

Tobias Lorenz  
Dr.med.

**Eine offene, multizentrische Untersuchung der  
Verträglichkeit und Wirksamkeit einer  
Kombinationstherapie bestehend aus Saquinavir (1000  
mg bid), Ritonavir (100 mg bid), Efavirenz (800 mg qd)  
und Nevirapin (200 mg bid) bei erwachsenen HIV-1  
infizierten Patienten.**

Geboren am 11.12.1976 in Heidelberg

Abitur am 19.06.1996 in Heidelberg

Studium der Humanmedizin vom SS 1998 bis zum SS 2004

Physikum 30.03.2000 an der Universität Marburg

Klinisches Studium in Marburg

Praktisches Jahr an der Universität Köln

Drittes Staatsexamen am 24.11.2004 an der Universität Köln

Promotionsfach: Dermatologie und Venerologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Detlef Petzold

Seit der Verfügbarkeit der ersten antiretroviralen Medikamente 1985 sind in der Therapie der HIV-Infektion grosse Fortschritte erzielt worden.

Die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) aus NRTI, NNRTI und PI brachte die Wende und gab Behandler und Patient die Möglichkeit, die fortschreitende Zerstörung der Immunabwehr einzudämmen und die Inzidenz opportunistischer Infektionen zu senken.

Diese neuartigen Therapieoptionen beinhalten allerdings auch grosse Schwierigkeiten. Gravierende Nebenwirkungen der HAART wie Periphere Neuropathie, Pankreatitis, Hepatotoxizität, Niereninsuffizienz, schwere Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Fieber machen einen Therapiewechsel oft unumgänglich.

Weiterhin kann es unter der Einwirkung von NRTI-haltigen Medikamenten zu Zeichen der mitochondrialen Toxizität mit lactatazidotischen Stoffwechsellentgleisungen und zum Teil tödlichem Ausgang kommen.

Zusätzlich treten in der Langzeitbehandlung neue, bislang wenig bekannte Nebenwirkungen der Kombinationstherapie auf. Eine neuartige Dimension der Nebenwirkungen der HIV-Therapie stellt das Lipodystrophiesyndrom dar, ein morphologisches Syndrom der Fettumverteilung mit schweren, äusserlich stigmatisierenden Auswirkungen für die Patienten. Der Schwund des subkutanen Fettgewebes vor allem im Gesicht (Lipatrophy) sowie die Entstehung einer Fettgewebsgeschwulst im Nackenbereich (buffalo hump) verändern das Aussehen des Betroffenen in hohem Maße und gehen mit einem deutlichen Verlust an Lebensqualität einher.

Das Auftreten dieses Syndroms rückt Überlegungen zur Vermeidung schwerer kosmetischer Nebenwirkungen der HIV-Therapie zusätzlich zum virologischen Therapieerfolg (virologic success) ins Zentrum des Interesses. Eine Behandlung dieser äusserlich erkennbaren Symptome einer HIV-Infektion ist hinsichtlich des verstärkten psychischen Leidensdrucks der Betroffenen unbedingte Voraussetzung einer optimalen HAART.

Bisherige Versuche, die Symptome der Lipodystrophie zu lindern, führten jedoch nicht zum gewünschten Erfolg.

Basierend auf der Tatsache, dass der Verzicht auf NRTI-haltige HAART zu einer Verbesserung der Lipodystrophie führt, prüften wir daraufhin in einer multizentrischen Untersuchung die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer NRTI-freien antiretroviralen Kombinationstherapie, bestehend aus Saquinavir (1000 mg bid), Ritonavir (100 mg bid), Efavirenz (800 mg qd) und Nevirapin (200 mg bid) bei erwachsenen HIV-1 infizierten Patienten als einer neuen HAART speziell im Hinblick sowohl auf die Minimierung der mitochondrialen Toxizität, dazu gehören erhöhte Lactatspiegel, als auch auf die Symptome der Lipodystrophie, die sich in einem Schwund des Fettgewebes im Gesicht und an den Extremitäten wie auch einer Fettakkumulation im Abdominal- und Nackenbereich zeigen.

Es handelt sich um die weltweit erste prospektive Studie zur Evaluierung einer NRTI-freien HAART, die mit dieser Zielsetzung durchgeführt wurde.

Bei keinem der über 48 Wochen behandelten Patienten traten opportunistische Infektionen auf. Die gewählten immunologischen Verlaufsp Parameter (CD4-Lymphozyten/ $\mu$ l, CD8-Lymphozyten/ $\mu$ l, Viruslast und klinische Krankheitsprogression) blieben bei allen Patienten stabil.

Bis zu 50% der Patienten gaben eine baldige Verbesserung der buccalen Lipatrophie an, bei 2 Patienten kam es jedoch zu starker Fettvermehrung im Nackenbereich („buffalo hump“). Es gelang im Verlauf der Untersuchung, erhöhte Lactatspiegel abzusenken. Lactatazidosen wurden nicht beobachtet.

Aufgrund der hohen Wirkstoffdosen unserer Kombinationstherapie trat in 35 % der Fälle ein Exanthem kurz nach Behandlungsbeginn auf. Es gelang uns in dieser Untersuchung erstmals, durch einschleichende Behandlung neu eingeschlossener Patienten mit Efavirenz diese häufige unerwünschte Wirkung zu vermeiden.

Diese Innovation bedeutet für HIV-Patienten einen Zugewinn an Lebensqualität angesichts zahlreicher Einschränkungen durch die Infektion und die Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die geprüfte HAART als Alternative für vorbehandelte HIV-infizierte Patienten sowohl mit als auch ohne Zeichen der mitochondrialen Toxizität in Frage kommt.

Speziell bei solchen Patienten, die unter anderer HAART Hyperlactämien zeigen, kann die geprüfte Therapie durch Senkung des Lactatspiegels eine wirksame Prophylaxe der Lactatazidose sein.

Nach Bestätigung unserer Studienergebnisse anhand eines grösseren Patientenkollektivs wird zukünftig die NRTI-freie HAART bei Lipodystrophiesyndrom und Patienten mit erhöhten Lactatspiegeln unter NRTI-haltiger HAART als Therapieoption in Betracht gezogen werden müssen.

