

**Klinische Verlaufsbeobachtung zur Wirksamkeit, Verträglichkeit  
und Lebensqualität einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit  
Einschluss von Hydroxyurea**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Sabine Heidt, geb. Helker  
aus Fulda

Gießen 2006

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik II  
Innere Medizin – Infektiologie

Direktor: Prof. Dr. med. W. Seeger  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. J. Lohmeyer

Gutachter: PD Dr. D. Häfner

Tag der Disputation: 04. 05. 2007

# Inhaltsverzeichnis

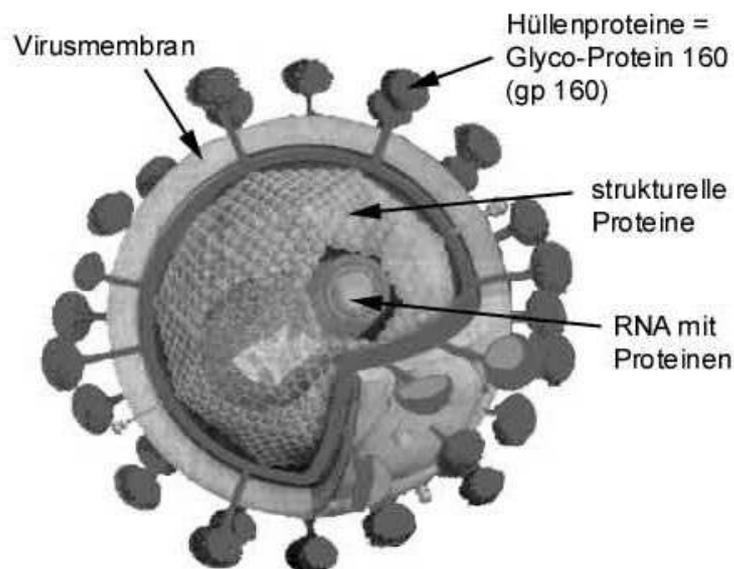
1. Einleitung	
1.1 HIV-Überblick	1
1.2 Wirkprinzipien der antiretroviralen Therapie	5
1.3 Wirkung von HU	8
1.4 Bisherige Erfahrungen mit HU	11
1.5 Fragestellung	22
2. Material und Methoden	
2.1 Patientenkollektiv	24
2.2 Laborwerte	26
2.3 B.I.A.-Messung	33
2.4 Fragebogen zur Lebensqualität	38
3. Ergebnisse	
3.1 Verlaufparameter im peripheren Blut unter HU-Therapie	43
3.2 B.I.A.-Messungen	58
3.3 Lebensqualität	63
4. Diskussion	73
5. Zusammenfassung	81
6. Literaturverzeichnis	84
7. Abkürzungsverzeichnis	92
Lebenslauf	94
Danksagung	95

## 1. Einleitung

### 1.1. HIV-Überblick

Das Humane-Immundefizienz-Virus (HIV) gehört zu den Retroviren, genauer zu der Gruppe der Lentiviren. HIV ist der Erreger der Immunschwächekrankheit AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

HIV infiziert menschliche Zellen, die das Oberflächenantigen CD4 tragen: T-Helfer-Lymphozyten (CD4+), Makrophagen, Monozyten, Langerhanszellen der Epidermis, Teile der Mikroglia. Weiterhin unerlässlich für die Infektion sind die so genannten Co-Rezeptoren CCR5 und CXCR4, welche den intensiven Kontakt zwischen Virus und Zelle ermöglichen. Nach dem Andocken werden das virale Genom (HIV-Ribonukleinsäure, einsträngig) und drei virale Enzyme durch Fusion der Virus-Hülle mit der Zellmembran in die Wirtszelle eingeschleust. Mittels der virus-eigenen *Reverse Transkriptase* wird die Virus-RNA in einsträngige DNA umgeschrieben. Dann erfolgt die Synthese des komplementären DNA-Stranges zur Doppelstrang-DNA und - mittels eines weiteren viralen Enzyms, der *Integrase* - die Einfügung als Provirus in das zelluläre Genom. Danach produziert die Zelle virale RNA und virale Vorläufer-Proteine, die an der Oberfläche der Zelle zu neuen Viren zusammengesetzt werden. Das dritte virale Enzym, die *Protease*, zerschneidet schließlich die zunächst funktionsunfähigen Vorläuferproteine, sodass infektiöse Viruspartikel entstehen [13, 14].



HI-Virus

Abb. 1.1: Aufbau des HI-Virus [17]

Als HIV-1 und HIV-2 in den 80er Jahren identifiziert wurden, waren bereits mehrere unterschiedliche und weitverbreitete Epidemien in Afrika im Gange, die sich aus unabhängigen Linien entwickelt hatten. Sehr wahrscheinlich erreichte das menschliche Immunschwächevirus durch multiple zoonotische Infektionen von nichtmenschlichen Primaten mit SIV (Simian [Affen] Immunschwächevirus) die menschliche Population. SIV wurde auf den Menschen übertragen und veränderte sich über diverse Evolutionsschritte zum Humanen-Immunodefizienz-Virus HIV. Die Epidemie explodierte in den 1950ern und 60ern, zusammenfallend mit dem Ende der Kolonialherrschaft in Afrika, verschiedenen Bürgerkriegen, den weitverbreiteten Impfprogrammen, dem Wachstum der großen afrikanischen Städte, der sexuellen Revolution und erhöhtem Reiseverkehr von Menschen von und nach Afrika [15].

Die Ursprünge des Genoms schätzt man derzeit auf das Jahr 1931, HIV wurde jedoch erst 1983 durch Luc Montagnier von einer Pariser Arbeitsgruppe am „Institut Pasteur“ entdeckt. Etwa zeitgleich gelang in Amerika die HIV-Isolierung durch eine Forschergruppe um Robert Gallo, am National Cancer Institute in Bethesda, USA [74].

Die Übertragung des Virus erfolgt fast ausschließlich durch Sexualverkehr, durch den Austausch von Spritzenutensilien unter Drogenabhängigen und von der Mutter auf ihr Kind, entweder intrauterin, perinatal oder über die Muttermilch. Die Infektion durch Blutprodukte ist heute selten geworden. Das Virus ist zwar in allen Körpersekreten vorhanden, jedoch in unterschiedlicher Konzentration, sodass nur die Übertragung durch Blut, Blutprodukte und Genitalsekrete eine entscheidende Rolle spielt [12].

Weltweit gab es Ende 2005 ca. 40,3 Mio. Infizierte, davon ca. 62% südlich der Sahara und 18% in Südostasien [12]. In Deutschland haben sich seit Beginn der Verbreitung von HIV ca. 60.000 Menschen infiziert, davon sind 20.000 verstorben. Zurzeit leben ca. 40.000 HIV-positive Menschen in Deutschland, davon etwa knapp 30.000 Männer und gut 8.000 Frauen [17]. Im vergangenen Jahr haben sich weltweit ca. fünf Mio. Menschen neu infiziert [12], und AIDS ist mittlerweile die vierthäufigste Todesursache auf der Erde und die häufigste in den Ländern südlich der Sahara [17].

Direkt nach der Infektion kommt es zu der akuten HIV-Krankheit. Die Symptome sind unspezifisch und ähneln einem grippalen Infekt. Dies tritt bei ca. 30% der Infi-

zierten etwa 3-6 Wochen nach der Infektion auf. Der HIV-Antikörper-Test ist zunächst noch negativ. Es kommt danach zur so genannten klinischen Latenzphase, in der keine Krankheitssymptome bestehen, die Krankheit jedoch nicht ruht. Es werden täglich Milliarden neuer Viren gebildet und durch das Immunsystem neutralisiert. Später kommt es dann zu den typischen opportunistischen Infektionen (s.u.) und dem vollen Krankheitsbild AIDS [17].

Die Erkrankung wird in drei klinische Kategorien unterteilt [12]:

**Kategorie A:** Asymptomatische HIV-Infektion:

- Akute symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)

**Kategorie B:** Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome
- Idiopathische Thrombozytopenische Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Neuropathie

**Kategorie C:** AIDS-definierende Erkrankungen:

- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Candidose, ösophageal
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)

- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend), oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis carinii-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

**Tabelle 1.1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion (gültig seit 1993)**

CD4-Zellen/ $\mu$ l Blut	A: asymptomatisch	B: Symptome*	C: AIDS
1: $\geq 500$	<b>A1</b>	<b>B1</b>	<b>C1</b>
2: 200-499	<b>A2</b>	<b>B2</b>	<b>C2</b>
3: $< 200$	<b>A3</b>	<b>B3</b>	<b>C3</b>

\*Bei folgenden Symptomen und bekannter HIV-Infektion sind die Patienten im Stadium B einzuordnen: Allgemeinsymptome wie Appetitlosigkeit, Fieberschübe, Gewichtsabnahme, Haarausfall, juckende Hautveränderungen. Spezifische Symptome wie persistierende generalisierte Lymphadenopathie, Thrombopenie, orale Candidose. Quelle: [16]

## 1.2 Wirkprinzipien der antiretroviralen Therapie

Man unterscheidet in der HIV-Therapie bis heute fünf verschiedene Medikamentengruppen, und zwar Proteaseninhibitoren (PI), Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI), Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI), Nukleotidanaloga-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI) und Fusionsinhibitoren. Das Medikament Hydroxyurea (HU) gehört in keine dieser Gruppen, es ist ein Inhibitor des Wirtsenzyms Ribonukleotidreduktase.

**Tabelle 1.2: Übersicht über die zurzeit verwendeten antiretroviralen Medikamente**

Substanz	Freiname	Handelsname	Substanzklasse
AZT	Zidovudin	Retrovir <sup>®</sup>	<b>NRTI</b>
d4T	Stavudin	Zerit <sup>®</sup>	
3TC	Lamivudin	Epivir <sup>®</sup>	
ddl	Didanosin	Videx <sup>®</sup>	
ABC	Abacavir	Ziagen <sup>®</sup>	
FTC	Emtricitabin	Emtriva <sup>®</sup>	
ddC	Zalcitabin	Hivid <sup>®</sup>	
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarat	Viread <sup>®</sup>	<b>NtRTI</b>
AZT/3TC	s.o.	Combivir <sup>®</sup>	Kombinationspräparate verschiedener NRTI/ NtRTI
AZT/3TC/ABC		Trizivir <sup>®</sup>	
3TC/ABC		Kivexa <sup>®</sup>	
FTC/TDF		Truvada <sup>®</sup>	
NVP	Nevirapin	Viramune <sup>®</sup>	<b>NNRTI</b>
EFV	Efavirenz	Sustiva <sup>®</sup>	
DLV	Delavirdin	Rescriptor <sup>®</sup>	
SQV	Saquinavir	Fortovase <sup>®</sup>	<b>PI</b>
NFV	Nelfinavir	Viracept <sup>®</sup>	
IDV	Indinavir	Crixivan <sup>®</sup>	
RTV	Ritonavir	Norvir <sup>®</sup>	
APV	Amprenavir	Agenerase <sup>®</sup>	
F-APV	Fos-Amprenavir	Telzir <sup>®</sup>	
LPV/RTV	Lopinavir/Ritonavir	Kaletra <sup>®</sup>	
ATV	Atazanavir	Reyataz <sup>®</sup>	
TPV	Tipranavir (in klinischer Erprobung)		
T20 (zugelassen seit Juli 2003)	Enfuvirtide	Fuzeon <sup>®</sup>	

Quelle: [11]

Die verschiedenen Medikamente greifen in unterschiedliche Phasen des Infektionszyklus des Virus ein.

### **1.2.1 Nukleosidanaloga (NRTI) und Nukleotidanaloga RT-Hemmer (NtRTI)**

Es handelt sich um Reverse-Transkriptase-Hemmer, die beim Umschreiben der viralen genetischen Information als falsche Bausteine in die Viruserbgut-Übersetzung eingebaut werden. Der Übersetzungsprozess bricht an dieser Stelle ab, da dem falschen Baustein das Anschlussstück für die weitere Übersetzung fehlt. Neue Zellen werden vor einer Infektion geschützt, infizierte jedoch nicht an der Produktion neuer Viren gehindert. Nukleosidanaloga müssen in ihrer aktiven Form vorliegen, das heißt, sie müssen drei Phosphorgruppen besitzen. Nukleotidanaloga tragen bereits eine Phosphorgruppe, sie müssen in der Zelle also nur noch zweimal phosphoryliert werden. Durch Behandlung mit NRTI sinkt die Viruslast, und die CD4-Zellzahl steigt an, zumindest so lange, bis infolge von Virusmutation Resistenzen gegen das Medikament auftreten.

Neben den oben genannten Substanzen befinden sich zurzeit die NRTI DAPD (Amdoxovir), d4FC und andere in klinischer Erprobung.

Das Auftreten von Kreuzresistenzen (Resistenzen gegen eine andere Substanz derselben Klasse) kann durch Kombinationstherapie (drei NRTI *oder* zwei NRTI plus ein PI *oder* zwei NRTI plus ein NNRTI) verhindert werden [2, 13].

### **1.2.2 Nicht-Nukleosidanaloga RT-Hemmer (NNRTI)**

NNRTI hemmen die Funktion der Reversen Transkriptase, ohne selbst als falscher Baustein in die DNA eingebaut zu werden. Das Medikament schützt Zellen vor der Infektion durch HIV, hat jedoch keinen Einfluss auf bereits infizierte Zellen. Bei alleiniger Behandlung mit einem NNRTI bildet sich sehr schnell eine Resistenz aus, sodass nur die Kombinationsbehandlung sinnvoll ist. Die Viruslast im Blut wird gesenkt, der Verlauf der Erkrankung günstig beeinflusst.

In klinischer Erprobung befinden sich zurzeit Substanzen wie Calanolide A, AG-1549 (Capravirin), DPC 963, 083, PNU 24272, SJ-3366, TMC 125 und andere [2, 13].

### 1.2.3 Proteaseninhibitoren (PI)

Proteaseninhibitoren binden kompetitiv an die HIV-Protease, wodurch die Prozessierung der viralen Vorläuferproteine gehemmt wird. In Folge entstehen unreife Viruspartikel, welche keine neuen Zellen infizieren können. Bereits infizierte Zellen werden an der Produktion neuer Viren gehindert. Proteaseninhibitoren setzen im HIV-Infektionszyklus nach den Reverse-Transkriptase-Hemmern an. Eine Kombinationstherapie von PI und RT-Hemmern senkt die Viruslast und erhöht die CD4-Zellzahl. In Studien wurde bisher eindeutig gezeigt, dass PI enthaltende Kombinationstherapien das Fortschreiten der Erkrankung verzögern und das Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen deutlich reduzieren.

In klinischer Erprobung befinden sich zurzeit Tipranavir, PD-278390, DMP 450 und andere [2, 13].

### 1.2.4 Entry Inhibitoren

Diese Medikamentenklasse verhindert den Eintritt des HI-Virus in die Wirtszelle. Es werden also nicht infizierte Zellen geschützt, wohingegen infizierte Zellen nicht an der Virusproduktion gehindert werden. Man unterscheidet die *Attachment-Inhibitoren* (verhindern das Andocken des äußeren Teils des Transmembran-Eiweißes gp120 des Virus an die CD4-Rezeptoren der Wirtszelle), die *CO-Rezeptor-Blocker* (verhindern den Kontakt von gp120 mit den CO-Rezeptoren CCR5 oder CXCR4) und die *Fusionsinhibitoren* (verhindern ein Verschmelzen des Virus mit der Wirtszelle) [2, 13].

Für die antiretrovirale Therapie im Allgemeinen gilt der Grundsatz der Kombinationstherapie aus den unter 1.2.1 genannten Gründen. Die sogenannte Dreier-Kombination (drei NRTI *oder* zwei NRTI plus ein PI *oder* zwei NRTI plus ein NNRTI) und die konsequente, korrekte und pünktliche Einnahme der Medikamente stellen den besten Schutz vor Resistenzausbildung dar [2, 13].

### 1.3 Wirkung von HU

Im Dezember 1993 wird erstmals beschrieben, dass Hydroxyurea (HU, Hydroxycarbamid, Handelsname Litalir<sup>®</sup>, Hersteller Bristol-Myers Squibb) [19, 21], welches bisher (seit 1960) nur zur Behandlung von soliden Tumoren, der chronisch myeloischen Leukämie, myeloproliferativen Syndromen, der Sichelzellanämie, zur Radiosensitivierung und bei Psoriasis eingesetzt wurde, die Replikation des HI-Virus in peripheren mononukleären Zellen und Makrophagen hemmt. Außerdem wurde eine synergistische Wirkung mit ddI beschrieben [2].

Retroviren, wie das HI-Virus, besitzen wegen der Fehler, die bei der Transkription entstehen, eine grundsätzliche Prädisposition zur Mutation und damit zur Bildung von Resistenzen [3].

Die Fähigkeit von HU, die intrazellulären Spiegel von Desoxynukleotid-Triphosphaten zu senken, hat 1994 erstmals dazu geführt, das Medikament bei HIV-Infektionen einzusetzen, vor allem in Kombination mit NRTI.

Die lange Zeit währende Angst vor der Toxizität des Medikamentes gegenüber Geweben mit hohem Zellumsatz wie zum Beispiel Knochenmark war der Grund dafür, dass HU nicht bei HIV-Patienten eingesetzt wurde. Diese bestätigte sich aber nicht, weil beim Einsatz gegen das HI-Virus sehr viel geringere Dosen des Medikamentes angewendet wurden (bis zu 1,2g pro Tag) als bei den myeloproliferativen Erkrankungen (über 2 g pro Tag). Zwar gehört die Knochenmarksdepression (kann nach etwa 10 Tagen auftreten) noch immer zu den häufigsten Nebenwirkungen, aber sie ist selten (5-7% der mit HU behandelten Patienten) und erfordert in der Regel keine Dosisanpassung [2, 3].

Weitere Nebenwirkungen sind Leukopenie, Thrombopenie und Anämie. Ebenso kann im Zeitraum von 10 Tagen eine megaloblastäre Anämie auftreten, die nicht auf eine Behandlung mit Vitamin B12 oder Folsäure anspricht. Bei hohen Dosen (über 60-75 mg/kg) können gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet werden. Auch Hauterscheinungen und neurologische Störungen sind möglich. Eine vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme kann auftreten. Sehr selten sind

reversible Störungen der Nierenfunktion und pulmonale Reaktionen. HU ist teratogen und wird mit der Muttermilch ausgeschieden [2, 3].

Den zytostatischen Effekt von HU macht man sich folgendermaßen zunutze: Es kommt bei den behandelten Zellen zu einem Stillstand zwischen der G1- und der S-Phase, bzw. zu einer Kumulation der Zellen im Stadium der frühen S-Phase, und zwar wegen der Blockade der dNTP-Produktion und damit der DNA-Synthese. Somit entsteht ein vermehrter Pool an ruhenden T-Lymphozyten im Gegensatz zu dem Anteil der aktivierten [3].

Obwohl sich das HI-Virus nur in aktiven T-Lymphozyten vermehren kann, ist es doch in der Lage, auch in ruhenden Zellen für etwa zwei Wochen zu überleben und bei dann folgender Aktivierung der Zelle in das Wirtsgenom eingebaut zu werden [3].

Die Unfähigkeit des HI-Virus, sich in ruhenden Zellen zu vermehren, liegt vermutlich in der Knappheit der darin befindlichen dNTPs begründet. Durch Zugabe von HU zu aktivierten T-Lymphozyten wurde es möglich, die dNTP-Spiegel so weit abzusenken, dass die reverse Transkription der HI-Viren gehemmt wurde [3].

Der wichtigste Wirkmechanismus von HU besteht in der Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, dem Schlüsselenzym für die Umwandlung von Ribonukleotid-Diphosphaten zu Desoxyribonukleotiden, welche für die DNA-Synthese unerlässlich sind [5].

Bei HIV-Infektion kommt es zunächst zu einer massiven T-Lymphozyten-Aktivierung, sowohl von CD4- als auch von CD8-Zellen. Jegliche Immunstimulation boostert nun die HIV-Replikation, während eine Suppression die Virämie senkt, und zwar nach dem Grundsatz: keine Zellteilung (Aktivierung) = keine Replikation; das Virus dringt zwar in ruhende Zellen ebenso wie in aktivierte ein, aber um die reverse Transkription des HI-Virus zu komplettieren, muss sich die Zelle in der G1-Phase befinden [3].

HU wird bevorzugt eingesetzt bei vielfach vorbehandelten Patienten, die schon Resistenzen gegen mehrere antiretrovirale Medikamente ausgebildet haben, denn HU ist in der Lage, die Resistenzen mittels folgendem Mechanismus zu durchbrechen:

Die revers transkribierte Virus-DNA benötigt für ihren Aufbau Nukleotide, die dem Zellgenom der Wirtszelle entnommen werden. Der Einbau von Nukleosidanaloga, wie z.B. ddl, bewirkt, dass die DNA nicht fertig gestellt werden kann, die Elongation wird gestoppt. Bei Resistenz der HI-Viren wird bevorzugt nicht das Nukleosid analogon, sondern das zelleigene Nukleotid in das Virusgenom eingebaut. Es gilt also, das Nukleotidangebot in der Wirtszelle so zu verringern, dass das Analogon vorwiegend eingebaut wird, sodass die reverse Transkription gestoppt wird [3, 5].

Es sind bisher keine Resistenzen gegen HU bekannt geworden [3].

Da das Medikament HU besonders gut den *Desoxyadenosin*-Triphosphat-Pool hemmt, wirkt es besonders gut synergistisch mit dem *Adenosin*analogon ddl und weniger gut mit den anderen NRTI [5].

Dosierung: Am besten bewährt hat sich bisher eine zweimalige Gabe zu je 500 mg oder eine dreimalige Gabe zu je 400 mg. Ein festes Dosierungsschema ist bisher noch nicht festgelegt worden.

## 1.4 Bisherige Erfahrungen mit HU

### HIV-Surrogatmarker und Nebenwirkungen (Lebensqualität) unter HU-Therapie

Erste Berichte über die Fähigkeit von Hydroxyurea, einer Substanz, die seit über 30 Jahren zur Behandlung bestimmter Leukämien eingesetzt wird, die HIV-Replikation in mononukleären Zellen und Makrophagen zu hemmen, werden 1993 veröffentlicht. Auch der synergistische Effekt mit ddl und sowohl der Wirkmechanismus von HU als auch die Fähigkeit, Resistenzen zu durchbrechen, werden diskutiert [20].

Seither beschäftigen sich zahlreiche Studien mit den Auswirkungen des Medikaments vor allem als Kombinationstherapie mit ddl oder auch anderen antiretroviralen Medikamenten auf die HIV-Surrogatmarker (CD4-Zellzahl und Viruslast), auf die Verträglichkeit und Nebenwirkungen.

Insbesondere befasst sich Franco Lori, Direktor des Research Institute for Genetic and Human Therapy (RIGHT), ab 1996 intensiv mit der Anwendung von HU als Teil einer antiretroviralen Medikamentenkombination bei HIV-Patienten. Er untersucht unter anderem die Wirkung von ddl versus ddl plus HU. HU zeigt dabei die Fähigkeit, eine lang anhaltende Virushemmung zu induzieren, sofern es mit ddl kombiniert wird. Die einzige wichtige Nebenwirkung, die zunächst auffällt, ist Haarausfall [1].

1995 werden die neuesten Entwicklungen auf dem Fourth International Workshop on HIV Drug Resistance diskutiert, unter anderem die Ergebnisse von ddl und HU als Kombinationstherapie, welche eine signifikante Reduktion der Plasma-Viruslast zeigen [22]. Französische Wissenschaftler am Centre Leon Bernard in Lyon [23] untersuchen die Wirkung von HU allein und in Kombination mit AZT, ddl oder ddC. Nach 14-tägiger Beobachtung kann eine totale Unterdrückung der Virusproduktion bei der Verwendung von HU und ddl festgestellt werden. In einer weiteren Studie am National Cancer Institute [23] wird dies bestätigt durch das

Ergebnis einer HIV-Replikations-Hemmung in 99,9% bei Kombination von HU und ddl.

In einer ein Jahr später durchgeführten Studie untersuchen Clotet B. [24] et al. die Auswirkungen von HU und ddl auf Viruslast und CD4-Zellzahl. Die Kombinationstherapie wird gut vertragen, die Reduktion der Viruslast ist signifikant ( $>0,5$  log). Die CD4-Zellzahl steigt allerdings nicht nennenswert an. Die Kombinationstherapie wirkt besonders gut bei Patienten, die zuvor ddl-naiv gewesen waren [24]. Nebenwirkung der Therapie ist Haarausfall, besonders bei Patienten mit sehr niedriger CD4-Zellzahl ( $<50$  Zellen/mm<sup>3</sup>).

Weitere Studien, präsentiert auf der Third Conference on Human Retroviruses and Opportunistic Infections [25], bestätigen diese positiven Eindrücke, und die Wirkung von HU wird als „Beeinflussung zellulärer Pfade“, wodurch neue DNA-Nukleotide produziert würden, beschrieben. Diese würden aufgenommen in das HIV-Enzym „Reverse Transkriptase“, wenn HIV neue Zellen befallt.

Experimente des National Cancer Institute zeigen, dass die Virushemmung sogar noch einige Wochen nach Absetzen der Behandlung anhält [25].

Im Zusammenhang mit HU wird auch immer wieder der Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie erwähnt. Die adäquate HIV-Therapie kann bezüglich Viruslastreduzierung, Verzögerung des Krankheitsfortschreitens und der Lebensverlängerung nur die Mehrfachbehandlung sein [26].

Eine Studie des Research Institute for Genetic and Human Therapie an der Poliklinik San Matteo, Pavia, Italien 1997 [27] zeigt auch eindrucksvoll die oben genannten Aspekte auf. Hier werden 29 HIV-infizierte Patienten in fünf Therapiearme eingeteilt: AZT, HU oder ddl als Monotherapie, HU in Kombination mit AZT oder ddl. Die Plasma-Virämie wird von der HU-Monotherapie überhaupt nicht beeinflusst, und sowohl die ddl- als auch die AZT-Monotherapie und die HU+AZT-Kombinationstherapie bewirken nur eine sehr geringe Viruslast-Reduktion (0,3-0,5 log). Die HU-ddl-Kombination dagegen zeigt ein Absinken der HIV-RNA um 1,1 log. Nebenwirkungen werden in der HU+AZT-Gruppe (Knochenmarktoxizität) und in der HU-Gruppe (Haarausfall) festgestellt, nicht jedoch in einer der drei

anderen Therapiearme. Die HU+ddl-Kombination wird in dieser Studie als effektiv, gut verträglich, einfach und günstig zusammengefasst [27, 30].

An anderer Stelle werden die Nebenwirkungen als unmittelbar von der Dosierung abhängig beschrieben und die Therapie als ungeeignet für anämische Patienten bezeichnet, da das Medikament HU die DNA-Synthese besonders in schnell teilenden Zellen hemmt [28].

Gilden, Falkenberg und Torres beschreiben 1997, dass die Nebenwirkungen, die unter d4T und ddl, kombiniert mit Proteaseninhibitoren, auftreten, verstärkt würden, sofern sie mit HU zusammen verabreicht würden [29]. Zur Resistenzausbildung wird in dieser Arbeit erwähnt, dass die HU+ddl-Kombination die Mutationen, die für die Ausbildung von Resistenzen verantwortlich seien, zwar nicht verhindere, die Mutanten jedoch trotzdem gegenüber ddl in Anwesenheit von HU sensibel blieben [29]. HU scheine die Wirksamkeit bisheriger antiretroviraler Medikamente zu erhöhen [30].

Das Zusammenwirken von HU und ddl wird dann seit 1998 intensiver untersucht. Der Vergleich von ddl+d4T+HU *oder* Placebo zeigt eindeutig, dass die HU enthaltende Kombination bezüglich Viruslast sehr viel besser abschneidet, während das Weglassen von HU jedoch einen Anstieg der CD4-Zellen ermöglicht. Die HU-Medikamentengruppe zeigt eine geringe CD4-Zellvermehrung, jedoch verbunden mit einer Gesamtlymphopenie [31, 35].

Der Wirkmechanismus des Medikaments HU ist bis 1998 immer noch nicht vollständig geklärt. Mascolini [32] beschreibt die Wirkung als Hemmung der DNA-Synthese, Potenzierung der Aktivität der NRTI, Steigerung der Nukleosid-Phosphorylierung, Kompensation der Resistenz gegenüber ddl und Modulierung des Immunsystems.

Ein weiterer entscheidender Vorteil von HU ist die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und somit HIV-induzierte neurologische Erkrankungen direkt zu bekämpfen. Es kann jedoch nicht bei Patienten mit niedrigen T-Zellen angewendet werden, da es die T-Zellen nicht zu steigern vermag, manchmal sogar geringfügig senkt [33].

Seit 1998 hat das Pharmaunternehmen Bristol Myers Squibb (BMS) nicht mehr das Patent auf Hydroxyurea, sodass von nun an auch Generika produziert werden. Damit wird das Medikament ein wichtiger Baustein in der HIV-Therapie ärmerer Länder [33, 34, 35, 43, 48, 57].

Hauptzielgruppe sind jedoch bis dato nach wie vor Patienten, die die herkömmliche ART nicht vertragen, bzw. bei denen sie nicht effektiv ist, oder Patienten, die Resistenzen gegen sie ausgebildet haben [34].

1999 werden dann mehrere Fälle von tödlicher Pankreatitis beschrieben. In einem Artikel aus AIDS Treat News wird von Bristol Myers Squibb eine stärkere Warnung vor den Risiken im Zusammenhang mit HU gefordert. Bei Patienten, die mit ddI behandelt wurden, seien Todesfälle aufgetreten. Das Risiko sei höher, wenn die Patienten zusätzlich d4T einnehmen, mit oder ohne HU. Vier Todesfälle seien in klinischen Studien aufgetreten. Alle vier dieser Patienten nehmen ddI und d4T, zwei von ihnen außerdem HU. Drei der Patienten weisen Risikofaktoren für Pankreatitis auf. Die Warnung folgt einer ersten Warnung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) [36]. Darin hatte diese dem Unternehmen BMS mitgeteilt, dass HU nicht mehr für die Behandlung der HIV-Infektion beworben werden dürfe, nachdem BMS das Medikament auf der ICAAC (*Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapies*)-Konferenz zusammen mit anderen Medikamenten als indiziert zur Behandlung der HIV-Infektion genannt hatte. Dem Pharmaunternehmen wird vorgeworfen, Informationen über Toxizität und Todesfälle zurückgehalten zu haben, unter anderem zwei Fälle einer tödlichen Pankreatitis. Zwei Jahre später verfügt die FDA eine Änderung der Packungsbeilage von HU, die die entsprechenden Warnungen enthalten sollte und die Empfehlung, engmaschige Kontrollen auf Symptome einer Pankreatitis und Hepatotoxizität durchzuführen [36, 37, 39].

Der Trend zu Ungunsten von HU setzt sich auch im Jahr 2000 fort. HU scheint kurz vor dem Aus zu stehen. Auf dem Durban-Kongress wird die bisher so viel versprechende Therapieoption kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse einer Intention-to-Treat-Analyse seien niedrige CD4-Zellzahlen bei den mit HU behandelten Patienten gewesen und außerdem eine extrem hohe Zahl an Therapieabbrüchen wegen der Nebenwirkung Polyneuropathie. Fälle von Pankreatitis seien

zwar nicht aufgetreten, aber auch in einer anderen Studie hätten nach 24-monatiger Therapie mit d4T, ddl und HU wegen diverser Nebenwirkungen nur noch 25% der Patienten diese Therapiekombination eingenommen [38].

Oliver T. Rutschmann et al. [42] kommen in ihrer Langzeitstudie zu demselben Ergebnis. In einer randomisierten Studie hatten sie 102 Patienten zwei Therapiearmen zugeteilt: entweder d4T+ddl+Placebo oder d4T+ddl+HU. Die Patienten des Placebo-Therapiearmes konnten nach 12 Wochen freiwillig HU zu ihrer Therapie hinzufügen. Nach 24 Monaten zeigt sich, dass nur noch 25% der Patienten, die von Anfang an HU genommen hatten und nur 20% derjenigen Patienten, die HU später hinzugefügt hatten, das Medikament weiterhin einnehmen. Gründe für den Therapieabbruch sind hauptsächlich mangelnde Effizienz, Nebenwirkungen (Neuropathie, Erschöpfung, Übelkeit, Erbrechen) und andere Gründe von Seiten des Arztes oder des Patienten. HU hatte zwar die Wirkung von d4T und ddl verbessert, wies aber zu viele nicht tolerable Nebenwirkungen auf.

Andererseits werden in einer von 1996 bis 2000 durchgeführten Studie zwei Kombinationstherapien unter Einschluss von HU (ddl+d4T+HU / ddl+IDV+HU) mit einer Therapie ohne HU (zwei Nukleoside, PI) für ART-*naive* Patienten verglichen, um die Tauglichkeit von HU als „First-Line-Treatment“ zu testen. Dabei schneidet die HU enthaltende Therapie bezüglich klinischer Parameter und Viruslast eindeutig und signifikant besser ab als die Medikation ohne HU. Die Kombination antiretroviraler Medikamente mit HU wird hier als exzellente Option einer Initialtherapie bei therapienaiven Patienten beschrieben, und zwar aufgrund der sehr guten antiretroviralen Wirksamkeit, der geringen Rate an Nebenwirkungen und der geringen Kosten [41].

Ab 2001 richten sich die Arbeiten zunehmend an das Problem der vielfach vortherapierten Patienten. Das angestrebte Ziel der kompletten Virussuppression [50, 51] ist bei den Patienten, die schon mehrere antiretrovirale Therapien eingenommen haben, oft nicht mehr erreichbar. Das Problem des Therapieversagens und der Resistenzausbildung ist seit 1997 ein zentrales Thema in der HIV-Behandlung. Patienten mit mittlerweile limitierten Therapieoptionen könnten nun von Therapiestrategien profitieren, die vorwiegend auf Reduzierung der Viruslast abzielen. Der Begriff der „*Multiple Drug Rescue Therapy*“ (MDRT) [46] wird definiert (Montaner

und Kollegen, 2001) [44]. Das Ziel ist die komplette HIV-RNA-Suppression. Die Therapieregime, die sie in einer nicht kontrollierten Studie anwenden, sind sehr komplex und beinhalten bis zu vier NRTI, zwei PI, zwei NNRTI und Hydroxyurea. Nach einem Jahr Beobachtungszeit weisen 28% der Patienten eine Plasma-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien/ml auf. Diese Zahl ist zwar besser als sie erwartet worden war, aber die andere Seite ist die hohe Zahl an Beschwerden über Nebenwirkungen wie gastrointestinale Komplikationen. Es bleibt die Frage, ob nicht einfachere Medikamentenregime besser verträglich sind. Die Fähigkeit einer ART, die Viruslast komplett zu unterdrücken, zeigt bei mangelnder immunologischer Verbesserung (Anstieg der CD4-Zellen) keinen klinischen Benefit [44]. Da HU ein Medikament ist, das besonders gegen schnell teilende Zellen toxische Effekte aufweist (bereits erwähnter Einsatz in der Hämatologie/Onkologie), worunter insbesondere auch die Immunzellen fallen [47], wird verständlich, warum unter HU enthaltenden Medikamentenkombinationen kein CD4-Zellanstieg zu erwarten ist. Bis zum Vorliegen kontrollierter Studien, die zeigen, dass eine totale Viruslastsuppression ein relevanter Surrogatmarker ist, ist nach Meinung von Steven und Martin [44] eine immunologisch verträglichere Therapie bei nur partieller HIV-RNA-Senkung sinnvoller als das Ziel der kompletten Virusunterdrückung um jeden Preis.

Um herauszufinden, ob HU speziell T-Zellen angreift, misst A.Weinberg an der Universität Colorado im Juli 2001 [47] die Lymphozyten-Proliferation und die Cytokin-Produktion nach HU-Behandlung mononuklearer Zellen im peripheren Blut HIV-infizierter Patienten und einer HIV-negativen Kontrollgruppe. Es zeigt sich, dass sowohl bei infizierten als auch bei nicht infizierten Zellen der Kontrollgruppe die Lymphozytenproliferation und die Gamma-Interferon-Produktion nach HU-Behandlung absinken. Die IL-2 und IL-10 Produktion wird nicht beeinflusst. Der hemmende Effekt von HU hält so lange an, wie die Zellen dem Medikament ausgesetzt sind. Diese Ergebnisse können ein Hinweis darauf sein, dass HU die T-Zell vermittelte Immunantwort im Körper vermindert.

Montaner und Kollegen [46] zeigen in ihrer Untersuchung an 106 vielfach vorthera-pierten Patienten, zu deren MDRT-Regime HU zugefügt wird (sofern das Regime auch ddl enthält und keine Kontraindikationen für HU bestehen), dass zwischen der 47. und 57. Woche Beobachtungszeit bei 40% der Studienteilnehmer

die Plasma-Viruslast unter 400 RNA-Kopien/ml liegt. Jedoch zeigen 26% schwere Nebenwirkungen, zum einen der Laborwerte, zum anderen auch subjektiver Art. Sechs dieser Patienten müssen die Therapie abbrechen. Es kann aber zumindest keine Minderung der CD4-Zellen festgestellt werden, die Zahl bleibt unverändert.

Havlir et al. [45] verfolgen mit ihrer Studie eine weitere Frage: Kann die vorbestehende ART bei HIV-infizierten Patienten durch HU intensiviert werden? Die Arbeitsgruppe randomisiert ein Patientenkollektiv, das bisher seit mindestens sechs Monaten die Medikamentenkombination IDV+ZDV+3TC erhalten hat, folgendermaßen: Entweder bleibt die Therapie gleich, oder die Patienten erhalten IDV+ddl+d4T, mit oder ohne HU. Als Therapieversagen werden definiert „HIV-RNA >200/ml“ oder „Unverträglichkeit, die zu einem Abbruch der Medikation zwingt“. Ergebnis: Therapieversagen tritt häufiger bei Patienten auf, die der HU enthaltenden Kombination zugeordnet sind (32,4%), als bei denen, die IDV+ddl+d4T einnehmen (17,6%) oder IDV+ZDV+3TC (7,6%). Bei 4% der Patienten, die mit ddl+d4T behandelt werden, tritt eine Pankreatitis auf, drei von ihnen sterben, alle dem HU-Therapiearm zugeteilt.

In ihrem Artikel über einen 26-jährigen HIV-positiven Patienten berichten Longhurst und Pinching [49] ebenfalls über die Pankreatisgefahr nach Zufügen von HU zu einer bisher gut tolerierten ART (d4T+ddl+NVP). Da die Viruslast des Patienten unter genannter Medikation nach 1,5 Jahren deutlich ansteigt, wird seine Therapie durch Hinzufügen von HU intensiviert. Die Viruslast sinkt von 1390 Kopien/ml auf 237 Kopien/ml. Der Patient entwickelt jedoch eine schwere Pankreatitis, die nach Absetzen von HU nicht rückläufig ist. Erst nach Beenden der kompletten ART erholt sich der Patient schnell. Man scheint hieraus schließen zu können, dass HU die durch ddl-induzierte Pankreatitis beschleunigt hat. Es gibt bereits mehrere Beobachtungen, nach denen HU schwere Nebenwirkungen einer bisher gut tolerierten Therapie beschleunigt bzw. induziert.

Ab dem Jahr 2002 wird der therapeutische Nutzen des Medikamentes HU noch einmal neu beleuchtet. Die negativen Seiten scheinen zu Gunsten der positiven allmählich in den Hintergrund zu treten.

Den komplementären Effekt von HU und Proteaseninhibitoren untersuchen Piccinini G. et al. [55] in ihrer Arbeit über den Vergleich der antiviralen Aktivität von HU und zwei PIs (IND, RTV). Dabei stellt sich heraus, dass HU vor allem die Virusproduktion in Monozyten hemmt, aber sehr ineffektiv auf aktivierte Lymphozyten wirkt. Da sich die Proteaseninhibitoren genau gegensätzlich verhalten, kann die Kombination der beiden Medikamentenklassen sehr effektiv bei der Behandlung der HIV-Infektion sein.

Eine weitere Studie stellt noch einmal die Rolle von HU in der HIV-Therapie der Entwicklungsländer dar, wobei der Einsatz allerdings durch weitere Untersuchungen überprüft werden sollte. 22 Patienten mit einer Viruslast <100.000 Kopien/ml und einer CD4-Zellzahl von mindestens 150 Zellen/ $\mu$ l werden mit Hydroxychloroquin, HU und ddl behandelt. Die Therapie wird sehr gut vertragen und weist nur wenige Nebenwirkungen auf. Nach 48 Wochen kann bei 16 Patienten eine Verringerung der Viruslast um 1,3 log und ein CD4-Zellanstieg um 2,9% beobachtet werden [57].

Um die Effizienz und Verträglichkeit des Therapieregimes d4T+ddl+EFV+ABC (Gruppe 1) mit einem identischen Regime plus HU (Gruppe 2) oder plus HU *und* IL-2 (Gruppe 3) zu vergleichen, werden von Lafeuillade A. und Team 69 HIV-Patienten (alle EFV- und ABC- naiv und nach PI-Versagen) zu jeweils einem der drei Therapiearme randomisiert. Nach 48-wöchiger Therapiezeit weisen 25% der Patienten der Gruppe 1 eine VL unter 200 Kopien/ml und 20,8% unter 50 Kopien/ml auf. 59,1% der Gruppe 2 dagegen weisen eine VL unter 200 Kopien/ml und 54,5% unter 50 Kopien/ml auf. Im HU+IL-2 -Therapiearm (Gruppe 3) sind es 56,5% und 47,8%. Das Hinzufügen von HU scheint am stärksten antiviral zu wirken, aber der Vergleich der CD4-Zellen nach derselben Zeit zeigt eindeutig, dass Gruppe 2 die schlechtesten Werte aufweist. Der Therapiearm mit HU *und* IL-2 schneidet jedoch bezüglich der Immunzellen genauso gut ab, wie derjenige *ohne* deren Zugabe. Therapieabbrüche sind in Gruppe 1 am häufigsten durch Versagen bedingt, während sie in den beiden anderen Gruppen meistens wegen Nebenwirkungen vorkommen. Es ist nach den Ergebnissen dieser Studie also durchaus möglich, dass der mangelnde CD4-Zellanstieg durch Zugabe von IL-2 gesteigert werden kann und das Medikament HU also doch eine wertvolle Therapiealternative für Patienten, die nicht mehr viele Therapieoptionen haben, darstellen kann [56].

Da die lebenslange Therapie mit antiretroviralen Substanzen viele Probleme mit sich bringt (starke Nebenwirkungen, Resistenzausbildung, schlechte Compliance, hohe Kosten), wird über die Frage des eventuellen Vorteils einer kontrollierten Therapieunterbrechung (STI, *Structured Treatment Interruption*) und der möglichen Rolle von HU dabei diskutiert. Lori F. et al. stellen Mitte des Jahres 2002 die Überlegung an, dass STI eine immunvermittelte, HIV-spezifische, zellvermittelte Immunantwort bei den Patienten steigern und möglicherweise die Nebenwirkungen senken könnte, ohne die Effektivität der Therapie zu beeinflussen. Dabei weisen neue Daten auf die Rolle von Immunmodulatoren wie HU als Adjuvans hin, was möglicherweise das virale „Rebound“ limitiere. Bisher seien jedoch noch keine kontrollierten Studien zu diesem Thema gelaufen [52, 54].

Januar 2003 berichten Garcia F. und Mitarbeiter [53] dann von einer Studie zu diesem Thema. Um die Auswirkungen einer HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) mit und ohne HU auf die Viruslast und auf HIV-spezifische Zeichen zu untersuchen, werden 20 Patienten mit einer HIV-RNA unter 20 Kopien/ml in eine HAART- und in eine HAART+HU- Gruppe randomisiert. Nach 24 Monaten sollen sich fünf STI-Zyklen anschließen. HU wird dabei in den ersten drei STI-Zyklen ebenfalls unterbrochen, in den letzten beiden nicht. Nach 48 Wochen während der fünften Therapieunterbrechung liegt die Viruslast bei 89% der Patienten der HU-Gruppe unter 5.000 Kopien/ml, aber bei nur 50% der Patienten der Nicht-HU-Gruppe. In der HU-Gruppe treten keine HIV-spezifischen Nebenwirkungen auf. Es wird also deutlich, dass das Fortsetzen des Medikamentes HU während kontrollierter Therapieunterbrechungen einen Anstieg der Viruslast vermindern und sich positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken kann.

Trotzdem müssen Nebenwirkungen und Toxizität auch in Zukunft genauestens überwacht werden, besonders bei Patienten mit niedrigen CD4-Zell-Ausgangswerten. Zu diesem Ergebnis kommen Rossero R. und Mitarbeiter [58], als sie im Mai 2003 HU erneut unter die Lupe nehmen. 31 NRTI- vorbehandelte Patienten (CD4-Zellen 50-550/ $\mu$ l; VL  $\geq$ 12500 Kopien/ml) werden mit ddI, d4T und HU 16 Wochen lang behandelt. Bereits nach 12 Wochen ist die mittlere Viruslast um 1,3 log abgesunken. Bei vier Patienten treten Nebenwirkungen auf (Neutropenie, Pankreatitis, periphere Neuropathie), was diese zu einem Therapieabbruch

bewegt. Die antivirale Wirksamkeit dieser Medikamentenkombination wird deutlich gezeigt, allerdings müssen therapieabhängige Nebenwirkungen gut kontrolliert werden. Diese Studie zeigt die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen für die Einsatzmöglichkeiten von HU+ddl bei Patienten mit CD4-Zellzahlen unterhalb von 300/ $\mu$ l.

Aus Gründen der Lebensqualität und der Medikamententoxizität geht man immer mehr dazu über, den Anfang einer HAART möglichst lange hinauszuzögern. Das Wechseln zu einfacheren Therapieregimen oder die Durchführung von kontrollierten Therapieunterbrechungen (STI) haben bisher nur zu wenig Erfolg geführt. Das Zusammenfügen von HU und ddl stellt eine einfache Kombination dar, die die Virusreplikation über einen großen Zeitraum zu unterdrücken vermag und die eine akzeptable Option für Patienten mit lang andauernder HAART sein kann. In der Untersuchung von Barreiro P. et al. [60] werden Patienten, die bisher unter HAART standen und deren VL <50 Kopien/ml und CD4-Zellen >350/ $\mu$ l liegen, sechs Monate lang mit HU+ddl behandelt. Die HAART wird sofort wieder fortgesetzt, sobald die Viruslast 5.000 Kopien/ml übersteigt und die CD4-Zellen unter 200/ $\mu$ l absinken. Das Ergebnis dieser Studie ist überraschend gut: Von den 187 Patienten weisen nach 48 Wochen 58% eine VL <5000 Kopien/ml und 41% sogar eine VL <500 Kopien/ml auf. Die mittlere CD4-Zellzahl sinkt von 809 ( $\pm$ 283)/ $\mu$ l auf 573 ( $\pm$ 270)/ $\mu$ l, aber immerhin 77% aller Patienten unterschreiten nicht die Zahl von 350 CD4-Zellen/ $\mu$ l. Der Prozentsatz der Patienten mit Hypercholesterinämie sinkt von 70% auf 46%, derjenigen mit Hypertriglyceridämie von 36% auf 21%. Es findet eine signifikante Verbesserung von Lipohypertrophie (bei 52% der Patienten) und von Lipatrophie (bei 64% der Patienten) statt. Nebenwirkungen werden bei 11% der Studienteilnehmer gefunden: Toxizität Grad 3-4, darunter drei Fälle von Pankreatitis, ein Fall von peripherer Neuropathie. Die Kombination von HU und ddl kann also eine zufrieden stellende Erhaltungstherapie darstellen für Patienten, die die starken Nebenwirkungen und damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität aufgrund einer HAART mildern möchten. Insbesondere Personen mit metabolischen Störungen können von einem Wechsel zu diesem einfachen Regime profitieren.

Die Daten neuester Studien sagen aus, dass Therapieregime, die auf HU basieren, eine effiziente Therapieoption für HIV-Patienten verschiedenster Erkran-

kungsstadien darstellen. HU hemmt die virale DNA-Synthese, wirkt synergistisch mit NRTI und erhöht die antivirale Wirkung von ddl. Es bewirkt eine sehr potente und andauernde virale Suppression. Die Nachteile sind die möglichen Interaktionen mit Nukleosidanaloga, wie Knochenmarkdepression, Hautirritationen, gastrointestinale Beschwerden, Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Bei Kombination mit ddl und d4T scheint es nach neuesten Erkenntnissen ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis und Neuropathie zu geben. Da die Nebenwirkungen dosisabhängig zu sein scheinen, sind intensive Studien über optimale Dosierungsschemata und genaueste Überwachung aller möglichen unerwünschten Wirkungen notwendig. In der RIGHT-Studie 702 [59] wird gezeigt, dass eine niedrige Dosierung von HU (600 mg täglich) sehr viel besser toleriert wird und deutlich weniger Nebenwirkungen mit sich bringt als höhere Dosierungen, zudem ist der antivirale Effekt größer, und ein leichter CD4-Zellanstieg kann erreicht werden. Vielfach vortherapierte Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium können von den Effekten des Medikamentes HU in der Erhaltungstherapie erheblich profitieren. Das Hinzufügen von HU zu ddl verhindert zwar nicht das Auftreten von Resistenzen gegenüber ddl, aber die Effektivität der *Kombination* beider Medikamente wird durch die Mutationen nicht beeinflusst. Durch Blockade des „Zell-Aktivierung-Virus-Produktion-Pathogenese-Zyklus“ kann die Zugabe von HU zur bisherigen Medikation eine Hemmung des HI-Virus bewirken, da eine CD4-Zellaktivierung für die Virusreplikation notwendig ist. Möglicherweise vermindert HU also das virale „Rebound“, indem es sowohl die CD4-Zellproliferation als auch die CD8-Zellpopulationen, welche durch die massive Aktivierung während der HIV-Infektion entstanden sind, unterdrückt. Die HU+ddl-Kombination zeigt also Zukunftsperspektiven und Hoffnung in der HIV-Behandlung, wobei die Bedeutung weiterer Studien auf keinen Fall vernachlässigt werden darf [59].

## 1.5 Fragestellung

Die Behandlung der HIV-Infektion erfordert eine Kombinationstherapie von mindestens drei verschiedenen antiretroviralen Medikamenten, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu minimieren. Auch bei der Kombinationstherapie ist jedoch eine Resistenzentwicklung des HI-Virus gegenüber einem oder mehreren der Wirkstoffe möglich.

Zahlreiche klinische Studien zeigen, dass Hydroxyurea die antivirale Potenz von Nukleosidanaloga steigern kann. Allerdings wurde kein Anstieg der CD4-Zellzahl beobachtet [1].

HU ist eine Therapieoption bei Patienten, die mehrfach mit ART vorbehandelt sind und bei denen sich Resistenzen gegen mehrere Medikamentenklassen ausgebildet haben.

HU besitzt sowohl eine direkte antivirale Aktivität als auch einen indirekten wirkungssteigernden Effekt auf Nukleoside. Die direkte Wirkung erfolgt über die Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, einem Schlüssel-Enzym der Konversion von Ribonukleotid-Diphosphaten zu Desoxyribonukleotid-Diphosphaten, welche für die DNA-Synthese notwendig sind [5]. Der indirekte Effekt erfolgt über eine Verstärkung der Wirkung von ddI. HU wirkt besonders gut synergistisch mit dem Nukleosidanalogen ddI, da ddI ein Adenosin-Analogon ist und HU die Konzentration von Desoxyadenosin-Triphosphat (dATP) wesentlich stärker hemmt als die Konzentration der anderen Desoxynukleotid-Triphosphate (dNTP). Das ddI-resistente HI-Virus bevorzugt den Einbau von dATP gegenüber ddI in seine DNA. Wenn dATP durch HU gehemmt wurde, wird wieder verstärkt ddI in das Genom eingebaut und die DNA-Elongation gestoppt [3]. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Frage, ob das Medikament HU möglicherweise die durch ddI bedingte Lipatropie als Nebenwirkung verstärkt.

Eine weitere Theorie basiert auf der Beobachtung, dass HU in vitro die anti-HIV-Aktivität von Thymidin- oder Cytidin-NRTI durch Steigerung ihrer intrazellulären Phosphorylierung verbessert, jedoch gibt es bisher keinen in vivo-Beweis für dieses Konzept [3].

In der vorliegenden Arbeit wird die Verträglichkeit einer HU enthaltenden antiretroviralen Therapie in einer Pilotstudie evaluiert.

Um die Auswirkungen der Medikamentenkombination HU plus ddl sowohl auf objektiv messbare Parameter als auch auf subjektiv vom Patient wahrgenommene Parameter zu erfassen, wurden folgende Messpunkte untersucht:

1. die HIV-Surrogatmarker Viruslast und CD4-Zellen
2. die Veränderung der Körperfett- und Magermassenverteilung mittels bioimpedanzanalytischer Messung im Hinblick auf eine durch ddl verursachte Lipatrophie
3. die Lebensqualität der Patienten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens
4. von den Patienten festgestellte Nebenwirkungen durch einen nicht standardisierten Fragebogen

Da es sich nicht um eine „add-on“-Studie handelte (die Therapie wurde unter Hinzuziehen von HU umgestellt, das Medikament wurde also nicht der bestehenden Therapie zugefügt), und es auch keinen Vergleichsarm gab, liefert die Arbeit vorwiegend Daten zur Verträglichkeit und Durchführbarkeit, weniger zur Effektivität einer HU enthaltenden HIV-Therapie.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Die prospektive Kohortenanalyse wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität geprüft und genehmigt.

Es wurden 17 Patienten der HIV-Ambulanz der Medizinischen Klinik 2 in Gießen von 1999 bis 2001 rekrutiert, die alle das Medikament Hydroxyurea (Litalir<sup>®</sup>) über mindestens drei Monate im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie erhielten. Dabei wurden alle Patienten einer gleichzeitigen Therapie mit ddl unterzogen. Der Beobachtungszeitraum sollte grundsätzlich zwölf Monate betragen, wurde jedoch individuell je nach Verträglichkeit variiert.

Die weitere antiretrovirale Begleitmedikation war wie folgt verteilt:

NVP+d4T:	zehn Patienten
d4T+ABC:	vier Patienten
EFV+d4T+ABC:	ein Patient
3TC+d4T:	ein Patient
NVP+ABC+APV:	ein Patient

Es wurden Patienten in die Studie einbezogen, bei denen aus einem oder mehreren der folgenden Gründe die Vortherapie umgestellt werden musste:

- Wirkungsverlust mit Anstieg der Viruslast
- Dyslipidämie unter Proteaseninhibitoren
- Mangel an Compliance
- Therapieversagen (Abfall der CD4-Zellen mit oder ohne Viruslast-Anstieg)
- Polyneuropathie/Schmerzen
- unzureichender Anstieg der CD4-Zellen (<200 Zellen/ $\mu$ l Blut)
- andere Nebenwirkungen

Die Vortherapie der Patienten bestand aus einer Kombinationstherapie mit PI, NRTI und NNRTI. Bei drei Patienten war HU Bestandteil der bisherigen Medikation. Die Anzahl der Vortherapien lag bei 1-19, im Mittel bei 4,63 ( $\pm 4,84$ ). Der Median der Vortherapien betrug 2,5.

Weitere Einschlusskriterien waren:

- Alter über 18 Jahre
- Lebenserwartung von mehr als vier Wochen
- bei Frauen: Ausschluss einer Schwangerschaft

Das Alter der Probanden lag bei Beginn der Studie zwischen 23 und 51 Jahren, es wurden vier Frauen (23-46 Jahre, Mittelwert 35,25 ( $\pm 9,98$ ); Median 36 Jahre) und 13 Männer (30-51 Jahre, Mittelwert 42,46 ( $\pm 7,51$ ); Median 43 Jahre) in die Studie einbezogen.

Die Patienten befanden sich in unterschiedlichen HIV-Stadien nach der CDC-Klassifikation (Tabelle 3.1), und zwar waren zu Beginn der Studie 18% der Patienten im Stadium A einzuordnen, 29% im Stadium B und 53% im Stadium C, d.h., sie hatten bereits ein opportunistisches Ereignis erlitten und waren somit im Stadium AIDS.

Trotz unterschiedlicher CD4-Zellzahl und Viruslast wiesen alle Patienten bei Studienbeginn ein subjektiv gutes Allgemeinbefinden auf.

Die CD4-Zellzahl lag im Mittel bei 266,6 ( $\pm 117,53$ ) pro  $\mu\text{l}$  Blut (29-456/ $\mu\text{l}$ ), die Viruslast lag bei sieben Patienten unterhalb der Nachweisgrenze, das heißt weniger als 50 RNA-Kopien pro ml Blut, bei zehn Patienten betrug sie zwischen 80/ml und 100.000/ml (Mittelwert 23.155 ( $\pm 38.695$ ) Kopien/ml).

## 2.2 Laborwerte

Die in 2.2.1 beschriebene quantitative HIV-RNA Bestimmung aus Blutplasma wurde im Institut für medizinische Virologie des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt.

### 2.2.1 Quantitative HIV-RNA (Viruslast)

Die Bestimmung der Viruslast erfolgt mit dem VERSANT<sup>®</sup> HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA). Es handelt sich dabei um einen signalverstärkenden Nukleinsäure-Assay zur Direktquantifizierung von HIV Typ 1 im Plasma von mit HIV-1 infizierten Patienten mit Hilfe des Bayer<sup>®</sup> System 340 bDNA-Analyzers.

Zunächst werden HIV-1 Viruspartikel durch Zentrifugation des Blutplasmas konzentriert. Danach wird das RNA-Genom isoliert und mittels mehrerer synthetischer Oligonukleotid-Fangsonden auf eine Nachweisplatte gebunden. Weitere Zielsonden hybridisieren dann an die virale RNA und die Vorverstärkersonden. Die Fangsonden und die Zielsonden binden an verschiedene Regionen des pol-Gens der viralen RNA. Die Verstärkersonde hybridisiert an die Vorverstärkersonde und bildet so einen verzweigten DNA (bDNA)-Komplex. Eine Vielzahl von Kopien einer alkalischen Phosphatase (APH)-markierten Sonde werden danach an diesen immobilisierten Komplex hybridisiert. Der Nachweis erfolgt durch Inkubation des Komplexes mit einem Chemilumineszenz-Substrat. Die Lichtemission ist direkt proportional zu der Menge der HIV-1 RNA in jeder Probe. Die HIV-1 RNA Konzentration in der Probe wird anhand von Basiskurven (Standardkontrollen mit bekannter Konzentration) ermittelt.

Die in 2.2.2 beschriebene CD4- und CD8-Zellbestimmung wurde aus EDTA-Blut im Infektionslabor, Medizinische Klinik 2 des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt.

### **2.2.2 CD4-/CD8-Zellen**

-In 4 ml FACS Rö. pipettieren:

- 1. Kontrolle neg. Maus  $\gamma$  1 FITC / Maus  $\gamma$  2 PE 10  $\mu$ l
- 2. Kontrolle pos. CD45 FITC / CD14 PE 10  $\mu$ l
- T / B Zellen CD3 FITC / CD19 PE 10  $\mu$ l
- T4 / T8 Zellen CD4 FITC / CD8 PE 10  $\mu$ l

-50  $\mu$ l EDTA-Patientenblut pipettieren

-suspendieren und 30 min. inkubieren

-Röhrchen auffüllen mit Lyse-Puffer, ca. 5 min. inkubieren

-zentrifugieren 10 min. 1200 upm

-mit Pipette Überstand absaugen, Zellen suspendieren, mit PBS auffüllen

-zentrifugieren 10 min. 1200 upm

-mit Pipette Überstand absaugen, Zellen suspendieren und im FACS messen

Die von 2.2.3 bis 2.2.6 folgenden Parameter wurden sowohl im Hämatologielabor der Medizinischen Klinik 4 (mit dem Hämatologieanalysator SE 9000 der Firma Sysmex Deutschland GmbH) als auch im Zentrallabor (mit dem Hämatologieanalysator XE 2100 der Firma Sysmex Deutschland GmbH) des Universitätsklinikums Gießen aus EDTA-Blut bestimmt.

### **2.2.3 Leukozyten**

- SE-9000: Bestimmung nach dem Widerstandsmessprinzip
- XE-2100: durch Flowzytometrie mittels Halbleiterlaser

### **2.2.4 Hämoglobin**

- SE-9000: photometrisch mit der SLS-Methode
- XE-2100: photometrisch mit der SLS-Methode

### 2.2.5 Thrombozyten

- SE-9000: Widerstandsmessprinzip mit hydrodynamischer Fokussierung
- XE-2100: durch Flowzytometrie mittels Halbleiterlaser und Fluoreszenzmarkierung

### 2.2.6 Lymphozyten

- SE-9000: mittels Hochfrequenz- und Gleichstrom-Widerstandsmessprinzip
- XE-2100: durch Flowzytometrie mittels Halbleiterlaser und Fluoreszenzmarkierung

Alle von 2.2.7 bis 2.2.19 folgenden Parameter wurden aus Patientenserum im Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen bestimmt.

Die Messungen wurden mit Analyseautomaten der Firma Roche/Hitachi durchgeführt.

### 2.2.7 Glucose

Das Prinzip der Glucosebestimmung beruht auf einem UV-Test. Der Probe wird zunächst ein Puffer (TRIS<sup>1)</sup>-Puffer, pH 7,8), ATP und NADP zugefügt. Die Glucose wird anschließend durch ATP und Hexokinase zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert. Glucose-6-Phosphat wird in Gegenwart von NADP durch Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu Gluconat-6-Phosphat oxidiert. Die Geschwindigkeit der NADP-Zunahme ist direkt proportional der Glucosekonzentration und wird photometrisch gemessen.

### 2.2.8 Gesamt-Eiweiß

Gesamteiweiß wird mittels eines Farb-Testes bestimmt. Der Probe wird zuerst ein Leerwertreagenz (Natronlauge und Kalium-Natrium-Tartrat) und danach ein Biuret-Reagenz (Natronlauge, Kalium-Natrium-Tartrat, Kalium-Iodid und Kupfersulfat) hinzugefügt. Das zweiwertige Kupfer reagiert in alkalischer Lösung mit der Peptidbindung der Eiweiße zu einem purpurfarbenen Biuretkomplex. Die Farbintensität ist direkt proportional zur Eiweißkonzentration, die photometrisch gemessen wird.

---

<sup>1)</sup> TRIS = Tris(hydroxymethyl)-aminomethan

### 2.2.9 Albumin

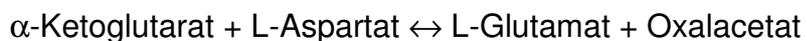
Nach Zugabe eines Citrat-Puffers (pH 4,1) zur Probe wird mit einem Substrat (Citrat-Puffer, pH 4,1, Bromcresolgrün) die Reaktion gestartet: Albumin geht bei einem pH-Wert von 4,1 Bindung mit dem Anionenfarbstoff Bromcresolgrün ein und bildet dabei einen blaugrünen Komplex, dessen Farbintensität direkt proportional der Albuminkonzentration ist und photometrisch gemessen wird.

### 2.2.10 Lactatdehydrogenase

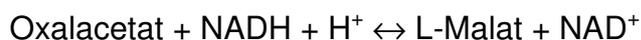
Das Testprinzip beruht auf einem UV-Test. Das Hinzufügen von N-Methylglucamin (pH 9,4) als Puffer und Lithiumlactat und des Weiteren dem Coenzym NAD startet die Reaktion, bei der die Lactat-Dehydrogenase die Umwandlung von Lactat zu Pyruvat katalysiert. Dabei wird NAD zu NADH reduziert. Die Geschwindigkeit der NADH-Bildung ist direkt proportional zur katalytischen LDH-Aktivität und wird durch Bestimmung der Extinktionszunahme bei 340 nm gemessen.

### 2.2.11 GOT

Der Probe werden das erste Reagenz (Puffer/Enzyme/Coenzym: TRIS-Puffer, pH 7,8, L-Aspartat, NADH, MDH, LDH) hinzugefügt und danach das zweite Reagenz ( $\alpha$ -Ketoglutarat). Das Enzym GOT katalysiert daraufhin folgende Gleichgewichtsreaktion:



Die Oxalacetatzunahme wird in der gekoppelten, durch Malat-Dehydrogenase katalysierten Indikatorreaktion bestimmt:



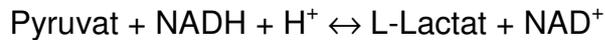
Die Geschwindigkeit der photometrisch gemessenen NADH-Abnahme ist dabei direkt proportional der Bildungsgeschwindigkeit von Oxalacetat und damit der GOT-Aktivität.

### 2.2.12 GPT

Testprinzip ist der UV-Test nach standardisierter Methode. Zugabe von Reagenz 1 (Puffer/Enzym/Coenzym: TRIS<sup>1)</sup>-Puffer, pH 7,3, L-Alanin, NADH, LDH) zur Probe, dann Zugabe von Reagenz 2 ( $\alpha$ -Ketoglutarat). Das Enzym ALT katalysiert folgende Gleichgewichtsreaktion:



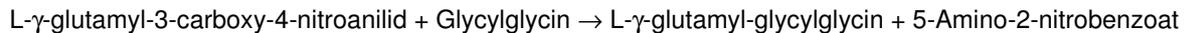
Die Pyruvatzunahme wird in der gekoppelten, durch Lactat-Dehydrogenase katalysierten Indikatorreaktion bestimmt:



Die Geschwindigkeit der photometrisch gemessenen NADH-Abnahme ist dabei direkt proportional der Bildungsgeschwindigkeit von Pyruvat und damit der GPT-Aktivität.

### 2.2.13 GGT

Es handelt sich um einen enzymatischen Farbttest. Zugabe von Reagenz 1 (TRIS<sup>1)</sup>-Puffer, pH 8,25, Glycylglycin) und Reagenz 2, dem Substrat (Acetatpuffer, pH 4,5, L- $\gamma$ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid) zur Probe. Die GGT katalysiert folgende Reaktion:



Die Gamma-Glutamyltransferase überträgt den  $\gamma$ -Glutamylrest von L- $\gamma$ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid auf Glycylglycin. Das dabei freigesetzte 5-Amino-2-nitrobenzoat ist proportional der GGT-Aktivität und wird photometrisch gemessen.

### 2.2.14 Cholinesterase

Die Cholinesterase-Bestimmung erfolgt mittels eines Farb-Testes. Der Probe werden das Reagenz 1 (Diluent/Puffer/Chromogen: Phosphat-Puffer, pH 7,7, Dithio-bisnitrobenzoesäure) und das Reagenz 2 (Diluent/Substrat: Butyrylthiocholinjodid)

---

<sup>1)</sup> TRIS = Tris(hydroxymethyl)-aminomethan

zugefügt. Die CHE katalysiert dabei die Hydrolyse von Butyrylthiocholinjodid zu Thiocholinjodid und Butyrat. Thiocholinjodid reagiert mit 5,5'-Dithio-bisnitrobenzoesäure (DTNB) unter Bildung des gelben Farbstoffs 2-Nitro-5-mercaptobenzoat, dessen Bildungsgeschwindigkeit proportional der CHE-Aktivität ist und photometrisch gemessen wird.

### **2.2.15 Alkalische Phosphatase**

Die Alkalische Phosphatase wird mittels Farb-Test bestimmt. Zunächst erfolgt die Zugabe von Reagenz 1 (Puffer und Aktivatoren: 2-Amino-2-methyl-1-propanol, pH 10,44, Magnesiumacetat, Zinksulfat, N-(2-Hydroxyethyl)-ethylendiamintriessigsäure) und danach die Zugabe von Reagenz 2, dem Substrat (p-Nitrophenylphosphat, pH 8,5), wodurch die Reaktion gestartet wird. p-Nitrophenylphosphat wird in Gegenwart von Magnesium- und Zink-Ionen durch Phosphatasen in Phosphat und p-Nitrophenol gespalten. Das frei werdende p-Nitrophenol ist proportional der APH-Aktivität und wird photometrisch gemessen.

### **2.2.16 Bilirubin**

Nach Zugabe eines Detergens und von Salzsäure zur Probe wird das so genannte Diazo-Reagenz (2,5-Dichlorphenyl-Diazoniumsalz) hinzugefügt. Indirektes Bilirubin wird daraufhin durch das Detergens freigesetzt, dann reagiert das Gesamtbilirubin in stark saurer Lösung mit 2,5-Dichlorphenyl-Diazoniumsalz zu Azobilirubin, dessen Farbintensität direkt proportional der Gesamtbilirubinkonzentration ist und photometrisch gemessen wird.

### **2.2.17 Lipase**

Die Lipasebestimmung beruht auf einem enzymatischen Farbttest. Zugabe von Reagenz 1 (Puffer/Colipase/Cholat: BICIN<sup>2)</sup>-Puffer, pH 8,0, Colipase aus Schweinepankreas, Na-desoxycholat, Calciumchlorid, Detergenzien) und Reagenz 2 (Emulsion/Farbsubstrat/Cholat: Tartrat-Puffer, pH 4,0, 1,2-O-Dilauryl-rac-glycero-3-glutarsäure-(6-methylresorufin)-ester, Taurodesoxycholat, Detergenzien). Es wird die Reaktion gestartet, bei der das Lipasefarbsubstrat 1,2-O-Dilauryl-rac-glycero-3-glutarsäure-(6-methylresorufin)-ester unter katalytischer Einwirkung von Lipase in alkalischer Lösung zu 1,2-O-Dilauryl-rac-glycerin und einem instabilen

---

<sup>2)</sup> BICIN = N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-glycin

Zwischenprodukt, dem Glutarsäure-(6-methylresorufin)-ester gespalten wird. Dieser zerfällt in alkalischer Lösung spontan in Glutarsäure und Methylresorufin. Die Farbintensität des gebildeten roten Farbstoffes ist direkt proportional der Lipaseaktivität, sie wird photometrisch gemessen.

### 2.2.18 Cholesterin

Der Probe wird ein Cholesterinreagenz (PIPES<sup>3)</sup>-Puffer, pH 6,8, Mg<sup>2+</sup>, Natriumcholat, 4-Aminophenazon, Phenol, Fettalkoholpolyglykoläther, Cholesterinesterase, Cholesterinoxidase, Peroxidase) hinzugegeben, woraufhin die Cholesterinester durch die Cholesterinesterase in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten werden. Das Cholesterin wird von Sauerstoff unter Mitwirkung von Cholesterinoxidase zu  $\Delta^4$ -Cholestenon und Wasserstoffperoxid umgesetzt. Das entstandene Wasserstoffperoxid bildet mit 4-Aminophenazon und Phenol unter katalytischer Wirkung der Peroxidase einen roten Farbstoff, dessen Farbintensität der Cholesterinkonzentration direkt proportional ist und photometrisch gemessen werden kann.

### 2.2.19 Triglyceride

Zugabe von Reagenz 1 (Puffer/4-Chlorphenol/Enzyme: PIPES<sup>3)</sup>-Puffer, pH 6,8, Mg<sup>2+</sup>, Natriumcholat, ATP, 4-Aminophenazon, 4-Chlorphenol, Kaliumhexacyanoferrat(II), Fettalkoholpolyglycoether, Lipoproteinlipase, Glycerokinase, Glycerinphosphatoxidase, Peroxidase). Die Lipoproteinlipase bewirkt schnelle und vollständige Hydrolyse von Triglyceriden zu Glycerin mit anschließender Oxidation zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid. Das entstandene Wasserstoffperoxid bildet unter katalytischer Wirkung der Peroxidase mit 4-Aminophenazon und 4-Chlorphenol in einer Endpunktreaktion nach Trinder einen roten Farbstoff, dessen Intensität photometrisch gemessen werden kann.

---

<sup>3)</sup> PIPES = Piperazin-1,4-bis(2-ethansulfonsäure)

## 2.3 B.I.A.-Messung

### 2.3.1 Einleitung

Bioelektrische Impedanzanalyse (B.I.A.) ist die elektrische Widerstandsmessung in einem organischen Körper. Bereits 1786 untersuchte der italienische Physiker GALVANI als erster den Einfluss von elektrischem Strom auf Gewebsstrukturen, aber erst etwa 175 Jahre später wurde durch den französischen Arzt THOMASSET die Methode der bioelektrischen Impedanzanalyse beim Menschen angewendet. Im Bezug auf Genauigkeit, Zuverlässigkeit, Zeit- und Kostenintensität hat seither die B.I.A. im Vergleich zu anderen Methoden für die Bestimmung der Körperzusammensetzung sehr gut abgeschnitten [7].

Bei der B.I.A.- Methode geht man vom sogenannten Dreikompartiment-Modell aus, d.h., es werden drei Körper-Kompartimente betrachtet, und zwar zum einen die Magermasse (LBM), unterteilt in Körperzellmasse (BCM) und Extrazellulärmasse (ECM), und zum anderen das Körperfett (BF). Man unterscheidet dieses Modell vom Einkompartiment-Modell (Körpergewicht), Zweikompartimentmodell (LBM und BF) und von Mehrkompartiment-Analysen (spezielle Messverfahren erlauben es, zusätzliche Kompartimente, wie z.B. Kalziumkompartiment, zu bestimmen) [8].

### 2.3.2 Mess- und Ergebnisparameter der B.I.A.

Über je zwei Hautelektroden an Hand und Fuß der gleichen Körperseite wird ein homogenes elektrisches Wechselstromfeld mit konstanter Stromstärke erzeugt und der Gesamtwiderstand gemessen [7]. Der Widerstand eines biologischen Leiters gegen Wechselstrom wird als **Impedanz Z** bezeichnet. Diese setzt sich zusammen aus **Resistance R** (reiner ohmscher Widerstand des Gesamtkörperwassers) und der **Reactance Xc** (kapazitiver Widerstand durch die Kondensatoreigenschaften der Zellen) [6, 7].

Die Resistance ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser (TBW). Die Magermasse ist ein sehr guter Leiter für den elektrischen Strom, während die Fettmasse einen hohen Widerstand hat.

Die Reactance ist ein Maß für die Körperzellmasse, denn jede Zellmembran des Körpers wirkt mit ihren Lipid-Proteinschichten als kleiner Kondensator. Die Reactance ist also zu vergleichen mit dem Widerstand, den ein Kondensator dem Wechselstrom entgegensetzt [7]. Fettzellen haben dagegen keinen kapazitiven Widerstand, denn sie haben nicht die typischen Doppelmembranen der Körperzellmasse. Das Fett wirkt als Isolator für Wechselstrom [7]. Zur Unterscheidung dieser beiden Komponenten existiert der **Phasenwinkel  $\phi$**  (phi). Er bezeichnet die Verschiebung vom Strom zum Spannungsmaximum [7].

Unter Verwendung dieser Parameter kann nun, sofern das Gewicht, Geschlecht, Alter und die Größe der Messperson bekannt sind, die Körperzusammensetzung errechnet werden.

### 2.3.3 Die errechneten Größen der B.I.A.

- Total Body Water TBW (Ganzkörperwasser), in den Geweben enthaltenes Elektrolytwasser.
- Body Cell Mass BCM (Körperzellmasse), Normwerte im Altersbereich von 18-75 Jahren sind bei Männern 53-60% des Anteils an der Magermasse, bei Frauen 51-58% der Magermasse.
- Extra Cellular Mass ECM (Extrazelluläres Volumen), Teil der Magermasse außerhalb der Zellen.
- Lean Body Mass LBM (Magermasse), Summe aus ECM und BCM.
- ECM/BCM-Ratio, beim gesunden Menschen immer  $<1$ . Der steigende ECM/BCM-Index weist frühzeitig auf eine Verschlechterung des Ernährungszustandes hin.
- Body Fat BF (Körperfett), Anteil am Gesamtkörpergewicht: 10-15% beim normalgewichtigen Mann und 20-25% bei der normalgewichtigen Frau.
- Zellanteil, prozentualer Anteil der Zellmasse der BCM an der Magermasse.
- Meta-Index (Resistance bezogen auf den BMI, also  $R/BMI$ , s.u.), gibt Aussage über die Leitfähigkeit und damit den Wasser- und Elektrolytgehalt der Magermasse.

- Kapa-Index (Reactance bezogen auf den BMI, also  $X_c/\text{BMI}$ , s.u.), gibt Aussage über die Menge an Zellmembranen pro BMI, also über die Zelldichte der Magermasse [6].
- Body Mass Index BMI [7], eine weitere Möglichkeit, den Ernährungsstatus eines Menschen zu beschreiben. Er errechnet sich aus dem Körpergewicht in kg dividiert durch die Größe in  $\text{m}^2$ . Normwert: 20-25, Untergewicht:  $<20$ , Übergewicht mäßig: 25-30, deutlich: 30-40, extrem:  $>40$ .

Die wichtigsten Anteile sind Fettmasse und Magermasse. In dieser Arbeit finden außer diesen beiden noch BCM, BMI und Zellanteil Beachtung.

### **2.3.4 Klinische Anwendungsbereiche**

Bei HIV-Infektion und AIDS ist die Kontrolle der Änderung der Körperzusammensetzung ohne begleitenden Gewichtsverlust von großer Bedeutung. Für Lebensqualität und Prognose sind Prävention und Therapie der Fehl- und Mangelernährung extrem wichtig. Eine Malassimilation von Makro- und Mikronährstoffen und zahlreiche Stoffwechseleränderungen, also ein „Verlust an metabolischer Effizienz“ [6] können frühzeitig aufgedeckt werden. In einer Studie wurde sogar gezeigt, dass der Phasenwinkel mit Abstand der wichtigste Parameter für die Prognose der Lebenserwartung von HIV-Patienten ist [6].

Eine weitere Bedeutung hat die B.I.A. in der Nephrologie, in der Gastroenterologie, bei Stoffwechselstörungen, Adipositas und Essstörungen, in der Anästhesie und Intensivmedizin, der Pädiatrie und Onkologie.

### 2.3.5 Praktische Durchführung und Fehlerquellen

Grundvoraussetzung für die B.I.A.-Verlaufsuntersuchung ist die Standardisierung der Messungen. Daher sollten folgende Einflussgrößen möglichst konstant gehalten werden:

- Körpertemperatur des Patienten: Der Patient sollte weder frieren noch schwitzen.
- Körperposition: Am besten führt man die Messung in liegender, entspannter Position durch, die Beine sollten leicht gespreizt sein und das Bettgestell, bzw. Metall nicht berühren, die Arme liegen neben dem Körper und berühren diesen nicht, ideal wäre eine Liegezeit von einer Stunde vor der Messung.
- Letzte Nahrungsaufnahme möglichst vor mindestens 4-5 Stunden.
- Letzter Alkoholkonsum sollte 24 Stunden zurückliegen.
- Idealerweise keine sportliche Betätigung in den letzten 24 Stunden.
- Die Harnblase sollte entleert sein.
- Die Hautstellen unterhalb der Elektroden müssen von Fett befreit werden.
- Es darf keine Flüssigkeit unmittelbar vor der Untersuchung aufgenommen werden.

Des Weiteren sollten B.I.A.-Verlaufsuntersuchungen immer mit demselben Gerät durchgeführt werden, um Messunterschiede aufgrund Verwendung von Geräten unterschiedlicher Hersteller zu vermeiden [9].

Anbringen der Messelektroden:

Die eine Handelektrode wird am Handgelenk distal, d.h., über der tastbaren Vertiefung des Gelenkspaltes angebracht, die andere am besten auf der Vertiefung zwischen 2. und 3. Fingergrundgelenk.

Für die Fußelektroden gilt sinngemäß das gleiche: Die eine Elektrode sollte in Höhe des Innenknöchels auf dem Fußrücken etwas proximal der tastbaren Vertiefung des Sprunggelenkspaltes angebracht werden, die andere zwischen 2. und 3. Zehengrundgelenk [6].

Bei Wiederholungsmessungen muss immer die gleiche Körperseite verwendet werden.

Die Ergebnisse der Messung sind beim euhydrierten Patienten am genauesten. Bei Ödemen, Dehydratation oder Elektrolytstörungen kann es zu Fehlermessungen kommen.

### 2.3.6 Formeln zur Berechnung von LBM, BF, BCM, BMI und Zellanteil

Aus der Körpergröße, dem resistiven Widerstand (R) und dem Körpergewicht (KG) kann die fettfreie Masse (LBM) berechnet werden [10]:

Männer: **LBM [kg]** =  $6,493 + 0,4936 \times \text{Größe [cm]}^2 / R + 0,3332 \times \text{KG [kg]}$

Frauen: **LBM [kg]** =  $5,091 + 0,6483 \times \text{Größe [cm]}^2 / R + 0,1699 \times \text{KG [kg]}$

Fettmasse (BF) und Körperzellmasse (BCM) können aus der fettfreien Masse (LBM), dem resistiven (R) und dem kapazitiven Widerstand (Xc) errechnet werden [10]:

Männer und Frauen: **BF [kg]** =  $\text{KG [kg]} - \text{LBM [kg]}$

**BCM [kg]** =  $0,29 \times \text{LBM} \times \log \text{PA}$ , wobei  $\text{PA} = \arctan (\text{Xc} / R)$

Der Body Mass Index (**BMI**) wird durch die Formel  $\text{KG [kg]} / \text{Körpergröße [m]}^2$  berechnet.

Den **Zellanteil** gibt man an in % der Magermasse (LBM).

## 2.4 Fragebogen zur Lebensqualität

In dieser Studie wurden zur Erfassung der subjektiven Befindlichkeit der Patienten zwei Fragebögen verwendet, ein standardisierter (SF 36, Hogrefe-Verlag für Psychologie) und ein nicht standardisierter.

Der standardisierte Fragebogen wurde von den Patienten dreimal beantwortet: einmal vor der Therapie mit HU, ein zweites mal nach etwa neunmonatiger Therapiezeit und einmal ca. drei Monate nach Absetzen der Medikation.

Der nicht standardisierte Fragebogen galt der Erfassung speziell der Verträglichkeit und der Einnahme-Modalität der das Medikament HU enthaltenden Kombinationstherapie und wurde daher nur zweimal vom Patienten beantwortet: nach neunmonatiger Therapiezeit und nach Absetzen der Medikation.

### 2.4.1 SF 36

Der Fragebogen SF 36 erfasst folgende Parameter:

1. **Körperliche Funktionsfähigkeit (Item 3):** Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppen steigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt.
2. **Körperliche Rollenfunktion (Item 4):** Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. Einschränkungen in der Art der Aktivitäten.
3. **Körperliche Schmerzen (Items 7 und 8):** Ausmaß der Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit.
4. **Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Items 1 und 11):** persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktueller Gesundheitszustand, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen.

5. **Vitalität (Items 9a, e, g, i):** Sich energiegeladen und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft.
6. **Soziale Funktionsfähigkeit (Items 6 und 10):** Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen.
7. **Emotionale Rollenfunktion (Item 5):** Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen.
8. **Psychisches Wohlbefinden (Items 9b, c, d, f, h):** allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit.
9. **Veränderung der Gesundheit (Item 2):** Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr [4].

#### Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Entwicklung des SF 36:

Erst in jüngster Zeit wurde die so genannte subjektive Gesundheit, die ein multidimensionales psychologisches Konstrukt bezeichnet, als Evaluationsparameter anerkannt (Najman und Levine, 1981) [4]. Von großer Bedeutung ist dabei die patientenbezogene Beschreibung, zu der im Wesentlichen drei Entwicklungen (Bullinger, 1996) führten [4]:

- neue Definition von Gesundheit, die auch psychologische Komponenten mit einbezieht
- größerer Prozentsatz älterer Personen an der Bevölkerungsstruktur
- Skepsis gegenüber den klassischen Zielkriterien der medizinischen Behandlung

Der Short-Form (SF) 36 gehört zur Gruppe der „generic instruments“, d.h., er erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Populationen krankheitsübergreifend, im Gegensatz zu den sogenannten krankheitsspezifischen Verfahren, welche die subjektive Gesundheit spezifischer, durch Erkrankung definierter Populationen charakterisieren.

Der Fragebogen SF 36 ist sowohl von der psychomotorischen Qualität als auch von seiner Ökonomie und Verbreitung her international führend. Er ist die gekürzte Form eines nach über 30-jähriger Entwicklungsarbeit entstandenen Messinstrumentes der Medical Outcomes Study (MOS). Grundlage war das bereits 1960 begonnene Forschungsprojekt, das die sehr umfangreiche Fragensammlung auf ein Minimum reduzierte, um so die unterschiedlichen Aspekte der Gesundheit aus Sicht der Patienten bestmöglich zu erfassen.

#### Aufbau des Fragebogens:

Der Fragebogen besteht aus 36 Items, die mehreren Themenbereichen zugeordnet sind. Der Patient muss für jedes der Items jeweils eine Antwortalternative ankreuzen, die seinem Erleben am nächsten ist, wobei die Antwortalternativen variabel sind, entweder binäre „ja/nein“ - Fragen oder bis zu sechsstufige Antwortskalen. Soziale Dimensionen sind im Verhältnis zur körperlichen Funktionsfähigkeit, aber auch zur psychischen Gesundheit eher unterrepräsentiert. In der hier verwendeten Standardversion beziehen sich die Fragen auf die vergangenen vier Wochen.

#### Durchführung der Erhebung mit dem SF 36:

Die durchschnittliche Bearbeitungszeit beträgt ca. zehn Minuten. Der Patient wird vor Bearbeitung auf die Notwendigkeit und den Sinn hingewiesen und bezüglich der Ausfüll-Anforderungen instruiert. Eine Präsenz der Betreuungsperson wird nicht für notwendig erachtet, außer bei intellektuell eingeschränkten Personen.

Der SF 36 ermöglicht es, einen Selbstbericht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand zu erhalten.

### Auswertung und Interpretation:

Es erfolgt eine Addition der 36 angekreuzten Itembeantwortungen (jeweils mehrere Einzelfragen, „Items“ gehören zu einem Thema) pro Skala (jede Frage wird entweder mit ja/nein oder mit einer Selbsteinschätzung auf einer Skala von 1-3, 1-5 oder 1-6 beantwortet), wobei die einzelnen Skalen unterschiedlich stark gewichtet sind. Die Skalen können nur dann ausgewertet werden, wenn mindestens 50% der Items beantwortet werden, in diesem Fall wird eine Mittelwertersetzung durchgeführt. Es existiert ein computerisiertes Auswertungsprogramm, das die Skalen in Werte zwischen 0 und 100 transformiert und damit den Vergleich sowohl zwischen einzelnen Skalen als auch zwischen verschiedenen Patientengruppen ermöglicht.

Zur Interpretation existieren drei unterschiedliche Wege:

1. Relation zwischen idealtypischer Skalenbreite zum tatsächlich ermittelten Wert pro Person/Population.
2. Vergleich der Subskalenwerte von Personen/Populationen zu alters- und geschlechtsentsprechenden Referenzgruppen.
3. Veränderungen des klinischen Zustandes und Veränderungen des selbst berichteten Gesundheitszustandes werden zueinander in Relation gesetzt.

### Einsatzbereich und Indikation:

Der SF 36 gehört zu den krankheitsübergreifenden Verfahren, die die subjektive Gesundheit verschiedener Populationen und von sowohl gesunden als auch erkrankten Personen ab dem 14. Lebensjahr erfassen können. Die bisherigen Einsatzbereiche sind, vor allem im angloamerikanischen Sprachraum, sehr vielfältig (Ware, 1996) [4]. Der Fragebogen wurde bisher sowohl in klinischen Studien, als auch bei ambulanten und stationären Behandlungsmaßnahmen zur Frage der Effektivität verschiedener Therapieformen benutzt. Er wurde in einfachen Kohortenstudien und in randomisierten Studien mit Erfolg eingesetzt, seine Bedeutung nimmt aber auch bei der Evaluation individueller Behandlungsmaßnahmen zu. Auch im Rahmen der gesundheitlichen Vorsorgeplanung ist er von zunehmender

Wichtigkeit, da in epidemiologischen Studien bzw. in Public Health Studien die gesundheitsbezogene Lebensqualität immer mehr mit einbezogen wird. Ein neuer, bisher noch nicht weiter ausdifferenzierter Indikationsbereich sind gesundheitsökonomische Fragestellungen.

#### 2.4.2 Nicht standardisierter Fragebogen

Der nicht standardisierte Fragebogen wurde eigens für diese Studie entwickelt. Er stellt spezifische Fragen zur Lebensqualität von antiretroviral vorbehandelten HIV-Patienten, die das Medikament HU in Kombinationstherapie für mindestens drei Monate eingenommen haben.

Er erfasst folgende Parameter:

1. subjektive Empfindung der **Wirksamkeit** der das Medikament HU enthaltenden Kombinationstherapie im Vergleich zur vorherigen ART
2. subjektive **Nebenwirkungen** der Therapie
3. **Appetit** im Vergleich zur Vortherapie
4. erlebte **Übelkeit**
5. **Einnahme-Modalität** der ART mit HU

Vier der fünf Fragen sind anhand von Skalen zu beantworten: Der Patient muss auf einer Skala von 1 bis 5 einschätzen, welcher Wert seiner Empfindung am nächsten kommt, wobei 1 immer „sehr gut“ bedeutet und 5 „sehr schlecht“. Der Wert 3 ist der Mittelwert und sagt aus, dass der Proband keine Veränderung zur Vortherapie bemerkt hat, bzw. dass er keine Neigung zu „gut“ oder „schlecht“ feststellen kann.

Die Frage nach Nebenwirkungen ist eine offene Frage, die vom Patienten frei beantwortet wurde.

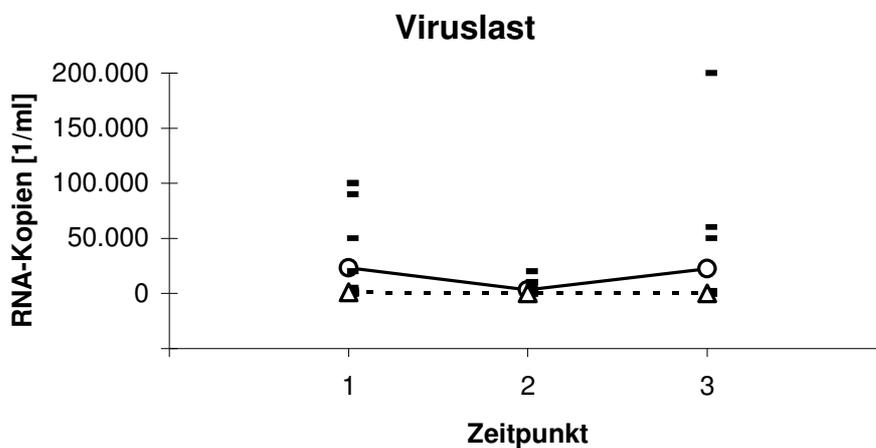
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Verlaufparameter im peripheren Blut unter HU-Therapie

Bei allen Patienten wurde jeweils vor, während (nach neunmonatiger Therapiezeit) und nach (drei Monate nach Absetzen) der Therapie mit Hydroxyurea eine Blut- und Serumanalyse für folgende Parameter durchgeführt:

Viruslast (HIV-RNA, quantitativ), CD4-Zellen, CD4/CD8-Quotient, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Lymphozyten, Glucose, Gesamteiweiß, Albumin, LDH, GOT, GPT, GGT, Cholinesterase, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Lipase, Cholesterin, Triglyceride.

##### 3.1.1 Surrogatmarker



**Abb. 3.1:** Plasma-HIV-RNA aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median (Δ)

### Absolute CD4-Zellzahl

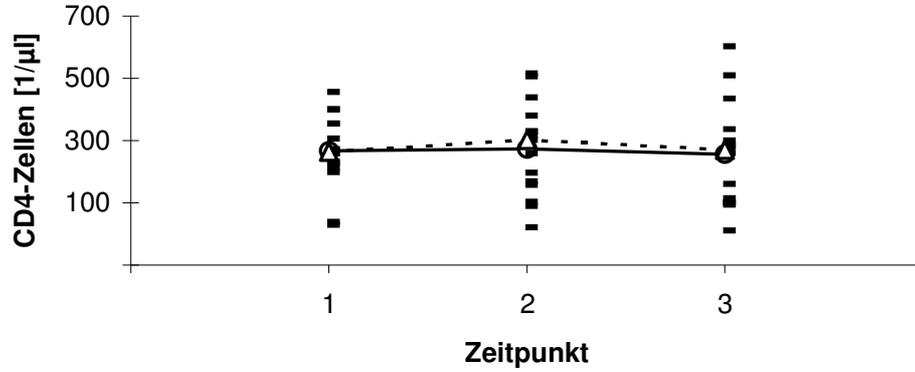


Abb. 3.2: Absolute CD4-Zellzahlen aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )

### CD4/CD8-Ratio

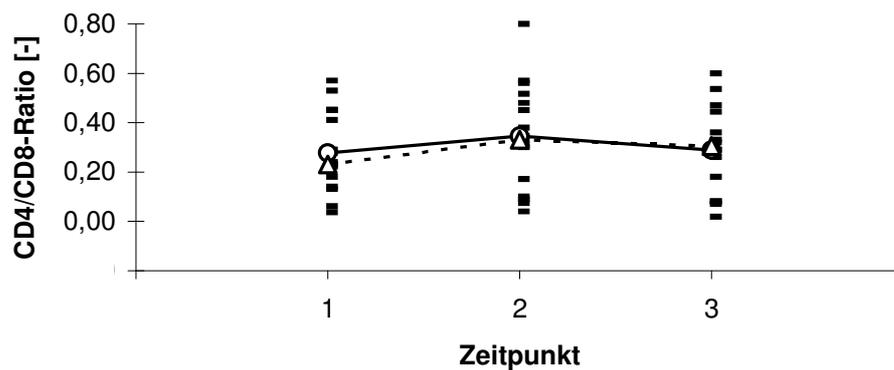


Abb. 3.3: CD4/CD8-Quotienten aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )

Die mittlere Viruslast fiel von 23.155 ( $\pm 38.695$ ) RNA-Kopien/ml vor Therapiebeginn auf 3.298 ( $\pm 5.867$ ) RNA-Kopien/ml während der Therapie und stieg nach Absetzen der HU-Medikation wieder auf 22.393 ( $\pm 54.832$ ) RNA-Kopien/ml an. Der Abfall der Viruslast unter Therapie war statistisch signifikant ( $p=0,048$ ). Der Anstieg der HIV-RNA nach Absetzen der Therapie war nicht signifikant ( $p=0,203$ ). Der Vergleich der HIV-Viruslast vor Therapiebeginn mit den Werten drei Monate nach Abschluss der Behandlung ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,733$ ).

Die mittlere CD4-Zellzahl lag vor Beginn der Therapie bei 266,6 ( $\pm 117,53$ ) Zellen/ $\mu\text{l}$ , stieg nach ca. neunmonatiger Therapie auf 273,6 ( $\pm 150,57$ ) Zellen/ $\mu\text{l}$  und sank nach Absetzen der HU-Therapie unter den Ausgangswert auf 256,2 ( $\pm 173,49$ ) Zellen/ $\mu\text{l}$  ab. Die Patienten zeigten während der Therapie mit HU keine signifikante Veränderung ihrer CD4-Zellzahl. Der t-Test ergibt Wahrscheinlichkeiten von  $p=0,96$  (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3),  $p=0,639$  (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2) und  $p=0,424$  (Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3). Ein Anstieg der CD4-Zellen ließ sich somit trotz Verminderung der Viruslast unter HU-Therapie nicht nachweisen.

Die CD4/CD8-Ratio stieg von 0,28 ( $\pm 0,17$ ) vor Therapie auf 0,34 ( $\pm 0,23$ ) unter Therapie mit HU. Drei Monate nach Therapie fiel der CD4/CD8-Quotient wieder auf 0,29 ( $\pm 0,18$ ). Die Veränderungen der CD4/CD8-Ratio im Zeitverlauf sind statistisch nicht signifikant (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,060$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,101$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,698$ ).

### 3.1.2 Blutbild zur Erfassung einer möglichen Hämatotoxizität

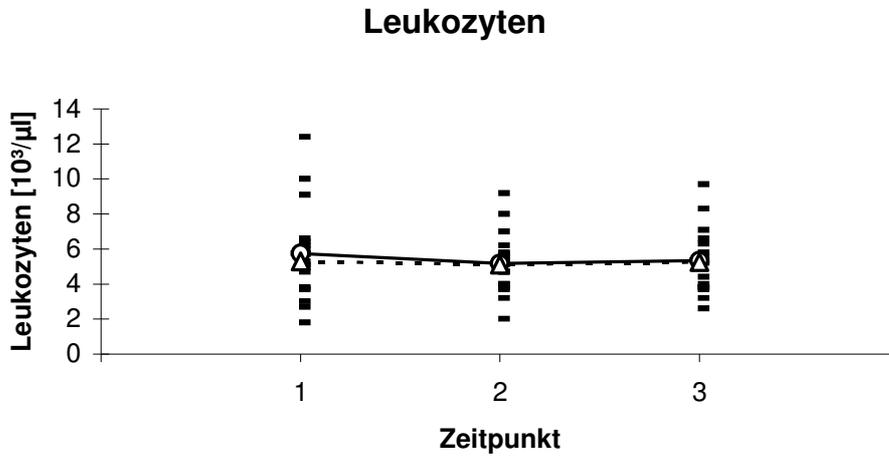


Abb. 3.4: Leukozytenzahlen aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )

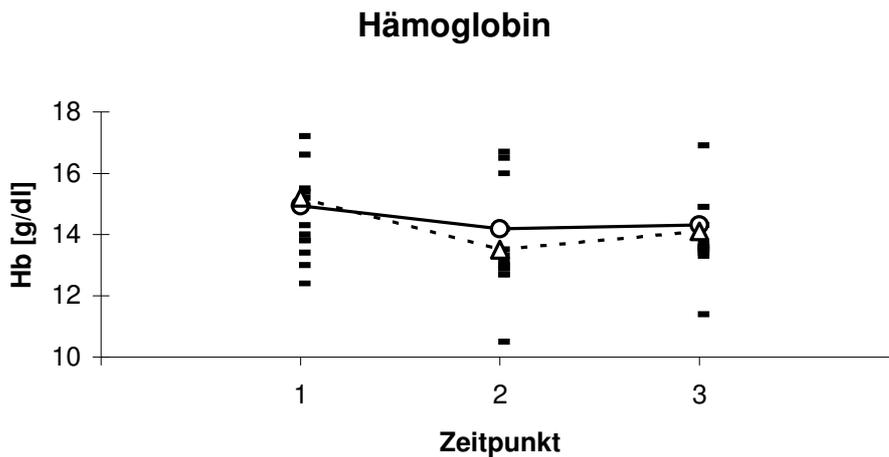
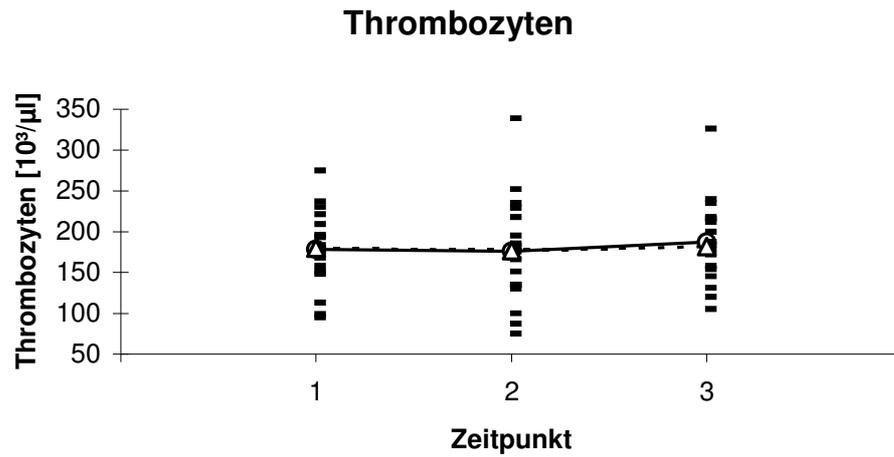
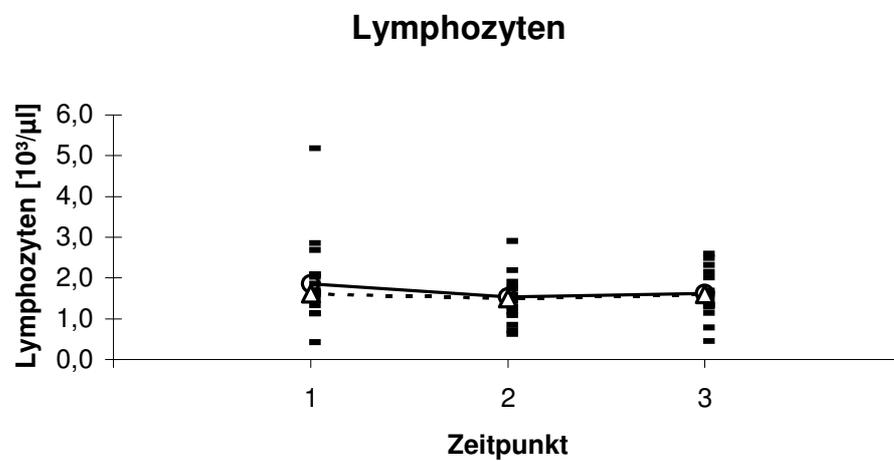


Abb. 3.5: Hämoglobinwerte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )



**Abb. 3.6:** Thrombozytenzahlen aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median (Δ)



**Abb. 3.7:** Lymphozytenzahlen aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median (Δ)

Die durchschnittliche Leukozytenzahl fiel von  $5,74 (\pm 2,71) \times 10^3/\mu\text{l}$  vor Therapie auf  $5,18 (\pm 1,78) \times 10^3/\mu\text{l}$  unter HU-Therapie und stieg drei Monate nach Therapieende wieder auf  $5,34 (\pm 1,93) \times 10^3/\mu\text{l}$  an. Diese Veränderungen der Leukozytenzahlen waren nicht signifikant (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,489$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,500$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,898$ ).

Die mittleren Hämoglobinwerte fielen von  $14,94 (\pm 1,42)$  g/dl vor Therapie auf  $14,18 (\pm 1,78)$  g/dl unter HU-Therapie ab; drei Monate nach Beendigung der Therapie stieg der durchschnittliche Wert wieder auf  $14,32 (\pm 1,33)$  g/dl an. Es handelt sich hierbei um eine signifikante Verminderung des Hämoglobinwertes ( $p=0,045$ ) für den Vergleich zwischen Zeitpunkt 1 und 2. Der Hb-Anstieg drei Monate nach Therapieende ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,241$ ), ebenso wie der Unterschied zwischen den Werten vor Therapiebeginn und nach Absetzen der HU-Therapie ( $p=0,131$ ).

Die Thrombozytenzahl verminderte sich von  $178,3 (\pm 49,04) \times 10^3/\mu\text{l}$  vor Therapie auf  $175,9 (\pm 66,61) \times 10^3/\mu\text{l}$  unter HU-Therapie. Drei Monate nach Therapieende stieg die Thrombozytenzahl auf  $187,2 (\pm 55,00) \times 10^3/\mu\text{l}$  an. Die Thrombozytenzahlen blieben somit weitgehend konstant, wie man in der Grafik gut erkennen kann. Der Unterschied zwischen den Zeitpunkten ist statistisch nicht signifikant (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,881$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,295$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,374$ ).

Die Lymphozyten sanken von  $1,856 (\pm 1,04) \times 10^3/\mu\text{l}$  vor Therapie auf  $1,533 (\pm 0,60) \times 10^3/\mu\text{l}$  unter HU-Therapie. Drei Monate nach Therapie mit HU erfolgte ein Anstieg der Zellzahl auf  $1,624 (\pm 0,61) \times 10^3/\mu\text{l}$ . Die Veränderung der Lymphozytenzahlen stellt sich als nicht signifikant dar (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,210$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,265$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,566$ ).

Zusammenfassend ergab die Auswertung der Zellzahlveränderungen im peripheren Blut, dass keine bzw. nur eine sehr geringe Hämatotoxizität durch den Einsatz von Hydroxyurea verursacht wurde, da die meisten Zellzahlreduktionen kein signifikantes Ausmaß erreichten.

### 3.1.3 Parameter zur Erfassung einer möglichen Glucose- und Fettstoffwechselstörung

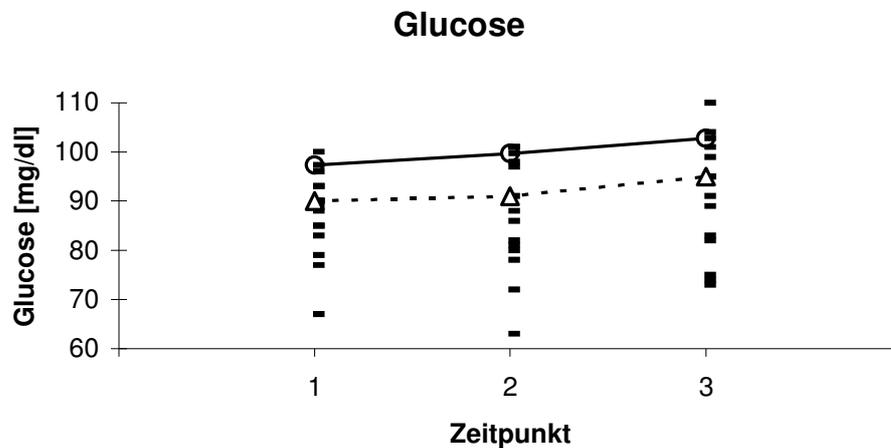


Abb. 3.8: Glucosewerte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median (Δ)

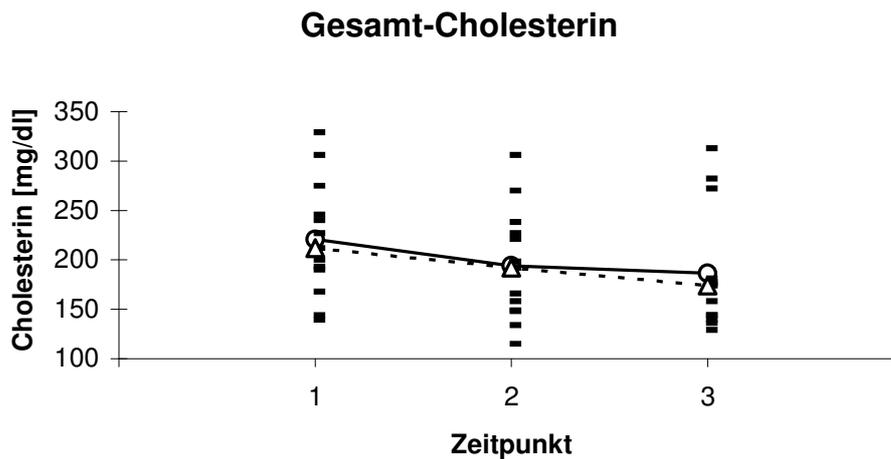
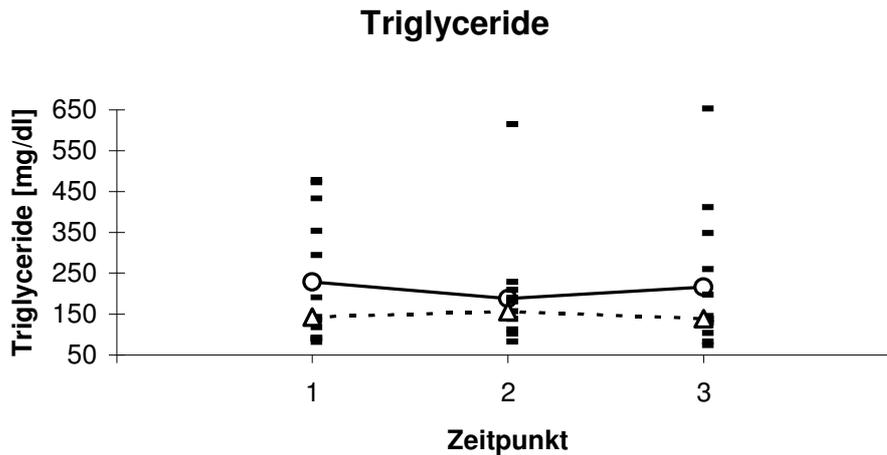


Abb. 3.9: Gesamt-Cholesterinwerte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median (Δ)



**Abb. 3.10:** Triglyceridwerte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )

Der mittlere Nüchtern-Glucosespiegel stieg während der HU-Therapie von 97,35 ( $\pm 32,14$ ) mg/dl auf 99,71 ( $\pm 32,98$ ) mg/dl an und stieg drei Monate nach Therapieende weiter auf 102,80 ( $\pm 40,06$ ) mg/dl. Die Unterschiede zwischen den Blutzuckerwerten der Patienten während der Therapie mit HU sind statistisch nicht signifikant (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,711$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,350$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,801$ ).

Die Cholesterinwerte fielen während der Therapie von 220,7 ( $\pm 58,13$ ) mg/dl auf 194,0 ( $\pm 56,39$ ) mg/dl und drei Monate nach Therapieende weiter auf 186,5 ( $\pm 61,5$ ) mg/dl. Die Cholesterinwerte der Patienten veränderten sich während der Therapie mit HU in statistisch nicht signifikantem Ausmaß (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,313$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,456$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,860$ ).

Während der Therapie fielen die Triglyceridwerte von 228,5 ( $\pm 156,0$ ) mg/dl auf 188,1 ( $\pm 135,74$ ) mg/dl ab. Drei Monate nach Beendigung der Therapie mit HU stiegen diese wieder auf 215,9 ( $\pm 166,51$ ) mg/dl an. Die Unterschiede zwischen den drei Zeitpunkten sind nicht signifikant (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,855$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,538$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,654$ ).

### 3.1.4 Parameter zur Erfassung einer möglichen Lebertoxizität

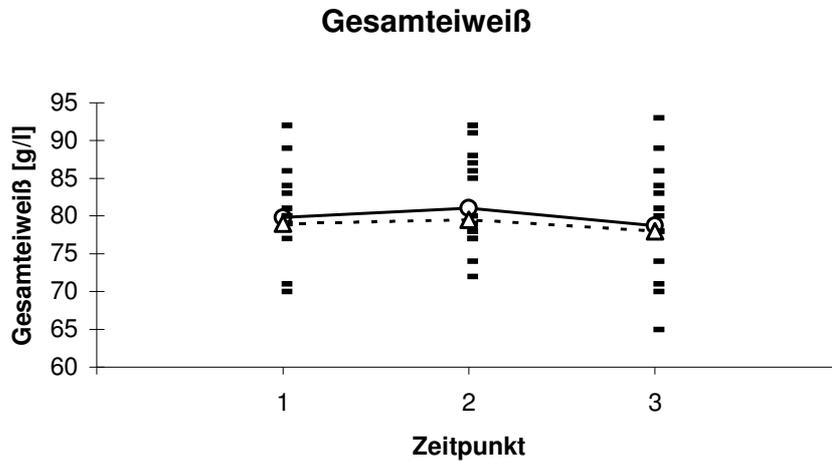


Abb. 3.11: Gesamteiweißwerte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )

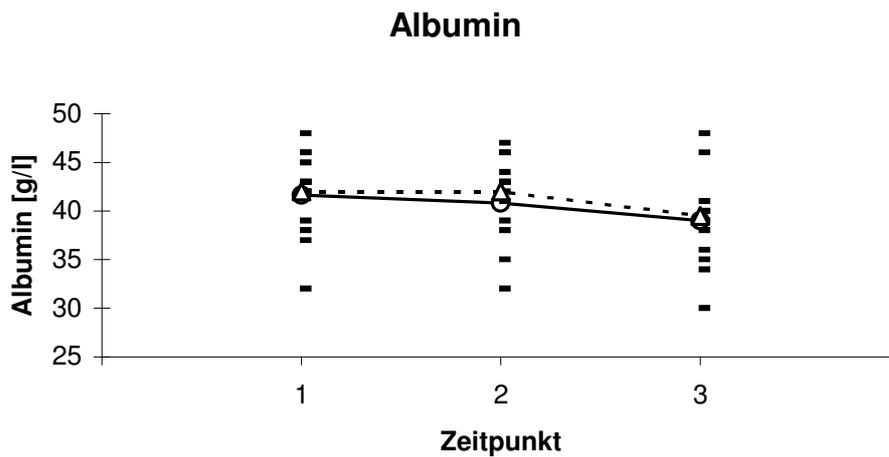
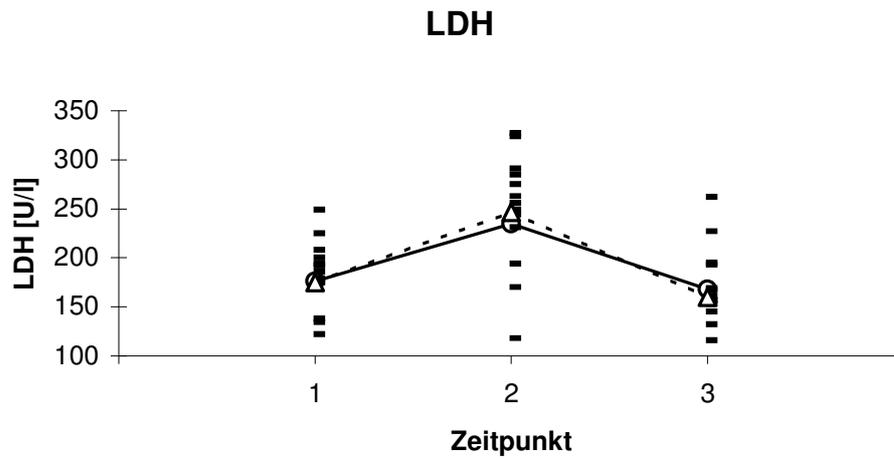
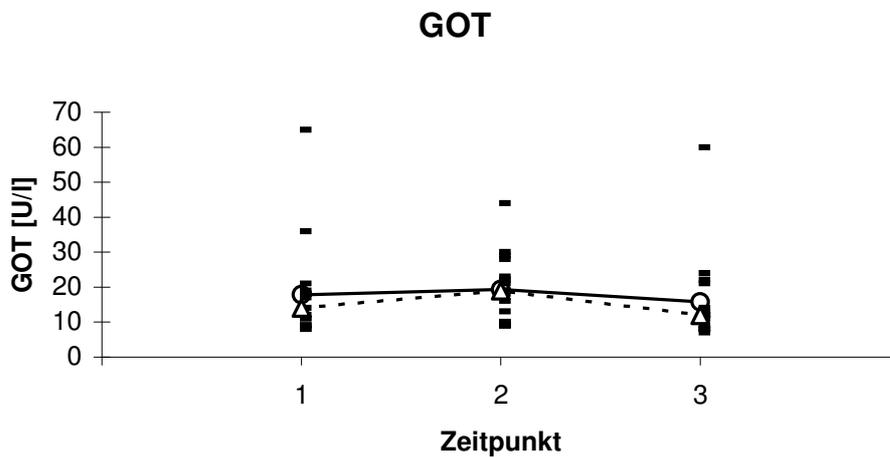


Abb. 3.12: Serum-Albuminwerte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )



**Abb. 3.13:** Plasma-LDH-Werte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )



**Abb. 3.14:** Plasma-GOT-Werte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )

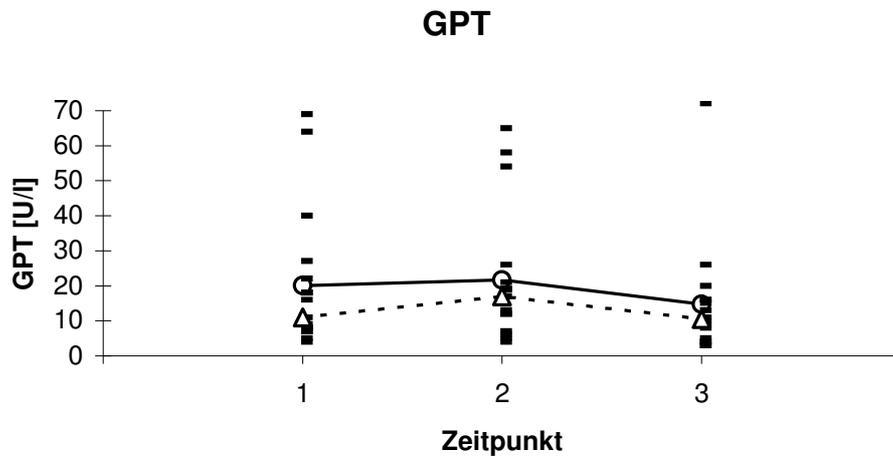


Abb. 3.15: Plasma-GPT-Werte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )

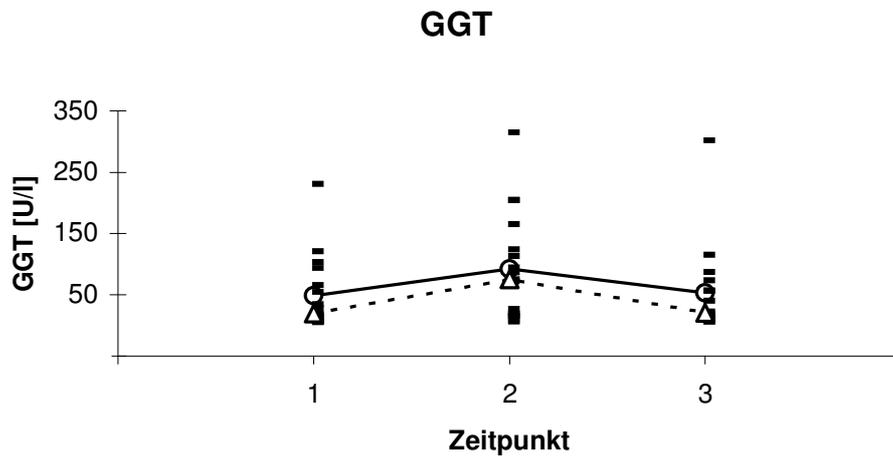
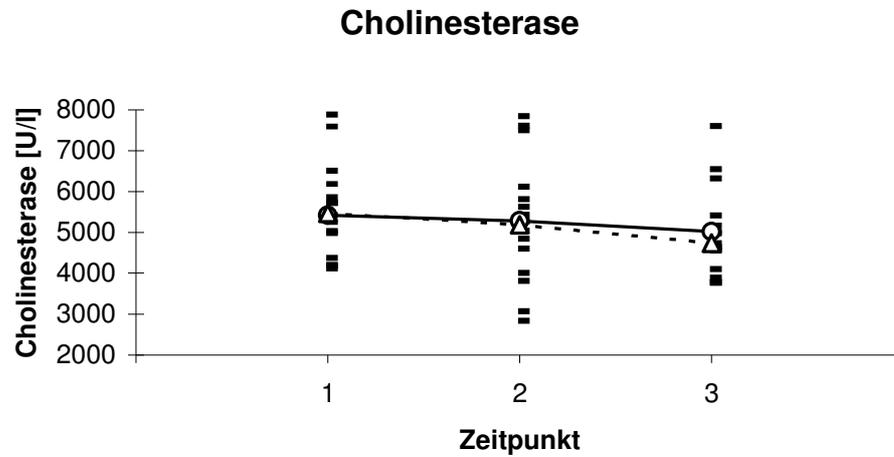
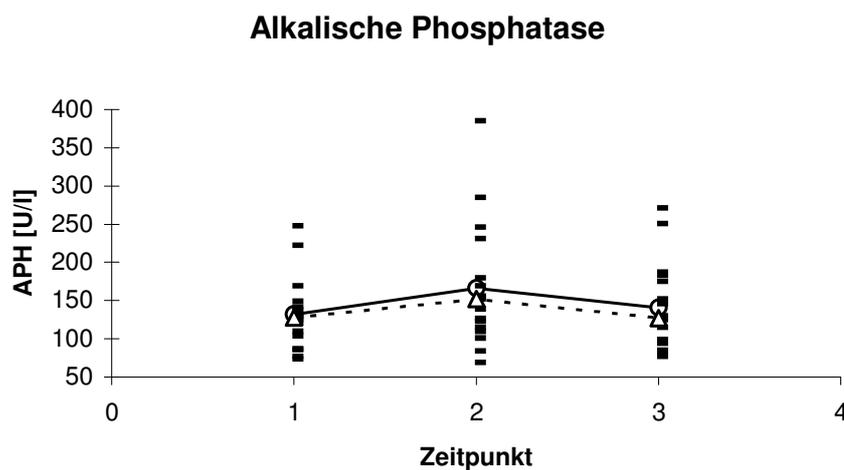


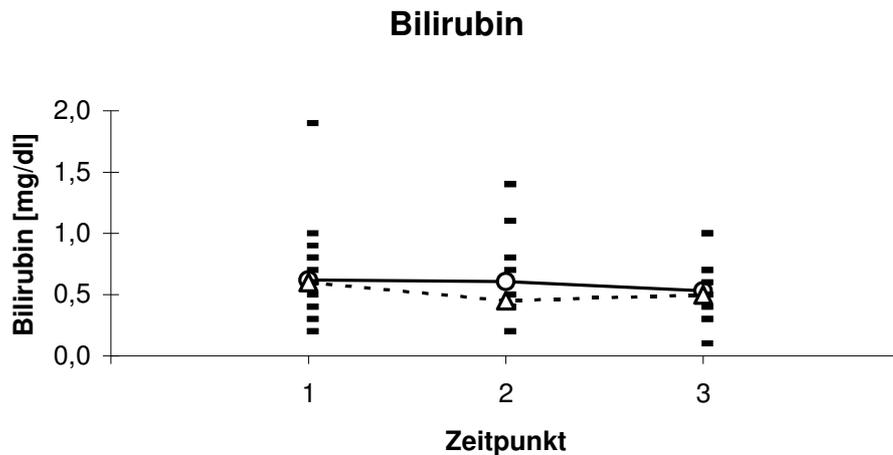
Abb. 3.16: Plasma-GGT-Werte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )



**Abb. 3.17:** Plasma-Cholinesterase-Werte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )



**Abb. 3.18:** Alkalische Phosphatase-Werte im Plasma aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )



**Abb. 3.19: Plasma-Bilirubinwerte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median (Δ)**

Die durchschnittlichen Werte für das Gesamteiweiß im Plasma stiegen während der Therapie an, und zwar von 79,82 ( $\pm 5,79$ ) g/l auf 81,06 ( $\pm 6,31$ ) g/l, und fielen drei Monate nach Therapie auf 78,73 ( $\pm 7,57$ ) g/l ab. Die Therapie mit HU hatte keine Auswirkung auf den Gesamteiweißgehalt im Blut, die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten sind statistisch nicht signifikant (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,468$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,695$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,212$ ).

Das Albumin im Plasma fiel von 41,63 ( $\pm 3,95$ ) g/l auf 40,80 ( $\pm 4,77$ ) g/l zum Zeitpunkt 2 und auf 39,00 ( $\pm 4,56$ ) g/l zum Zeitpunkt 3. Für Albumin fand sich eine signifikante Veränderung zwischen den Baseline-Werten und den Werten nach Therapieende ( $p=0,047$ ). Auch während des Therapiezeitraumes fiel das Albumin leicht ab. Die Veränderung sowohl zwischen Zeitpunkt 1 und 2 ( $p=0,229$ ) als auch zwischen Zeitpunkt 2 und 3 ( $p=0,563$ ) sind nicht signifikant.

Die mittleren LDH-Werte stiegen von 176,2 ( $\pm 33,56$ ) U/l zu Beginn der Therapie auf 234,9 ( $\pm 61,37$ ) U/l während HU-Medikation und fielen nach Therapie mit HU auf 167,8 ( $\pm 38,49$ ) U/l ab. Die LDH stieg während der Therapie mit HU signifikant an ( $p=0,0002$ ), und auch das Absinken des Wertes nach HU-Medikation war statistisch signifikant:  $p=0,00006$ . Die Werte vor und nach Therapie unterscheiden sich nicht signifikant ( $p=0,308$ ).

Die GOT stieg zunächst von 17,82 ( $\pm 14,01$ ) U/l auf 19,35 ( $\pm 9,56$ ) U/l und fiel drei Monate nach HU-Medikation auf 15,75 ( $\pm 12,89$ ) U/l ab. Der Anstieg der GOT nach neunmonatiger Therapiezeit war zwar nicht signifikant ( $p=0,633$ ), wohl aber der Abfall nach HU-Medikation ( $p=0,048$ ). Die Werte vor und nach Therapie (also jeweils ohne HU) unterscheiden sich statistisch nicht signifikant ( $p=0,480$ ).

Der Ausgangswert für die GPT lag bei 20,06 ( $\pm 19,79$ ) U/l. Unter HU-Therapie stieg dieser an auf 21,71 ( $\pm 18,89$ ) U/l und sank drei Monate nach Absetzen der Medikation auf 14,69 ( $\pm 16,64$ ) U/l ab. Während der Therapie veränderte sich die GPT in nicht signifikantem Ausmaß (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,745$ ); auch nach Absetzen von HU sank der Leberwert statistisch nicht signifikant ab: Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,063$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,091$ .

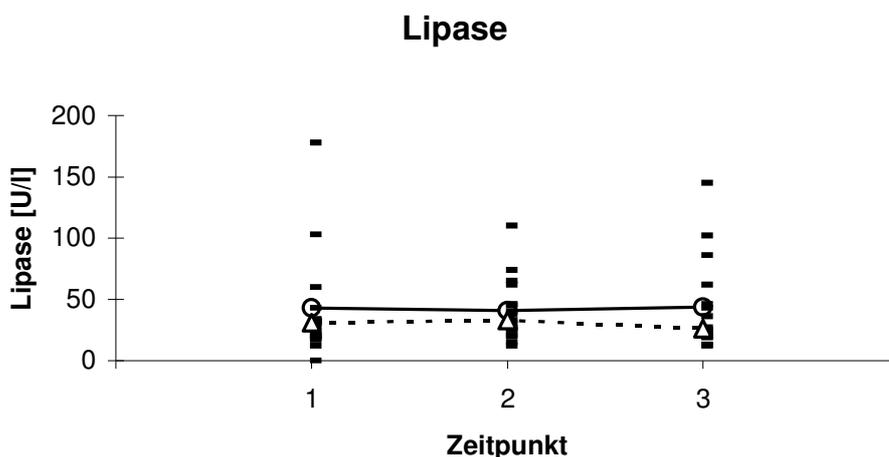
Die GGT stieg wie die anderen Transaminasen während HU-Medikation an, von 48,53 ( $\pm 59,98$ ) U/l auf 91,76 ( $\pm 88,05$ ) U/l. Drei Monate Absetzen von HU fiel diese auf 52,63 ( $\pm 74,22$ ) U/l. Der GGT-Anstieg war von statistischer Signifikanz ( $p=0,038$ ), auch das Absinken nach Therapieende war mit  $p=0,042$  signifikant.

Der mittlere Wert für Cholinesterase fiel während der HU-Therapie ab: von 5423 ( $\pm 1236,9$ ) U/l auf 5283 ( $\pm 1494,6$ ) U/l; auch drei Monate nach Ende der HU-Therapie sank er weiter auf 5018 ( $\pm 1093,2$ ) U/l. Der Unterschied zwischen den Zeitpunkten ist statistisch nicht signifikant: Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,335$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,141$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,654$ .

Der mittlere Wert der APH vor Therapiebeginn betrug 131,9 ( $\pm 47,0$ ) U/l, während der HU-Therapie stieg er auf 166,3 ( $\pm 80,45$ ) U/l, drei Monate nach Therapieende lag er bei 141,1 ( $\pm 59,47$ ) U/l. Der Anstieg der APH während der ersten neun Therapiemonate war statistisch signifikant. (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,024$ ). Der Abfall nach Therapieende war statistisch nicht signifikant (Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,066$ ). Der APH-Wert vor Therapie unterscheidet sich nicht signifikant von dem nach Absetzen von HU (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,276$ ).

Der durchschnittliche Wert für Bilirubin fiel während der HU-Medikation ab, und zwar von 0,62 ( $\pm 0,41$ ) mg/dl vor Therapie auf 0,61 ( $\pm 0,38$ ) mg/dl unter HU-Therapie und schließlich auf 0,53 ( $\pm 0,24$ ) mg/dl drei Monate nach Ende der Therapie mit HU. Die Veränderungen des Bilirubins sind nicht signifikant. (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,808$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,476$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,374$ ).

### 3.1.5 Parameter zur Erfassung einer möglichen Pankreastoxizität



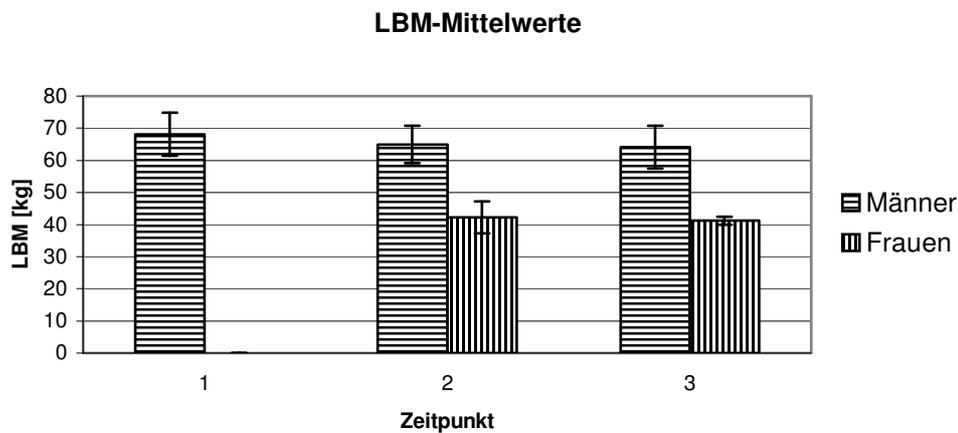
**Abb. 3.20:** Lipasewerte aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Absetzen der Therapie mit HU) als Einzelwerte (-), Mittelwert (o) und Median ( $\Delta$ )

Der Ausgangswert für Lipase lag bei 42,88 ( $\pm 42,05$ ) U/l. Unter Therapie sank dieser ab auf 40,59 ( $\pm 25,14$ ) U/l und stieg drei Monate nach Absetzen der HU-Medikation auf 43,63 ( $\pm 37,59$ ) U/l an. Die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten sind statistisch nicht signifikant (Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 2:  $p=0,919$ ; Zeitpunkt 1 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,750$ ; Zeitpunkt 2 im Vergleich zu Zeitpunkt 3:  $p=0,835$ ).

## 3.2 B.I.A.-Messungen

Um die Veränderungen der Körperfettmasse unter HU-Therapie im Zeitverlauf zu erfassen, wurde eine BIA-Messung bei allen Patienten an drei Zeitpunkten durchgeführt: vor Beginn der Therapie mit HU (Zeitpunkt 1), nach neunmonatiger HU-Therapie (Zeitpunkt 2) und drei Monate nach Absetzen der Therapie (Zeitpunkt 3). Im Folgenden werden die Mittelwerte von Männern (n=13) und Frauen (n=4) dargestellt. Bei den Frauen existieren nur Messungen an Zeitpunkt 2 und Zeitpunkt 3.

### 3.2.1 Magermasse-LBM



**Abb. 3.21: Mittelwerte der Magermasse (LBM) aller an der Studie teilnehmenden Männer und Frauen zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (drei Monate nach Therapie mit HU)**

	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Zeitpunkt 1:	68,14 kg ( $\pm 6,68$ ) [Opt.: 67,03 kg – 70,97 kg]	
Zeitpunkt 2:	64,92 kg ( $\pm 5,87$ ) [Opt.: 66,56 kg – 70,47 kg]	42,23 kg ( $\pm 4,92$ ) [Opt.: 42,53 kg – 45,36 kg]
Zeitpunkt 3:	64,05 kg ( $\pm 6,59$ ) [Opt.: 65,93 kg – 69,81 kg]	41,85 kg ( $\pm 1,31$ ) [Opt.: 42,85 kg – 45,70 kg]

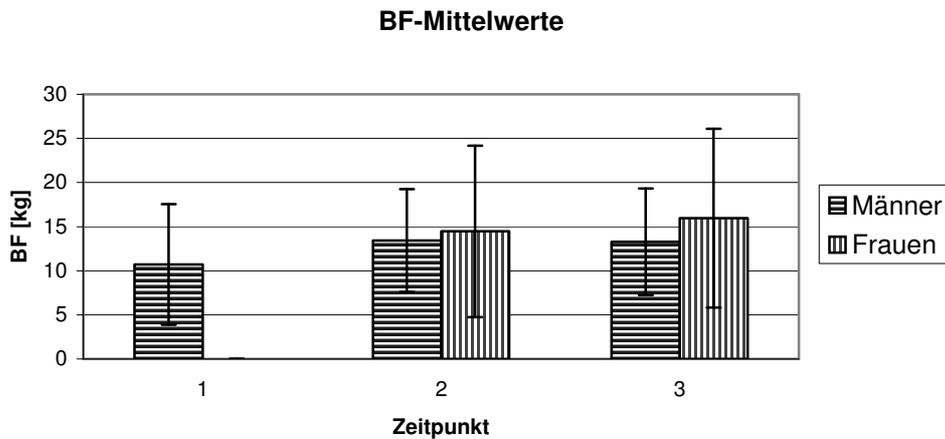
Der gepaarte t-Test ergibt folgende Werte:

Zeitpunkt...

...1 im Vergleich zu 2	p=0,030	
...1 im Vergleich zu 3	p=0,006	
...2 im Vergleich zu 3	p=0,276	p=0,703

Nur bei den Männern verringerte sich die LBM also in signifikantem Ausmaß ( $p\text{-Wert} \leq 0,05$ ), vor allem während der ersten neun Therapiemonate. Die Körperzusammensetzung verschob sich zugunsten der Fettmasse (siehe auch 3.3.2).

### 3.2.2 Fettmasse-BF



**Abb. 3.22: Mittelwerte der Körperfettmasse (BF) aller an der Studie teilnehmenden Männer und Frauen zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (drei Monate nach Therapie mit HU)**

	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Zeitpunkt 1:	10,72 kg ( $\pm 6,83$ ) [Opt.: 7,89 kg – 11,83 kg]	
Zeitpunkt 2:	13,43 kg ( $\pm 5,82$ ) [Opt.: 7,83 kg – 11,75 kg]	14,47 kg ( $\pm 9,71$ ) [Opt.: 11,34 kg – 14,18 kg]
Zeitpunkt 3:	13,27 kg ( $\pm 6,04$ ) [Opt.: 7,76 kg – 11,64 kg]	15,97 kg ( $\pm 10,12$ ) [Opt.: 11,43 kg – 14,28 kg]

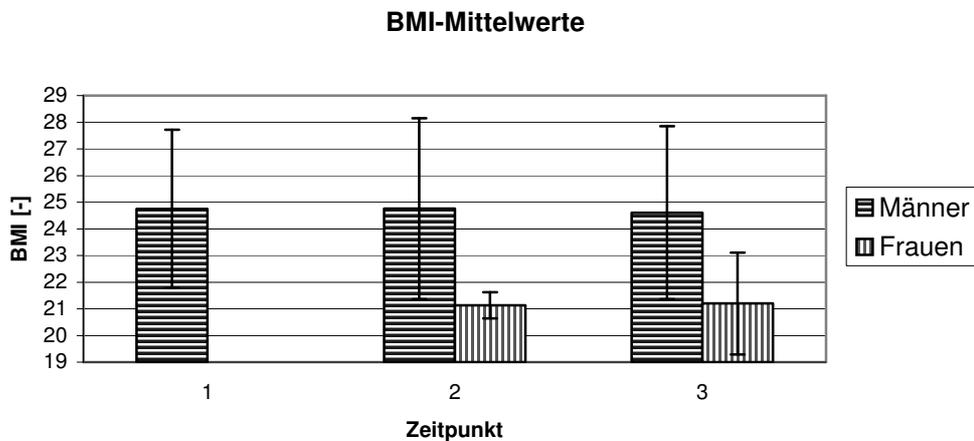
Der gepaarte t-Test ergibt folgende Werte:

Zeitpunkt...

...1 im Vergleich zu 2	p=0,232	
...1 im Vergleich zu 3	p=0,196	
...2 im Vergleich zu 3	p=0,471	p=0,030

Die Veränderungen bei den Männern sind nicht signifikant ( $p \geq 0,05$ ) im Gegensatz zu den Veränderungen bei den Frauen ( $p \leq 0,05$ ), deren Körperfettanteil größer wurde. Allerdings stieg auch das mittlere Gesamtkörpergewicht der Frauen um 0,43 kg an.

### 3.2.3 Body-Mass-Index-BMI



**Abb. 3.23: Mittelwerte des Body-Mass-Index (BMI) aller an der Studie teilnehmenden Männer und Frauen zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (drei Monate nach Therapie mit HU)**

	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Zeitpunkt 1:	24,75 (±2,97)	
Zeitpunkt 2:	24,75 (±3,40)	21,13 kg (±0,49)
Zeitpunkt 3:	24,62 (±3,25)	21,20 kg (±1,91)

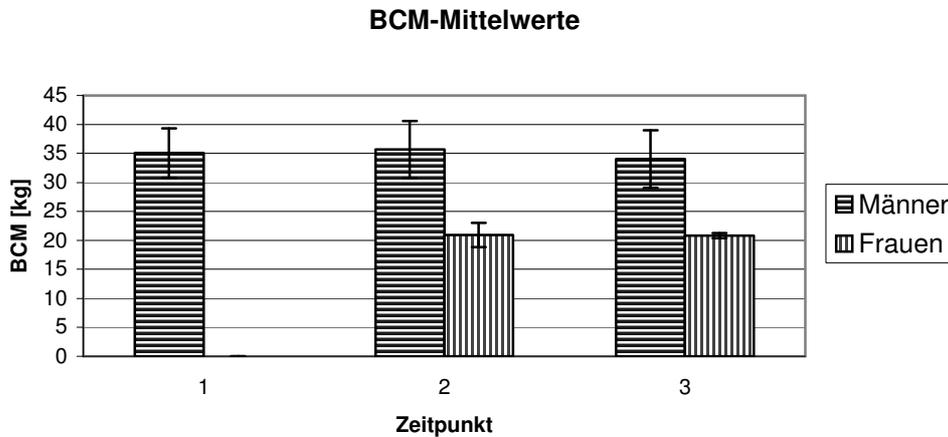
Der gepaarte t-Test ergibt folgende Werte:

Zeitpunkt...

...1 im Vergleich zu 2	p=0,135	
...1 im Vergleich zu 3	p=0,134	
...2 im Vergleich zu 3	p=0,237	p=0,953

Bei einem BMI (Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m]<sup>2</sup>)) kleiner als 20 spricht man von Untergewicht, ein Wert zwischen 20 und 25 zeigt Normalgewicht auf, Übergewicht liegt bei einem BMI ab 25 vor (mäßig: 25-30, deutlich: 30-40, extrem: ab 40). An der vorliegenden Grafik erkennt man, dass sich der BMI unter der Therapie kaum veränderte. Die Statistik belegt, dass die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten nicht signifikant sind.

### 3.2.4 Körperzellmasse-BCM



**Abb. 3.24: Mittelwerte des Body-Cell-Mass (BCM) aller an der Studie teilnehmenden Männer und Frauen zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (drei Monate nach Therapie mit HU)**

	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Zeitpunkt 1:	35,08 kg ( $\pm 4,25$ ) [Opt.: 36,11 kg - 40,88 kg]	
Zeitpunkt 2:	35,67 kg ( $\pm 4,90$ ) [Opt.: 34,41 kg - 38,95 kg]	20,93 kg ( $\pm 2,11$ ) [Opt.: 21,54 kg - 24,49 kg]
Zeitpunkt 3:	34,03 kg ( $\pm 4,94$ ) [Opt.: 33,95 kg - 38,43 kg]	20,83 kg ( $\pm 0,45$ ) [Opt.: 21,34 kg - 24,27 kg]

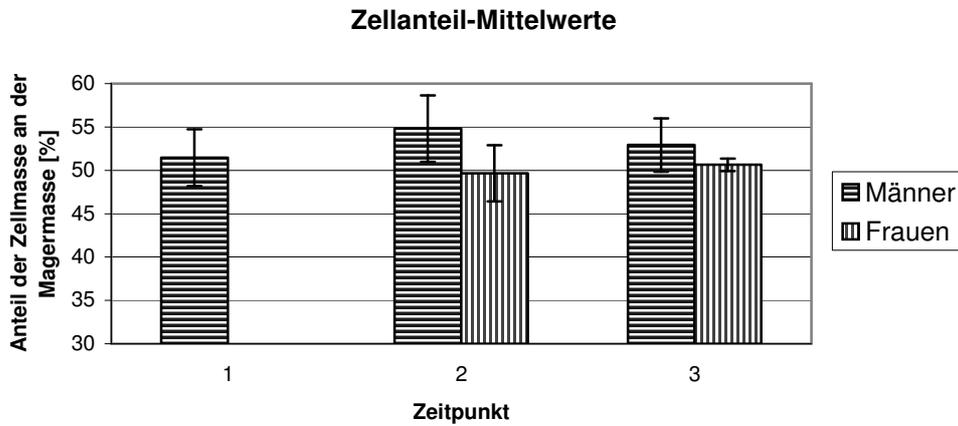
Der gepaarte t-Test ergibt folgende Werte:

Zeitpunkt...

...1 im Vergleich zu 2	p=0,779	
...1 im Vergleich zu 3	p=0,177	
...2 im Vergleich zu 3	p=0,033	p=0,937

Die Normalwerte lassen sich über den Anteil der Zellmasse (s. 3.2.5) in der Magermasse (LBM) definieren. Männer im Alter von 18-75 Jahren sollten ca. 53-60%, Frauen ca. 51-58% BCM in der Magermasse haben. Die Werte liegen somit im unteren Bereich des Optimums, bzw. geringfügig darunter. Die einzig signifikante Veränderung ist der Abfall der BCM bei den Männern von Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 3.

### 3.2.5 Zellanteil



**Abb. 3.25: Mittelwerte des Zellanteils aller an der Studie teilnehmenden Männer und Frauen zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (drei Monate nach Therapie mit HU)**

	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Zeitpunkt 1:	51,45 ( $\pm 3,27$ )	
Zeitpunkt 2:	54,79 ( $\pm 3,83$ )	49,67 kg ( $\pm 3,23$ )
Zeitpunkt 3:	52,93 ( $\pm 3,08$ )	50,63 kg ( $\pm 0,71$ )

Der gepaarte t-Test ergibt folgende Werte:

Zeitpunkt...

...1 im Vergleich zu 2	p=0,097	
...1 im Vergleich zu 3	p=0,255	
...2 im Vergleich zu 3	p=0,122	p=0,583

Es handelt sich beim Zellanteil um den prozentualen Anteil der Zellmasse der BCM (s. 3.3.4) an der Magermasse. Die Unterschiede zwischen den Therapiezeitpunkten sind nicht signifikant.

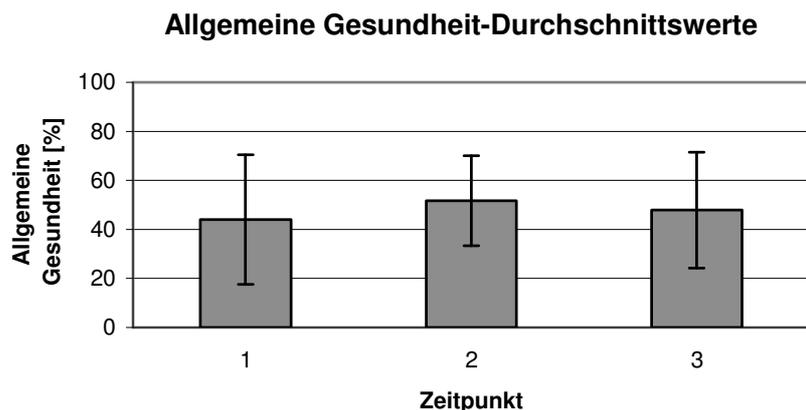
### 3.3 Lebensqualität

#### 3.3.1 Erfassung der Lebensqualität mit dem SF 36

Um die Lebensqualität der Patienten während der Therapie mit HU zu erfassen, wurde der standardisierte Fragebogen SF 36 dreimal bewertet: vor Therapiebeginn, unter laufender HU-Therapie und drei Monate nach Therapieende. An der Befragung nahmen 15 der 17 Patienten teil.

##### 3.3.1.1 Allgemeine Gesundheit

Die subjektive Einschätzung der eigenen allgemeinen Gesundheit lag im Mittel vor Beginn der HU-Therapie auf einer Skala von 0-100 bei 44,0 ( $\pm 26,46$ ), stieg dann während der Therapie auf 51,67 ( $\pm 18,45$ ) an, um dann wieder auf 47,87 ( $\pm 23,62$ ) drei Monate nach Ende der Therapie abzusinken. Die Patienten fühlten sich also während der Einnahme von HU durchschnittlich um 5,74% besser als ohne HU-Medikation. Die Veränderungen sind statistisch nicht signifikant (Friedman Test:  $p=0,569$ ).



**Abb. 3.26:** Allgemeine Gesundheit aller an der Befragung teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Therapie mit HU)

### 3.3.1.2 Veränderung der Gesundheit

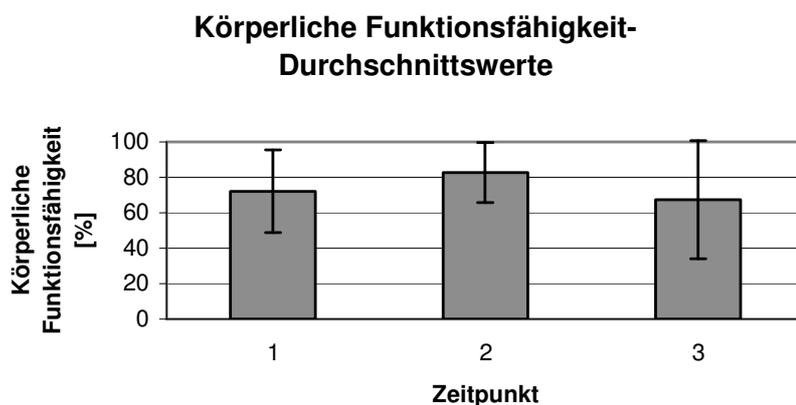
Auf die Frage „Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr beschreiben?“ antworteten die Patienten wie folgt:

	<b>Zeitpunkt 1</b>	<b>Zeitpunkt 2</b>	<b>Zeitpunkt 3</b>
Derzeit viel besser:	ein Patient	fünf Patienten	drei Patienten
Derzeit etwas besser:	drei Patienten	drei Patienten	kein Patient
Etwa wie vor einem Jahr:	acht Patienten	drei Patienten	acht Patienten
Derzeit etwas schlechter:	zwei Patienten	drei Patienten	drei Patienten
Derzeit viel schlechter:	ein Patient	ein Patient	ein Patient

Die Veränderung der Gesundheit ist mit  $p=0,614$  statistisch nicht signifikant.

### 3.3.1.3 Körperliche Funktionsfähigkeit

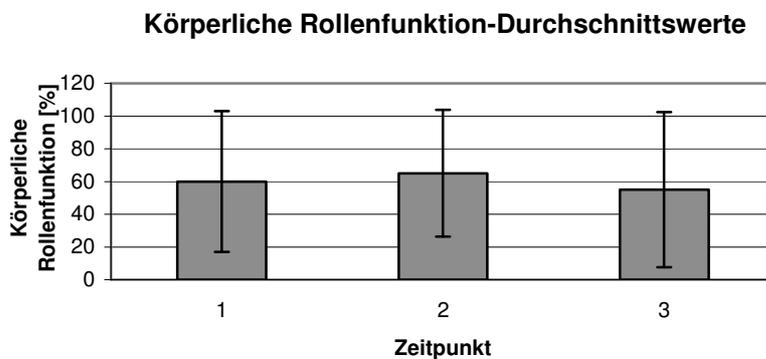
Vor Therapiebeginn lag die Einschätzung der eigenen körperlichen Funktionsfähigkeit (Fragen nach der Einschränkung bei verschiedenen schwierigen Tätigkeiten des Alltags) bei  $72,0 (\pm 23,36)$  auf der Skala von 1 bis 100, während der Therapie lag sie deutlich höher, nämlich bei  $82,67 (\pm 16,99)$ , und danach sank sie wieder ab auf einen Wert von  $67,33 (\pm 33,32)$ . Die Veränderungen erweisen sich als statistisch nicht signifikant ( $p=0,063$ ).



**Abb. 3.27:** Körperliche Funktionsfähigkeit aller an der Befragung teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Therapie mit HU)

### 3.3.1.4 Körperliche Rollenfunktion

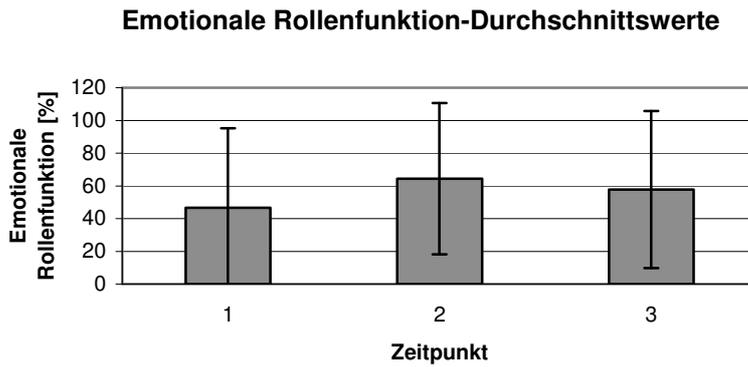
Die körperliche Rollenfunktion wurde auf der Skala von 1-100 vor HU-Gabe mit 60,0 ( $\pm 43,09$ ) bewertet, während Therapie mit 65,0 ( $\pm 38,73$ ) und danach mit 55,0 ( $\pm 47,43$ ). Es scheint also während der HU beinhaltenden ART eine geringe Verbesserung der körperlichen Rollenfunktion stattgefunden zu haben. Die Veränderungen sind jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,368$ ).



**Abb. 3.28:** Körperliche Rollenfunktion aller an der Befragung teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Therapie mit HU)

### 3.3.1.5 Emotionale Rollenfunktion

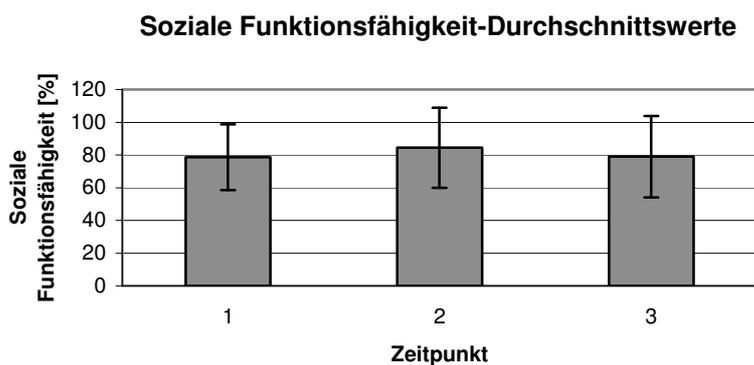
Im Mittel bewerteten die Patienten vor Beginn ihrer neuen ART ihre eigene emotionale Rollenfunktion mit 46,65% ( $\pm 48,48$ ), also eher unterdurchschnittlich. Während HU-Medikation änderte sich dies, der Wert stieg auf 64,4% ( $\pm 46,27$ ), sank aber drei Monate nach Beendigung der Therapie wieder leicht auf 57,75% ( $\pm 47,93$ ) ab. Die Veränderungen erweisen sich als statistisch nicht signifikant ( $p=0,244$ ).



**Abb. 3.29: Emotionale Rollenfunktion aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Therapie mit HU)**

### 3.3.1.6 Soziale Funktionsfähigkeit

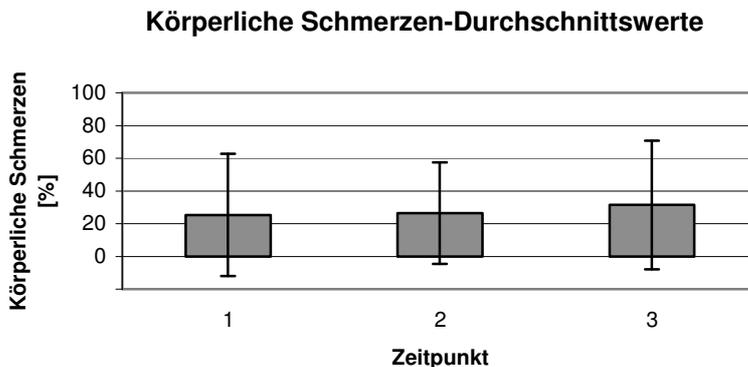
Mit 84,45% ( $\pm 24,52$ ) lag die durchschnittliche Selbsteinschätzung höher als ohne HU enthaltende ART (vorher 78,61% ( $\pm 20,10$ ), nachher 79,0% ( $\pm 24,89$ )). Die Veränderungen sind mit  $p=0,395$  statistisch nicht signifikant.



**Abb. 3.30: Soziale Funktionsfähigkeit aller an der Befragung teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Therapie mit HU)**

### 3.3.1.7 Körperliche Schmerzen

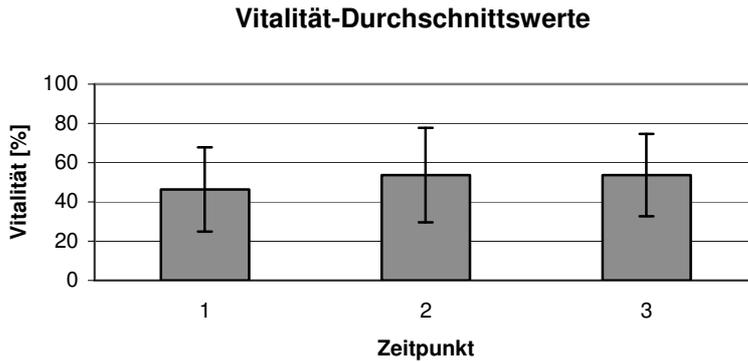
Das Empfinden von körperlichen Schmerzen stieg während der Therapie leicht an, und zwar von 25,33% ( $\pm 37,32$ ) über 26,47% ( $\pm 31,03$ ) während HU-Therapie auf 31,47% ( $\pm 39,30$ ) drei Monate nach Therapieende. Zur besseren Verdeutlichung wurden die eigentlichen Ergebniswerte des Tests hierbei von 100 subtrahiert, da eine hohe Punktzahl immer „gut“ - keine Schmerzen - und eine niedrige Punktzahl immer „schlecht“ - starke Schmerzen - bedeutet. Die Werte zum Zeitpunkt 1, 2 und 3 standen also ursprünglich für *Schmerzfreiheit* und fielen von 74,67% über 73,53% auf 68,53% ab. Die Veränderungen erweisen sich als statistisch nicht signifikant ( $p=0,157$ ).



**Abb. 3.31:** Körperliche Schmerzen aller an der Befragung teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Therapie mit HU)

### 3.3.1.8 Vitalität

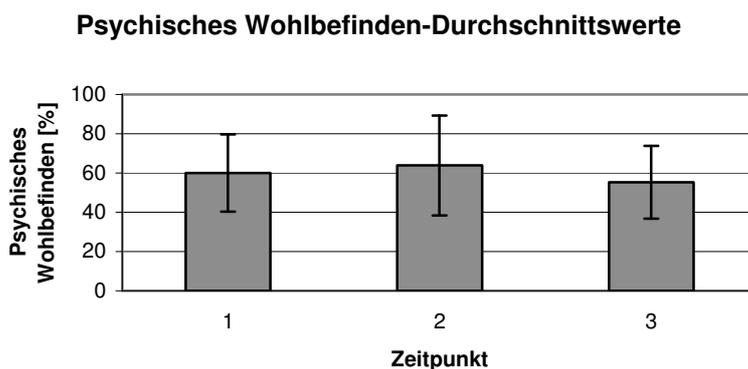
Die mittlere subjektive Vitalität der Patienten stieg während der HU-Medikation um 7,34 Prozentpunkte an, nämlich von 46,33% ( $\pm 21,42$ ) auf 53,67% ( $\pm 24,09$ ), und blieb auf diesem Niveau (53,67% ( $\pm 20,91$ )) drei Monate nach Absetzen der Therapie. Die Veränderungen sind jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,420$ ).



**Abb. 3.32:** Vitalität aller an der Studie teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Therapie mit HU)

### 3.3.1.9 Psychisches Wohlbefinden

Die Fragen nach dem psychischen Wohlbefinden ergaben eine leichte Verbesserung unter der HU enthaltenden ART. Die Selbsteinschätzung lag zunächst bei 60,0 ( $\pm 19,60$ ) auf der Skala von 1-100, stieg dann während der neuen Therapieform auf 63,87 ( $\pm 25,46$ ) an und sank nach Beendigung dieser unter den Ausgangswert auf 55,27 ( $\pm 18,49$ ) ab. Diese Veränderungen sind statistisch nicht signifikant ( $p=0,325$ ).



**Abb. 3.33:** Psychisches Wohlbefinden aller an der Befragung teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt 1 (vor Therapiebeginn), Zeitpunkt 2 (während Therapie mit HU) und Zeitpunkt 3 (nach Therapie mit HU)

### 3.3.2 Erfassung der Verträglichkeit von HU (nicht standardisierter Fragebogen)

Um die Verträglichkeit der HU-Therapie zu erfassen, wurden die Patienten zweimal über die HU enthaltende ART im Vergleich zur Vortherapie befragt: während der Therapie mit HU (**Zeitpunkt A**) und nach Absetzen der HU-Medikation (**Zeitpunkt B**). Die Therapien wurden auf einer Skala von 1 bis 5 bewertet, wobei 1 die beste und 5 die schlechteste Bewertung darstellt.

#### 3.3.2.1 Einschätzung der Wirksamkeit

Auf die Frage, welche Medikamentenkombination als besser empfunden wird, war die Antwortenverteilung wie folgt:

##### A) Nach ca. neunmonatiger Therapiezeit:

1: HU viel besser:	ein Patient
2: HU etwas besser:	ein Patient
3: HU gleich gut:	neun Patienten
4: HU etwas schlechter:	drei Patienten
5: HU viel schlechter:	ein Patient

##### B) Nach Beendigung der Therapie:

1: HU viel besser:	drei Patienten
2: HU etwas besser:	drei Patienten
3: HU gleich gut:	fünf Patienten
4: HU etwas schlechter:	drei Patienten
5: HU viel schlechter:	ein Patient

Der Mittelwert verbesserte sich von 3,13 ( $\pm 0,92$ ) zum Zeitpunkt A, also während der Therapie, auf 2,73 ( $\pm 1,22$ ) zum Zeitpunkt B, nach Therapieende, das heißt, die HU-enthaltende Medikation wurde letztlich als etwas besser eingestuft als die vorherige Medikamentenkombination. Die Veränderung ist nicht signifikant (Wilcoxon-Test:  $p=0,179$ ).

### 3.3.2.2 Nebenwirkungen

Es wurden während / nach der Therapie mit HU folgende Nebenwirkungen als offene Formulierung berichtet:

	Anzahl Patienten <u>während</u> Therapie	Anzahl Patienten <u>nach</u> Therapie
Polyneuropathie gesamt	8	5
▪ Schmerzen	5	3
▪ Kribbeln	2	0
▪ Kalte Finger/Füße	1	1
▪ Sensibilitätserhöhung	0	1
Übelkeit	2	2
Herz-/Magendruck	0	2
Haarausfall	1	0
Appetitverschlechterung	1	0
Talgablagerung Gesäß/Oberschenkel	1	0
Schlaflosigkeit	1	0
Verschlechterung Allgemeinzustand	0	1
Schwitzen	1	1
Kopfschmerzen	1	0
Hautausschlag	1	0

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Polyneuropathie die am häufigsten vorkommende Nebenwirkung der HU-Therapie darstellt.

### 3.3.2.3 Appetit

Auf die Frage: „Wie beschreiben Sie Ihren Appetit im Vergleich zur Vortherapie?“ war die Antwortenverteilung folgendermaßen:

#### A) Nach ca. neunmonatiger Therapiezeit:

1: Viel besser:	drei Patienten
2: Etwas besser:	zwei Patienten
3: Gleich gut:	acht Patienten
4: Etwas schlechter:	ein Patient
5: Viel schlechter:	ein Patient

B) Nach Beendigung der Therapie:

1: Viel besser:	ein Patient
2: Etwas besser:	ein Patient
3: Gleich gut:	elf Patienten
4: Etwas schlechter:	zwei Patienten
5: Viel schlechter:	kein Patient

Der Appetit wurde zwar sowohl während als auch nach der Therapie von den meisten Patienten als gleich gut eingeschätzt, verschlechterte sich aber leicht von einem Wert von 2,67 ( $\pm 1,11$ ) auf 2,93 ( $\pm 0,70$ ) (auf der Skala von eins bis fünf). Die Veränderung ist mit  $p=0,391$  nicht signifikant.

**3.3.2.4 Übelkeit**

Auf die Frage: „Leiden Sie unter Übelkeit?“ sah die Antwortenverteilung folgendermaßen aus:

A) Nach ca. neunmonatiger Therapiezeit:

1: Gar nicht:	elf Patienten
2: Leicht:	ein Patient
3: Leicht bis stark:	ein Patient
4: Stark:	zwei Patienten
5: Sehr stark:	kein Patient

B) Nach Beendigung der Therapie:

1: Gar nicht:	elf Patienten
2: Leicht:	zwei Patienten
3: Leicht bis stark:	kein Patient
4: Stark:	kein Patient
5: Sehr stark:	zwei Patienten

Die Einstufung der Übelkeit blieb unter der Therapie mit einem Mittelwert von 1,60 ( $\pm 1,12$ ) (Zeitpunkt A) bzw. 1,67 ( $\pm 1,40$ ) nach Therapie (Zeitpunkt B) weitgehend konstant und war insgesamt sehr gering. Die Veränderung ist mit  $p=0,916$  nicht signifikant.

### 3.3.2.5 Einnahme-Modalität

Die Einnahme-Modalität der Medikamentenkombination mit Einschluss von HU wurde wie folgt angegeben:

#### A) Nach ca. neunmonatiger Therapiezeit:

1: Sehr einfach:	elf Patienten
2: Einfach:	kein Patient
3: Mittel:	vier Patienten
4: Umständlich:	kein Patient
5: Sehr umständlich:	kein Patient

#### B) Nach Beendigung der Therapie:

1: Sehr einfach:	14 Patienten
2: Einfach:	kein Patient
3: Mittel:	kein Patient
4: Umständlich:	kein Patient
5: Sehr umständlich:	ein Patient

Der Mittelwert verbesserte sich leicht von 1,53 ( $\pm 0,92$ ) auf 1,27 ( $\pm 1,03$ ) (auf der Skala von 1-5). Insgesamt bewerteten aber die meisten Patienten die Einnahme-Modalität der Medikamentenkombination zu allen Zeitpunkten mit „sehr einfach“. Die Veränderung ist mit  $p=0,480$  nicht signifikant.

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Pilot-Kohortenstudie wurde die Verträglichkeit einer antiretroviralen Therapie unter Einschluss von Hydroxyurea untersucht. Zusätzlich wurden die HIV-Replikation und die zelluläre Immunfunktion *vor* Therapie, *unter* Therapie und *nach* Therapieende verglichen, um Hinweise für die Effektivität einer Hydroxyurea-Therapie bei intensiv vorbehandelten Patienten zu erhalten.

Hierzu wurden als Surrogatmarker die HIV-Viruslast im Plasma, die absolute CD4-Zellzahl und die CD4/CD8-Zellratio im peripheren Blut erfasst. Die durchschnittliche Viruslast sank im Mittel um eine log-Stufe nach neunmonatiger Therapiezeit ab ( $p=0,048$ ). Bei acht von 17 Patienten fiel die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 HIV RNA-Kopien/ml. Diese Ergebnisse belegen die antivirale Potenz der HU-haltigen Therapie.

Die absolute CD4-Zellzahl im peripheren Blut als Surrogatmarker der zellulären Immunfunktion änderte sich unter der HU enthaltenden Therapie nicht signifikant. Es erfolgte somit kein CD4-Zellanstieg, der bei einer Verbesserung der virologischen Kontrolle mit einer gewissen Zeitverzögerung zu erwarten ist. Ursache hierfür ist vermutlich die zellproliferationshemmende Aktivität von Hydroxyurea in der verabreichten Dosis von zweimal 500 mg pro Tag.

Auch in anderen Therapiestudien mit Hydroxyurea enthaltenden Kombinationen ließ sich allenfalls ein marginaler CD4-Zellanstieg nachweisen [59]. Andererseits kam es auch nicht zu einem Abfall der CD4-Zellzahl, was bei einer fehlenden Kontrolle der HIV-Replikation zu erwarten ist. Damit erscheint der Einsatz von Hydroxyurea-haltigen ART-Kombinationen für Patienten mit CD4-Zellzahlen über 200/ $\mu$ l zumindest für einen begrenzten Zeitraum vertretbar. Patienten mit CD4-Zellzahlen unter 200/ $\mu$ l, die zwingend auf einen CD4-Zellzahlanstieg angewiesen sind, erscheinen dagegen weniger für eine Therapie mit einer Hydroxyurea enthaltenden Kombination geeignet.

Der CD4/CD8-Quotient zeigte ebenfalls keine statistisch signifikante Änderung unter der Hydroxyurea-haltigen antiretroviralen Therapie. Dies spricht ebenso wie

die gleich bleibende absolute CD4-Zellzahl gegen eine spezifische Toxizität von Hydroxyurea für die CD4-Zell-Subpopulation.

Die kleine Patientenzahl und die prospektive Kohortenanalyse erlauben keine sicheren Aussagen zur Wirksamkeit der Therapie. Die begleitend erhobenen Surrogatmarker Daten sprechen aber dafür, dass die Patienten unter einer Hydroxyurea-haltigen antiretroviralen Therapie primär von der deutlich verminderten HIV-Viruslast profitieren, wohingegen keine wesentliche Verbesserung ihrer zellulären Immunität zu beobachten war.

Aufgrund der zytotoxischen Wirkung von Hydroxyurea sind Nebenwirkungen einer HU-haltigen antiretroviralen Therapie insbesondere auf das blutbildende System zu erwarten [19,21]. In der Tat ließ sich eine Reduktion der Erythropoese nachweisen, erkennbar an einem mäßigen Hämoglobinabfall nach neunmonatiger Therapiezeit. Es kam jedoch weder zu einer Transfusionsbedürftigkeit noch zu einem Therapieabbruch aufgrund der Hämatotoxizität. Im Gegensatz zur roten Zellreihe fand sich unter Hydroxyurea-haltiger antiretroviraler Kombination kein signifikanter Abfall der Leukozyten und Thrombozyten. Somit ist die mit Hydroxyurea assoziierte Hämatotoxizität nicht limitierend für die Durchführung einer HU-haltigen antiretroviralen Therapie.

Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) wird durch Langzeitnebenwirkungen belastet. Hierbei stehen Störungen des Zucker- und Fettstoffwechsels, die mit Veränderungen der Fettverteilung einhergehen, im Vordergrund [61,63]. Störungen der Glukoseregulation, verbunden mit einer Insulinresistenz, sind entweder direkt durch die antiretrovirale Therapie bedingt (verminderte Glukoseaufnahme im Skelettmuskel) oder indirekt Ausdruck der Lipodystrophie, die mit einer peripheren Insulinresistenz einhergeht. Die reduzierte Glukoseutilisation ist möglicherweise verursacht durch einen verminderten Glukosetransport und die verringerte Glukosephosphorylierung. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob eine HU-haltige antiretrovirale Therapie den Zucker- und Fettstoffwechsel der Patienten beeinflusst.

In dieser Arbeit fanden sich keine Hinweise auf Veränderungen im Zuckerstoffwechsel unter Hydroxyurea enthaltender antiretroviraler Therapie. Der mittlere

Nüchtern-Glucosegehalt im Blut der Patienten lag vor Beginn der Therapie bei 97,35 mg/dl, stieg im Verlauf der Behandlung auf durchschnittlich 99,71 mg/dl und auf 102,80 mg/dl nach Beendigung der Therapie an. Diese Schwankungen sind statistisch nicht signifikant.

Die mit den Störungen des Insulin abhängigen Glucosestoffwechsels vergesellschaftete Hypertriglyceridämie [61,62] war bei den meisten Patienten dieser Studie nicht nachweisbar. Es erfolgte keine statistisch signifikante Änderung des Triglyceridgehaltes im peripheren Blut.

Die häufig bei Therapie mit Proteaseninhibitoren (PI) beobachtete Hypercholesterinämie durch Akkumulation des Proteins nSREBP (*nuclear form of Sterol Regulatory Element Binding Proteins*) in der Leber und dadurch bedingte erhöhte Fettsäuren- und Cholesterinbiosynthese [63] blieb bei dem verwendeten Medikationschema mit HU ohne PI aus. Die Cholesterinwerte lagen während des gesamten Beobachtungszeitraumes innerhalb des Normbereiches und sanken sogar leicht ab. Eine multizentrische Studie der PIILR (*Protease Inhibitor Induced Lipodystrophy Reversal*)-Study Group [72] zeigte einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der ART und dem Gesamtkörperfett. Hier wurden bei einer Gruppe von Patienten die PI durch Abacavir, Nevirapin und HU ersetzt. Bei einem anderen Teil der Patienten wurde die PI-haltige Therapie fortgesetzt. Nach 48 Wochen war eine eindeutige Abnahme von Cholesterin, Triglyceriden und BF in der Gruppe, bei der die PI ausgetauscht wurden, festzustellen.

Die Ergebnisse der B.I.A.-Messung sind mit einer moderaten Lipodystrophie vereinbar. Bei den Männern fand sich ein mittlerer Anstieg der Fettmasse von durchschnittlich 2,71 kg (damit 1,68 kg über dem Normbereich), verbunden mit einer mittleren Gesamtgewichtsabnahme von 0,56 kg. Die Frauen (keine Messung vor Therapie) lagen mit dem Fettanteil während der HU-Therapie mit 0,29 kg nur sehr knapp über dem Normbereich. Im weiteren Verlauf der Behandlung stieg die Fettmasse bei den Frauen um mittlere 1,5 kg an.

Für die mittleren Magermasse-Werte waren die Verhältnisse genau umgekehrt: es fand sich ein leichtes Absinken sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen. Diese Resultate zeigen, dass die hier angewandte ART bei dem Großteil der Pati-

enten wie die meisten HAART-Kombinationen eine Fettumverteilung zu Gunsten der Fettmasse und zu Ungunsten der Magermasse mit sich bringt. Gerade der LBM-Verlust ist jedoch für den Patienten von Nachteil, anders als eine vorwiegende FM-Reduktion. Die Magermasse (Definition: Körpergewicht minus Fettgewebe) wird strukturell weiter unterteilt in BCM und ECM. Sie enthält neben 73-75% Wasser und über 20% festen Zellbestandteilen auch 2-5% Lipide. Bei Gesunden ist der Wassergehalt der Magermasse mit 73% außerordentlich konstant. Bei chronisch Kranken (z.B. Mangelernährung, schweres Trauma) steigt der Hydrierungsgrad oft über 80% an, meist bedingt durch Verlust an BCM. Bei Gewichtszunahme hingegen bedeutet ein konstant bleibender BCM eine Zunahme des Hydrierungsgrades der LBM bedingt durch Vergrößerung des Extrazellulärraumes [8].

Die BCM, die Körperzellmasse, ist ein Maß für die totale Proteinsynthesekapazität des Organismus [8]. Diese ist nach *Moore* definiert als die Summe der Sauerstoff konsumierenden, kaliumreichen und Glucose oxidierenden Zellen [8]. Da alle Stoffwechsellleistungen innerhalb der Zellen vollbracht werden, ist die BCM die zentrale Größe bei der Beurteilung des Ernährungszustandes eines Patienten. Die Körperzellmasse ist abhängig vom Lebensalter. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Zellmasse des Organismus noch nicht ausgereift und kann ebenso wie bei älteren Menschen geringer sein [6]. Der Zellanteil, also der Anteil der BCM an der Magermasse, sollte bei Erwachsenen mit normalem Ernährungszustand mehr als 50% betragen. Die BCM lag bei den Patienten dieser Studie zumeist im unteren Normbereich, bzw. zu Beginn der Therapie geringfügig darunter. Die Erhaltung der BCM muss bei jeder Therapie mit im Vordergrund stehen [6].

Die alleinige Betrachtung des BMI erfasst die Lipodystrophie nicht, sondern zeigt lediglich eine Gesamtgewichtsabnahme oder -zunahme auf. Der BMI blieb bei allen Probanden dieser Studie im Mittel weitgehend konstant.

Die in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion auftretende Stoffwechselstörung ist eine häufige Komplikation bei HIV-Patienten. Der Gewichtsverlust ist vor allem verbunden mit einer Veränderung der Körperzusammensetzung (anders als bei reiner Unterernährung): Subkutane Lipatrophie und abdominell betonte Adipositas sind charakteristisch für die veränderten Stoffwechsellleistungen [65]. Diese gehen auch einher mit einem gesteigerten Proteinumsatz [65]. Jedoch ist in der

westlichen Bevölkerung die Ernährungssituation bei HIV- und AIDS-Patienten im Allgemeinen sehr gut [66]. Auch bei den Patienten dieser Studie lagen die mittleren Werte für das Gesamteiweiß im Blut alle im Normbereich (60-84 g/l), während der Therapie wiesen sie sogar den höchsten Wert auf. Allerdings ist das Serumprotein stark von der Nahrungszusammensetzung abhängig und stellt daher keinen guten Parameter für die Beurteilung der Verträglichkeit eines Medikamentes dar. Häufig sind jedoch bei HIV-Patienten Muskelprotein und Transferrin stark erniedrigt [66].

Albumin und Cholinesterase als spezifische Parameter für die Syntheseleistung der Leber sanken während des Therapiezeitraumes leicht ab, jedoch fielen beide nicht unter die Normgrenze. Trotzdem könnte dieser Abfall ein Hinweis auf eine dezent ausgeprägte Leberfunktionsminderung sein, wie auch die im Folgenden erläuterten Transaminasenveränderungen.

Grundsätzlich besitzt die ART eine potentielle Lebertoxizität, die sich vor allem durch Transaminasenerhöhungen bemerkbar macht [67, 69]. Dennoch ist die Beziehung zwischen einer asymptomatischen Erhöhung der Leberenzyme und einem progredienten Leberschaden noch nicht ausreichend verstanden [68]. Erhöhungen der Enzyme GOT, GPT und LDH könnten eventuell wichtige Marker für das Fortschreiten der HIV-Erkrankung sein [69]. Auch die Hydroxyurea enthaltende Therapie zeigt ein deutliches Ansteigen der LDH und der Transaminasen GOT, GPT (alle jedoch *innerhalb* der Normgrenzen) und GGT während des Medikationszeitraumes. Die GGT liegt dabei zu allen Zeitpunkten als einziges Enzym deutlich *über* dem Normbereich. Eine isolierte Erhöhung der GGT deutet entweder auf eine Enzyminduktion durch Medikamente oder auf eine alkoholbedingte Leberschädigung hin.

Die beiden zunächst unter Verdacht der Lebertoxizität stehenden Medikamente Hydroxyurea und Nevirapin (für welche ein Warnhinweis der FDA bestand) scheinen aber nicht die einzigen zu sein, sondern grundsätzlich besitzen wohl alle anti-retroviralen Medikamente ein hepatotoxisches Potenzial [70]. Im Zweifel und bei gegebener vitaler Indikation kann eine Leberbiopsie wertvolle diagnostische Informationen zur Schwere und zum Auslöser des Leberschadens liefern [71].

Die weniger leberspezifische alkalische Phosphatase, die nicht nur in der Leber, sondern auch in Knochen, Dünndarm, Plazenta und Niere enthalten ist, stieg während der Therapie ebenfalls leicht an, aber nur innerhalb der Normgrenzen.

Diese nur sehr dezente Erhöhung der meisten leberrelevanten Parameter zeigt, dass eine Medikation mit Hydroxyurea als Teil einer antiretroviralen Therapie unter engmaschiger Kontrolle der Leberwerte bei Patienten ohne Risikofaktoren (Alkoholabusus, Koinfektion mit Hepatitis C, höheres Lebensalter) [67] hinsichtlich der Lebertoxizität vertretbar ist.

Das pankreasspezifische Enzym Lipase war während der HU-Einnahme durchschnittlich niedriger als vor und nach der Therapie. Die Werte waren zu allen Zeitpunkten *deutlich* unter der oberen Normgrenze. Es konnte kein Hinweis auf eine Schädigung des Pankreas bei den Patienten in dieser Studie festgestellt werden. Dies steht im Gegensatz zu Berichten, die für HU, vor allem in Kombination mit ddl, eine Pankreastoxizität beschreiben [36, 37, 39, 49, 73].

Subjektive Kriterien sind vom Patienten selbst eingeschätzte Bewertungen der eigenen Befindlichkeit, gemessen mit dem SF 36 und dem eigens für diese Studie entworfenen Fragebogen.

Der SF 36 zeigte eine gute Verträglichkeit der Medikation mit HU unter subjektiven Aspekten auf. Acht der neun erfassten gesundheitlichen Merkmale wurden von den Patienten während des Beobachtungszeitraumes im Mittel geringfügig positiver bewertet als vorher und nachher. Allein die körperlichen Schmerzen schienen unter HU-Medikation stärker zu werden, was sich auch deutlich bei Erfragen der Nebenwirkungen (s.u.) zeigte.

Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, also der aktuelle Zustand und auch die Erwartungen für die Zukunft, war unter der HU enthaltenden antiretroviralen Therapie bei der Mehrzahl der Patienten besser als zu anderen Zeitpunkten. Eng damit verbunden waren emotionale und psychische Faktoren, also Angst oder Depressionen, die durch die Krankheit bedingt waren, und auch der Einfluss dieser Emotionen auf den Alltag, die täglichen Aktivitäten. Insgesamt wurden auch weniger Zukunftsängste angegeben. Bei fast allen Patienten fiel eine positive

Gestimmtheit auf. Auch wurde während des Medikationszeitraumes von nur geringen Störungen der sozialen Kontakte berichtet, wohingegen diese außerhalb des Beobachtungszeitraumes teilweise erheblich eingeschränkt gewesen seien.

Auf physiologische Faktoren nahm das Therapieschema auch eindeutig Einfluss. Alle Fragen, die die körperliche Funktion als Inhalt hatten, wurden durchschnittlich besser bewertet als vor oder nach Therapie mit HU. Die Standardisierung des SF 36 garantiert dabei durch eine bei Entwicklung des Tests durchgeführten Normierung anhand einer repräsentativen Stichprobe (n=2.914) die Reliabilität und Validität des Tests. Dazu wurden die psychometrischen Eigenschaften des SF 36 anhand von Daten der Testpersonen mit unterschiedlichem Gesundheitszustand analysiert. Dies ist wichtig, um den Inhalt der Fragen strikt zu trennen, also um zu verhindern, dass beispielsweise psychische Faktoren Einfluss nehmen auf die Items über das körperliche Befinden.

Die Tatsache, dass die sehr allgemein formulierte Frage „Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?“ trotz des ansonsten relativ guten Abschneidens fast aller Fragen (acht von neun Fragen positiver während Therapie) auf einer Skala von eins (derzeit viel besser) bis fünf (derzeit viel schlechter) nur mit durchschnittlich 2,47 bewertet wurde, ist möglicherweise auf die durch die Polyneuropathie bedingten Schmerzen zurückzuführen. Schmerzen haben einen sehr hohen Stellenwert auf der Befindlichkeitsskala des Menschen, das heißt, ein Mensch, dessen Befindlichkeit in allen Lebensbereichen sehr gut ist, der aber unter Schmerzen leidet, wird selten seinen Allgemeinzustand als gut oder sehr gut bezeichnen. Bei zwei von 17 Patienten musste HU aufgrund der Polyneuropathie vorzeitig (nach sechs bzw. sieben Monaten) abgesetzt werden.

Im nicht standardisierten Fragebogen kam ebenfalls eindeutig die Bedeutung der Nebenwirkung Schmerz zum Ausdruck. Ein Drittel der Patienten klagte während der Therapiezeit über Schmerzen und Polyneuropathie, während es nach Beendigung der HU-Einnahme nur noch drei von 15 waren. Es fällt auf, dass dieses Ergebnis nicht mit dem des SF 36 übereinstimmt, in dem die Beurteilung der Schmerzen immer weiter zunahm. Eine mögliche Erklärung wäre die Tatsache,

dass im selbst entworfenen Fragebogen die Frage nach den Nebenwirkungen offen gestellt wurde, das heißt, es gab keine vorgegebenen Antwortmöglichkeiten, sondern es musste frei formuliert werden. In diesem Fall ist immer mit Ungenauigkeiten bezüglich des Verständnisses zu rechnen.

Über Übelkeit klagten sowohl vor als auch nach Therapie zwei Patienten, eine Person beschrieb das Allgemeinbefinden *nach* HU-Medikation als sehr viel schlechter. Bei der Frage nach der Verträglichkeit stufen knapp mehr als die Hälfte der Patienten HU als die bessere Therapieoption ein.

Auch der Appetit der Patienten war während der Therapie leicht verbessert gegenüber der Vortherapie und auch gegenüber der Folgemedikation. Dieser Umstand war wiederum eng verknüpft mit dem Allgemeinzustand. Bei besserer Gesamtbefindlichkeit ist in der Regel auch der Appetit gesteigert, wodurch der Ernährungszustand besser wird.

Als weiterer positiver Effekt wurde die Einnahme-Modalität als sehr gut bewertet. Die Patienten, die daran gewöhnt sind, täglich sehr viele Medikamente zu schlucken, äußern sich positiv, da die Einzeldosis nur aus einer einzigen Tablette besteht, die bei Schwierigkeiten eventuell auch in Wasser aufgelöst eingenommen werden kann.

Insgesamt erwies sich eine HU-haltige ART als gut durchführbar. Laborchemisch erfassbare Organtoxizitäten traten in der Pilotstudie nicht auf. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren geringer ausgeprägt als unter den HU freien Vortherapien. Als klinisch relevante Nebenwirkung der HU enthaltenden Therapie fand sich jedoch eine Verstärkung der ART assoziierten Polyneuropathie, die als limitierende Toxizität der HU-haltigen ART anzusehen ist.

## 5. Zusammenfassung

Trotz der beeindruckenden Erfolge der antiretroviralen Therapie (ART) haben HIV-infizierte Patienten mit einem Therapieversagen auf mehrere Kombinationstherapien mit nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI), nicht nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) und Proteaseninhibitoren (PI) eine sehr eingeschränkte Therapieoption und Prognose. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Pilotstudie geprüft, ob die Zugabe von Hydroxyurea (HU) zur ART eine effektive und verträgliche Therapieoption darstellt.

Die HU-haltige ART zeigte eine gute antiretrovirale Wirksamkeit. Die durchschnittliche Zahl der HIV-RNA-Kopien im peripheren Blut wurde drastisch gesenkt. Bei acht von 17 Patienten lag sie während der HU-Medikation unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml.

Demgegenüber wurde das zweite Hauptziel der HIV-Therapie, die Steigerung der CD4-Zellen, nicht in zufriedenstellender Höhe erreicht. Es wurde lediglich eine sehr geringe Steigerung der CD4-Zellzahl festgestellt, die klinisch nicht relevant war. Es fand sich jedoch kein CD4-Zellabfall durch den Einsatz des zytostatisch wirksamen Medikaments Hydroxyurea.

Die untersuchten Laborparameter zur Erfassung einer möglichen HU-Toxizität bewegten sich während der Therapie mit wenigen Ausnahmen innerhalb der Normbereiche. Sofern diese über- oder unterschritten wurden, hatte dies keine klinische Relevanz. Insbesondere traten weder eine relevante Hämatotoxizität (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie), noch eine toxische Hepatitis oder Pankreatitis auf. Auch fand sich keine Beeinflussung der Cholesterin- und Triglyceridwerte durch die HU-haltige ART.

Subjektiv wurde die HU enthaltende Therapiekombination sehr gut vertragen. Dies wurde erfasst durch den SF 36 Patientenfragebogen über das körperliche und psychische Befinden während des Einnahmezeitraumes. Bei zwei von 17 Patienten jedoch trat eine so belastende Polyneuropathie auf, dass die Compliance darunter litt und das Medikament abgesetzt werden musste.

Aufgrund der bisher noch nicht beobachteten Resistenzentwicklung gegen HU lässt sich zusammenfassend sagen, dass dieses Medikament eine mögliche „Salvage“ Therapieoption bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit Multiresistenz- ausbildung und fortgeschrittener HIV-Infektion darstellen kann.

Hauptnebenwirkung einer HU-haltigen Therapie ist die Verstärkung einer ART- assoziierten Polyneuropathie.

## Summary

Despite the imposing advances of antiretroviral therapy (ART) therapeutic options and prognosis are very limited for patients with HIV infection and therapy failure to several combination therapies including nucleosidic reverse transcriptase inhibitors (NRTI), non nucleosidic reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) and protease inhibitors (PI). This pilot study evaluated the efficacy and side effect profile of the addition of hydroxyurea (HU) to conventional ART in HIV infection.

Combination of HU and conventional ART (HU-ART) showed a good antiretroviral efficacy. Peripheral blood HIV-RNA decreased dramatically during therapy. Eight of 17 patients under HU-ART demonstrated a decline of HIV load below the detection limit of 50 copies/ml.

However HU-ART did not result in a satisfactory rise of CD4-helper cell count. On the other hand there was no decrease of CD4-cells caused by the cytostatic effect of Hydroxyurea.

Apart from this, laboratory parameters for early detection of a possible HU-mediated toxicity rarely deviated from the limits of normal range. There were no other clinically significant adverse events in the HU-ART patient cohorts. In particular, no haemotoxicity, toxic hepatitis, pancreatitis or dyslipidemia were observed in patients under HU-ART.

HU-ART was associated with a good quality of life as measured by the SF 36 questionnaire. But in 2 of 17 patients treatment with HU-ART resulted in severe polyneuropathy with subsequent discontinuation of the study medication.

Because HU has not been associated with viral resistance so far, its combination with conventional ART might represent a possible salvage therapy option for heavily pre-treated HIV-infected patients with multi-resistance and progressive disease.

The main side-effect of a HU including therapy is the intensification of an ART associated polyneuropathy.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] **Santiago LG.**  
More information on hydroxyurea.  
GMHC Treat Issues. 1996 Aug;10(8):10.
- [2] **Harrer T, Löw P.**  
Antiretrovirale Therapie.  
Medizinische Klinik III mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg.  
1999, 2.Auflage. München API Verlag GmbH.
- [3] **Lori F.**  
Hydroxyurea and HIV: 5 years later--from antiviral to immune-modulating effects.  
AIDS. 1999 Aug 20;13(12):1433-42. Review.
- [4] **Bullinger M, Kirchberger I.**  
SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand.  
Handanweisung.  
Bern - Toronto – Seattle. Hogrefe - Verlag für Psychologie.
- [5] **Rana KZ, Simmons KA, Dudley MN.**  
Hydroxyurea reduces the 50% inhibitory concentration of didanosine in HIV-infected cells.  
AIDS. 1999 Oct 22;13(15):2186-8.
- [6] B.I.A. –Kompendium  
Biophysikalische Grundlagen, Körperzusammensetzung, Ernährungszustand, Klinische Anwendungsbeispiele, Fallbeispiele.  
1996 Hofheim. Data Input GmbH.
- [7] **Dörhöfer R.P.**  
Bioelektrische Impedanz-Analyse (B.I.A.) – Grundlagen und klinische Anwendungsbereiche unter besonderer Berücksichtigung der HIV-Infektion.  
AIDS-Management der Erkrankung, 1996, 5, 319-21.
- [8] **Fischer H, Lembcke B.**  
Die Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes.  
Innere Medizin Aktuell 18 (1/91), 13-17
- [9] **Müller M.J, Bosy-Westphal A.**  
Körperzusammensetzung – Definitionen und Methoden.  
Aktuel Ernaehr Med 2000; 25: 60-63
- [10] **Leweling H.**  
Ernährungsmedizin, 1995. Zusammensetzung des Körpers.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart. 3-12

- [11] **Herold G.**  
Innere Medizin  
Herold 2006: 771-80
- [12] **Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS.**  
HIV. NET 2006  
Steinhäuser Verlag, 27-39
- [13] Therapie und Medikamente. Online im Internet: URL:  
<http://www.hiv.ch/rubriken/therapie/therapie.htm>. 2004 Jan 24
- [14] HIV.  
Online im Internet: URL: <http://www.lifescience.de/bioschool/sheets/14.html>.
- [15] **Giraldo R.**  
Is HIV 69 Years Old?  
Internet Discussion of the South African "Presidential AIDS Advisory Panel"  
Online im Internet: URL: <http://www.robertogiraldo.com/eng/papers/Is-HIV69YearsOld.html>. 2000 Jun.
- [16] **Friese G.**  
Evaluierung der Ernährungs- und Stoffwechselsituation bei HIV-Infektion und AIDS. Dissertation Justus-Liebig-Universität Giessen. 2000 Tectum Verlag. Marburg.
- [17] HIV - Infektion und AIDS  
2003. A Med-World AG, Berlin
- [18] **Wasmuth J.**  
Hydroxyurea – ein Update  
HIV AIDS INFOS. 1999 Nov 4(11);. Online im Internet: URL:  
<http://141.2.61.48/zim/infektio/hiv-11.htm>
- [19] **Lori F, Malykh A, Cara A, Sun D, Weinstein JN, Lisziewicz J, Gallo RC.**  
Hydroxyurea as an inhibitor of human immunodeficiency virus-type 1 replication.  
Science. 1994 Nov 4;266(5186):801-5.
- [20] Hydroxyurea in HIV therapy.  
HIV Hotline. 1998 Mar;8(1):5-7.
- [21] **Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, Malinverni R, Vernazza PL, Bucher HC, Bernasconi E, Sudre P, Leduc D, Yerly S, Perrin LH, Hirschel B.**  
A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study.  
AIDS. 1998 May 28;12(8):F71-7.
- [22] **Lange JM, deJong MD**  
Highlights of the Fourth International Workshop on HIV Drug Resistance.  
J Int Assoc Physicians AIDS Care. 1995 Aug;1(7):25-7.

- [23] **Torres G.**  
Hydroxyurea, a potential new anti-HIV agent.  
GMHC Treat Issues. 1995 Jan;9(1):7-9.
- [24] **Clotet B, Ruiz L, Cabrera C, Ibanez A, Canadas MP, Sirera G, Romeu J, Vila J.**  
Short-term anti-HIV activity of the combination of didanosine and hydroxyurea.  
Antivir Ther. 1996 Aug;1(3):189-93.
- [25] **Santiago L.**  
Hydroxyurea continues to show promise.  
GMHC Treat Issues. 1996 Feb;10(2):9-11.
- [26] **Cheng B.**  
Update on other antivirals.  
PI Perspect. 1996 Apr;(no 18):7-8.
- [27] **Foli A, Lori F, Maserati R, Tinelli C, Minoli L, Lisiewicz J.**  
Hydroxyurea and didanosine is a more potent combination than hydroxyurea and zidovudine.  
Antivir Ther. 1997 Jan;2(1):31-8.
- [28] **Bowers M.**  
Hydroxyurea.  
BETA. 1997 Mar;:9-11.
- [29] **Gilden D, Falkenberg J, Torres G.**  
Dethroning AZT.  
GMHC Treat Issues. 1997 Feb;11(2):10-3.
- [30] **Murphy MJ.**  
Hydroxyurea may enhance effectiveness of anti-HIV regimens presently in use.  
Fac Notes (New Orleans La). 1998 Mar-Apr;10(2):1-2.
- [31] **Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, Malinverni R, Vernazza PL, Bucher HC, Bernasconi E, Sudre P, Leduc D, Yerly S, Perrin LH, Hirschel B.**  
A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study.  
AIDS. 1998 May 28;12(8):F71-7.
- [32] **Mascolini M.**  
Is Hydroxyurea for real?  
J Int Assoc Physicians AIDS Care. 1998 Aug;4(8):6-16, 18.
- [33] **Horn T.**  
Hydroxyurea--ever more fascinating.  
Notes Undergr. 1998 Sep-Oct;(No 37):1-3, 9.

- [34] **Gortner C.**  
Hydroxyurea.  
BETA. 1998 Oct;;7.
- [35] **Zachary KC, Davis B.**  
Hydroxyurea for HIV infection.  
AIDS Clin Care. 1998 Apr;10(4):25-6, 32.
- [36] ddl, d4T, Hydroxyurea: new pancreatitis warning.  
AIDS Treat News. 1999 Nov 19;(No 331):1-3.
- [37] FDA verbietet Bristol-Myers Squibb, Hydroxyurea für die Behandlung der HIV-Infektion zu bewerben.  
Scrip World Pharmaceutical News. Nov. 1999
- [38] **Hoffmann CH.**  
Out für Hydroxyurea? - The 3D Study: Starker Tobak für die Befürworter von Hydroxyurea.  
Durban 2000 (I) 13. Welt-AIDS-Konferenz, 10. bis 14. Juli 2000
- [39] **Weiler G.**  
FDA: Veränderungen in der Packungsbeilage von HU  
FaxReport zu HIV und AIDS. Jun. 2001, (11/2001): 3.  
Deutsche AIDS-Hilfe e.V.
- [40] **Schieferstein CH.**  
Das endgültige Aus für Hydroxyurea ? Neue Daten sprechen eindeutig gegen den Einsatz in der HIV-Therapie.  
HIV.NET, Aug. 2001
- [41] **Rodriguez CG, Vila J, Capurro AF, Maidana MM, Boffo Lissin LD.**  
Combination therapy with hydroxyurea versus without hydroxyurea as first line treatment options for antiretroviral-naive patients.  
HIV Clin Trials. 2000 Sep-Oct;1(2):1-8.
- [42] **Rutschmann OT, Vernazza PL, Bucher HC, Opravil M, Ledergerber B, Telenti A, Malinverni R, Bernasconi E, Fagard C, Leduc D, Perrin L, Hirschel B.**  
Long-term hydroxyurea in combination with didanosine and stavudine for the treatment of HIV-1 infection. Swiss HIV Cohort Study.  
AIDS. 2000 Sep 29;14(14):2145-51.
- [43] **Sanne I, Smego RA Jr, Mendelow BV.**  
Systematic review of combination antiretroviral therapy with didanosine plus hydroxyurea: a partial solution to Africa's HIV/AIDS problem?  
Int J Infect Dis. 2001;5(1):43-8. Review.

- [44] **Deeks SG, Martin JN.**  
Reassessing the goal of antiretroviral therapy in the heavily pre-treated HIV-infected patient.  
AIDS. 2001 Jan 5;15(1):117-9.
- [45] **Havir DV, Gilbert PB, Bennett K, Collier AC, Hirsch MS, Tebas P, Adams EM, Wheat LJ, Goodwin D, Schnittman S, Holohan MK, Richman DD, (ACTG 5025 Study Group).**  
Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression.  
AIDS. 2001 Jul 27;15(11):1379-88.
- [46] **Montaner JS, Harrigan PR, Jahnke N, Raboud J, Castillo E, Hogg RS, Yip B, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV.**  
Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens.  
AIDS. 2001 Jan 5;15(1):61-9.
- [47] **Weinberg A.**  
In vitro hydroxyurea decreases Th1 cell-mediated immunity.  
Clin Diagn Lab Immunol. 2001 Jul;8(4):702-5.
- [48] **Colebunders R, Florence E, Ostyn B.**  
Systematic review of combination antiretroviral therapy with didanosine plus hydroxyurea: a partial solution to Africa's HIV/AIDS problem?  
Int J Infect Dis. 2001;5(4):234; author reply 234-5. No abstract available.
- [49] **Longhurst HJ, Pinching AJ.**  
Drug Points: pancreatitis associated with hydroxyurea in combination with didanosine.  
BMJ. 2001 Jan 13;322(7278):81.
- [50] **Department of Health and Human Services. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection.; Henry J. Kaiser Family Foundation. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection.**  
Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. January 28, 2000 by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection.  
HIV Clin Trials. 2000 Jul-Aug;1(1):60-110.
- [51] **Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA.**  
Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel.  
JAMA. 2000 Jan 19;283(3):381-90. Review.

- [52] **Foli A, Seminari E, Ravot E, Lisziewicz J, Lori F.**  
Role of hydroxyurea during structured treatment interruptions.  
J Biol Regul Homeost Agents. 2002 Jan-Mar;16(1):64-8.
- [53] **Garcia F, Plana M, Arnedo M, Ortiz GM, Miro JM, Lopalco L, Lori F, Pumarola T, Gallart T, Gatell JM.**  
A cytostatic drug improves control of HIV-1 replication during structured treatment interruptions: a randomized study.  
AIDS. 2003 Jan 3;17(1):43-51.
- [54] **Lori F, Foli A, Lisziewicz J.**  
Structured treatment interruptions as a potential alternative therapeutic regimen for HIV-infected patients: a review of recent clinical data and future prospects.  
J Antimicrob Chemother. 2002 Aug;50(2):155-60. Review.
- [55] **Piccinini G, Foli A, Comolli G, Lisziewicz J, Lori F.**  
Complementary antiviral efficacy of hydroxyurea and protease inhibitors in human immunodeficiency virus-infected dendritic cells and lymphocytes.  
J Virol. 2002 Mar;76(5):2274-8.
- [56] **Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S, Maillefet S, Rieu A, Poggi C.**  
The HYDILE trial: efficacy and tolerance of a quadruple combination of reverse transcriptase inhibitors versus the same regimen plus hydroxyurea or hydroxyurea and interleukin-2 in HIV-infected patients failing protease inhibitor-based combinations.  
HIV Clin Trials. 2002 Jul-Aug;3(4):263-71.
- [57] **Paton NI, Aboulhab J, Karim F.**  
Hydroxychloroquine, hydroxycarbamide, and didanosine as economic treatment for HIV-1.  
Lancet. 2002 May 11;359(9318):1667-8.
- [59] **Lisziewicz J, Foli A, Wainberg M, Lori F.**  
Hydroxyurea in the treatment of HIV infection: clinical efficacy and safety concerns.  
Drug Saf. 2003;26(9):605-24. Review.
- [60] **Barreiro P, de Mendoza C, Camino N, Garcia-Benayas T, Blanco F, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V.**  
Hydroxyurea plus didanosine as maintenance therapy for HIV-infected patients on long-term successful highly active antiretroviral therapy.  
HIV Clin Trials. 2003 Nov-Dec;4(6):361-71.
- [61] **Engelson ES.**  
HIV lipodystrophy diagnosis and management. Body composition and metabolic alterations: diagnosis and management.  
AIDS Read. 2003 Apr;13(4 Suppl):S10-4. Review.

- [62] **Behrens GM, Boerner AR, Weber K, van den Hoff J, Ockenga J, Brabant G, Schmidt RE.**  
Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy.  
J Clin Invest. 2002 Nov;110(9):1319-27.
- [63] **Hui DY.**  
Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism.  
Prog Lipid Res. 2003 Mar;42(2):81-92. Review.
- [64] **Grinspoon S.**  
Mechanisms and strategies for insulin resistance in acquired immune deficiency syndrome.  
Clin Infect Dis. 2003;37 Suppl 2:S85-90. Review.
- [65] **Salomon J, de Truchis P, Melchior JC.**  
Body composition and nutritional parameters in HIV and AIDS patients.  
Clin Chem Lab Med. 2002 Dec;40(12):1329-33. Review.
- [66] **de Luis DA, Bachiller P, Izaola O, Eiros Bouza JM, Aller R.**  
Nutritional status in HIV infected patients.  
An Med Interna. 2001 Dec;18(12):619-23. Spanish.
- [67] **Nunez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V.**  
Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active anti-retroviral therapy.  
J Acquir Immune Defic Syndr. 2001 Aug 15;27(5):426-31.
- [68] **Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL.**  
A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients.  
J Acquir Immune Defic Syndr. 2003 Sep;34 Suppl 1:S21-33.
- [69] **Huang CM, Ruddel M, Elin RJ.**  
Enzyme abnormalities of patients with acquired immunodeficiency syndrome.  
Clin Chem. 1988 Dec;34(12):2574-6.
- [70] **Reisler K.**  
High hepatotoxicity rate seen among HAART patients.  
Aids Alert. 2001 Sep;16(9):118-9.
- [71] **Bertran X, Planas R, Mate JL, Romeu J, Fernandez-Banares F, Sirera G, Ojanguren I, Domenech E, Cabre E, Gassull MA.**  
Hepatic changes in patients with isolated immunodeficiency virus infection and AIDS  
Med Clin (Barc). 1992 Jun 27;99(5):168-71. Spanish.

- [72] **Carr A, Hudson J, Chuah J, Mallal S, Law M, Hoy J, Doong N, French M, Smith D, Cooper DA; PIILR Study Group.**  
HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study.  
AIDS. 2001 Sep 28;15(14):1811-22.
- [73] **Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE.**  
Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs.  
AIDS. 2001 Mar 30;15(5):617-20.
- [74] **Koch, M.G.**  
AIDS, vom Molekül zur Pandemie  
Verlag Spektrum der Wissenschaft (1989).  
Kapitel Virologie.

## Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase (=GPT)
APH	Alkalische Phosphatase
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase (=GOT)
ATP	Adenosintriphosphat
BCM	Body-Cell-Mass
bDNA	Branched DNA (verzweigte DNA)
BF	Body Fat
BMI	Body Mass Index
BMS	Bristol Myers Squibb
CD	Cluster Determinants, Cluster of Differentiation
CHE	Cholinesterase
CMV	Cytomegalievirus
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
DNA	Deoxynucleicacid (Desoxyribonukleinsäure)
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic (Äthylendiamintetraessigsäure)
FACS	Fluorescence-Activated-Cell-Sorter
FDA	Food and Drug Administration
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase (=γ-GT)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (=AST)
gp	Glycoprotein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Tramsaminase (=ALT)
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
Hb	Hämoglobin
HU	Hydroxyurea

IL	Interleukin
LBM	Lean Body Mass
LDH	Lactatdehydrogenase
MDH	Malat-Dehydrogenase
MDRT	Multiple Drug Rescue Therapy
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADH	reduziertes NAD
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
nSREBP	Nuclear form of Sterol Regulatory Element Binding Proteins
NtRTI	Nukleotidanaloga-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NW	Nebenwirkung
Opt.	Optimum
Pat.	Patient(en)
PBS	Phosphate Buffered Saline
PI	Proteaseninhibitor
RIGHT	Research Institute for Genetic and Human Therapy
RNA	Ribonucleicacid (Ribonukleinsäure)
RT	Reverse Transkriptase
SIV	Simian-Immunschwächevirus
STI	Structured Treatment Interruption
SLS	Sodium-Lauryl-Sulfat
upm	Umdrehungen pro Minute
VL	Viruslast

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Familienstand verheiratet, keine Kinder  
Staatsangehörigkeit deutsch  
Geburtsdatum 17. April 1976  
Geburtsort Fulda

### Schulbildung

1982-1986 Grundschule Haimbach, Fulda  
1986-1995 Freiherr-vom-Stein Gymnasium Fulda; Abschluss: Abitur

### Studium

1995-2003 Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität Gießen  
9/1998 Physikum  
8/1999 Erstes Staatsexamen  
4/2002 Zweites Staatsexamen  
5/2003 Drittes Staatsexamen

### Berufliche Tätigkeit

Seit 01.10.2003 Ärztin an der Medizinischen Hochschule Hannover,  
Abteilung Anästhesie

## Danksagung

Ein Vielzahl an Personen trug zum Gelingen dieser Arbeit bei. Ihnen möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen:

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Lohmeyer, Zentrum für Innere Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, der die Arbeit inhaltlich betreute und mir stets Hilfestellung und Unterstützung gewährte.

Herrn Dr. med. Georg Friese für die inhaltliche, fachliche und klinische Betreuung während der Promotionsarbeit.

Herrn Dr. rer. nat. Ludwig Hoy, Medizinische Hochschule Hannover, für die statistische Beratung.

Allen Patienten, die sich bereitwillig von mir untersuchen und befragen ließen.

Herrn Dr.-Ing. Ludger Meyer, Mellendorf, für Hilfeleistungen bei der Statistik und konstruktive Kritik bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Martin Wagner, Hannover, für wertvolle Hinweise und Diskussionen.

Meinen Eltern Ursula und Rudi Helker, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben, womit ein wesentlicher Grundstein für diese Arbeit gelegt wurde.

Meinem Mann Dr.-Ing. Peter Heidt für zahlreiche Diskussionen und Anregungen während der Erstellung des Manuskriptes.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.