibt die Therapie weiterhin problembehaftet: Viele antiretroviral wirksame Therapeutika sind schlecht verträglich und verursachen Nebenwirkungen. Zudem zeigen sich Virusstämme mittlerweile zunehmend resistent gegen viele in der Therapie verwendete Substanzen, was den Bedarf nach immer neuen Medikamenten begründet. Im Zuge dieser Entwicklung wurde 2002 Viread® (Tenofovir) zur Behandlung bereits antiretroviral vorbehandelter HIV-Patienten in Deutschland zugelassen.

Der alternative Wirkmechanismus dieses Medikaments verspricht ein günstigeres Verträglichkeitsprofil bei guter Wirksamkeit gegen das HIV-1. Mit der Überprüfung dieses Sachverhalts befasste sich die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie.

Wir führten eine offene, multizentrische Studie durch, um die Wirksamkeit einer tenofovirhaltigen Therapie bei vorbehandelten HIV-1-Patienten im Vergleich zur Vortherapie zu erforschen. Es wurden 46 Patienten eingeschlossen, die mindestens eine der D-Substanzen Stavudin und Didanosin in PI-sparender Vortherapie erhalten hatten. Diese wurden ab- und Tenofovir angesetzt, es wurde also ein sogenannter D-Switch durchgeführt.

Daneben erhielten die Patienten einen weiteren NRTI und einen NNRTI. Zusätzlich wurde den Patienten eine Kontrollgruppe von 179 vorbehandelten Patienten, welche eine HAART ohne Tenofovir erhielten, zum Vergleich der Therapiewirksamkeit gegenübergestellt. Beide Gruppen wurden über 48 Wochen beobachtet und die Werte für HIV-Viruslast und CD4-Zellzahl zur Überprüfung des virologischen und immunologischen Ansprechens auf die jeweilige Therapie erfasst und ausgewertet.

Außerdem befasste sich die Studie mit der Verträglichkeit der tenofovirhaltigen Therapie. Es wurde das Auftreten klinischer Nebenwirkungen erfasst, es erfolgten Messungen der Serumkreatininwerte und der Transaminasen zur Erfassung nephro- und hepatotoxischer Therapienebenwirkungen.

Darüber hinaus wurden diese Werte als laborchemische Marker für eine mögliche Entwicklung klinisch relevanter Laktatazidosen, die gelegentlich unter tenofovirhaltiger Therapie beobachtet werden, herangezogen. Weiterhin wird ein günstiger Effekt von Tenofovir auf den Fettstoffwechsel postuliert, insbesondere bei Patienten mit Stavudin in

Vortherapie. Deshalb wurde bei allen D-Switchpatienten mit entsprechender Vortherapie der Verlauf der mittleren Gesamtcholesterinwerte im Rahmen einer Subgruppenanalyse erfasst und entsprechend ausgewertet. Hierzu wurden Daten von 42 Patienten erfasst.

Aufgrund der weitestgehend suffizienten Vortherapien lag die Viruslast fast aller Patienten zu Studienbeginn unter der Nachweisgrenze der verwendeten Tests. Die tenofovirhaltige Therapie war in der Folge in der Lage, die Virusreplikation weiter gut zu supprimieren; die Ergebnisse der D-Switchgruppe waren bezüglich des Erreichens der vorab definierten virologischen Endpunkte auch mit denen der Kontrollgruppe und großer internationaler Studien vergleichbar. Die CD4-Zellzahlen der Patienten der D-Switchgruppe waren nach 24 Wochen Studiendauer statistisch signifikant angestiegen, jedoch war dieser Effekt nach 48 Wochen nicht zu bestätigen. Im Vergleich lag die Gesamtlage der CD4-Zellzahlen statistisch signifikant über der der Kontrollgruppe. Die D-Switchpatienten, die zu Beginn der Studie besonders stark von der neuen Therapie profitierten, wiesen auch nach 48 Wochen noch überdurchschnittlich hohe CD4-Zellzahlwerte auf. Jedoch stellten hohe CD4-Zellzahlen keinen entscheidenden Faktor hinsichtlich des Erreichens der virologischen Erfolgskriterien dar.

Die tenofovirhaltige Therapie wurde im Allgemeinen gut vertragen, es wurden keine schweren Nebenwirkungen der Grade drei oder vier und keine vorzeitigen Therapieabbrüche beobachtet. Weiterhin traten keine klinisch relevanten Zeichen mitochondrialer Toxizität, insbesondere keine Laktatazidosen, auf. Das in der Literatur beschriebene nephrotoxische Potential von Tenofovir ließ sich im Rahmen der Studie nicht bestätigen, die mittleren Serumkreatininwerte stiegen unter Tenofovir lediglich marginal an, ebenso zeigten die D-Switchpatienten keinen Anstieg der mittleren Transaminasenaktivität. Die Gesamtcholesterinwerte zeigten in der Subgruppenanalyse Abfälle unter tenofovirhaltiger Therapie, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl von nur 42 Patienten mit Vorsicht betrachtet werden müssen. Dennoch deckt sich der beobachtete Effekt mit den Ergebnissen größerer, internationaler Studien.

Abschließend lässt sich feststellen, dass sich die tenofovirhaltige Therapie bei den vorbehandelten Studienpatienten nach D-Switch als nicht schlechter virologisch wirksam zeigte als erwiesene wirksame Regime. Sie liefert sogar Hinweise, die eine überlegene immunologische Wirksamkeit vermuten lassen und eine weitere Erforschung dieses Sachverhaltes erscheint lohnend. Zugleich zeigte sich die Therapie in der Studie als klinisch sehr sicher und gut verträglich, sie schien bei entsprechenden Patienten sogar den Fettstoffwechsel günstig zu beeinflussen, so dass Tenofovir, betrachtet man die Gesamtheit aller Faktoren, durchaus als geeignete Substanz zur Behandlung der HIV-Erkrankung bei antiretroviral vorbehandelten Patienten angesehen werden kann.

