

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar

der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid

**Über die Veränderung der Insulinsensitivität in gesunden, HIV-negativen Probanden
nach einer 14-tägigen Einnahme von geboostertem Elvitegravir, Darunavir und
Lopinavir in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat**

Kristina Erika Margot Kern

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar

der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid

**Über die Veränderung der Insulinsensitivität in gesunden, HIV-negativen Probanden
nach einer 14-tägigen Einnahme von geboostertem Elvitegravir, Darunavir und
Lopinavir in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat**

Kristina Erika Margot Kern

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Roland M. Schmid

2. apl. Prof. Dr. Wolfgang L. E. Huber

Die Dissertation wurde am 02.03.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1. EINLEITUNG	6
1.1 KOMBINIERTE ANTIRETROVIRALE THERAPIE (CART)	7
1.2 AUSWIRKUNGEN DER HIV-PROTEASEINHIBITOREN AUF DEN STOFFWECHSEL.....	7
1.3 PATHOMECHANISMUS DER GENESE DER INSULINRESISTENZ	8
1.4 DIE ARZNEIMITTELFESTKOMBINATION AUS COBICISTAT-GEBOOSTERTEM ELVITEGRAVIR/EMTRICITABIN/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARAT (E/C/F/TDF – STRIBILD®).....	9
1.5 STUDIENZIEL	10
2. PROBANDEN UND METHODEN	11
2.1 STUDIENHYPOTHESE	11
2.1.1 <i>Primäre Zielgröße (primärer Endpunkt)</i>	11
2.1.2 <i>Sekundäre Zielgrößen (sekundäre Endpunkte)</i>	11
2.2 STUDIENDESIGN UND FALLZAHLBERECHNUNG	11
2.2.1 <i>Studiengruppen (Arme)</i>	13
2.2.2 <i>Studienmedikation</i>	13
2.2.3 <i>Einschlusskriterien</i>	14
2.2.4 <i>Ausschlusskriterien</i>	14
2.2.5 <i>Abbruchkriterien und nachträglicher Ausschluss von Probanden</i>	15
2.3 STUDIENABLAUF	15
2.4 HYPERINSULINÄMISCHE EUGLYKÄMISCHE CLAMP (HEGC)-MESSUNG	17
2.4.1 <i>Berechnung der Insulinsensitivität</i>	19
2.4.2 <i>Weitere Parameter der Insulinsensitivität</i>	20
2.5 LABORPARAMETER	20
2.6 MEDIKAMENTENSPIEGEL	21
2.7 SICHERHEITSANALYSE	22
2.8 DATENERFASSUNG UND STATISTIK	22
2.8.1 <i>Datenerfassung und Monitoring</i>	22
2.8.2 <i>Statistik</i>	23

Inhaltsverzeichnis

3.	ERGEBNISSE	25
3.1	CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENPOPULATION.....	25
3.1.1	<i>Laborparameter zur Baseline</i>	28
3.1.2	<i>Laborparameter während der gesamten Studie der Sicherheitspopulation</i>	28
3.2	MEDIKAMENTENEINNAHMETREUE (ADHÄRENZ DER PROBANDEN ZUR STUDIENMEDIKATION)	30
3.3	PRIMÄRER ENDPUNKT (VERÄNDERUNGEN DER INSULINSENSITIVITÄT DURCH DIE PRÜFMEDIKATION) ..	32
3.3.1	<i>Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation</i>	32
3.3.2	<i>Veränderungen der Parameter der Insulinsensitivität innerhalb einer Gruppe</i>	33
3.3.3	<i>Veränderungen der Parameter der Insulinsensitivität von Visite 1 zu Visite 5</i>	34
3.3.4	<i>Validitätsprüfung der hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp (HEGC)-Messung</i>	36
3.4	SEKUNDÄRER ENDPUNKT HOMA, QUICKI, 1/QUICKI	41
3.5	SEKUNDÄRER ENDPUNKT LIPIDE	43
3.5.1	<i>Triglyzeride</i>	43
3.5.2	<i>Gesamtcholesterin</i>	44
3.5.3	<i>LDL-Cholesterin:</i>	44
3.5.4	<i>HDL-Cholesterin</i>	44
3.5.5	<i>LDL/HDL Ratio</i>	44
3.6	NEBENWIRKUNGEN DER THERAPIE	44
4.	DISKUSSION	46
5.	FAZIT UND AUSBLICK	52
	LITERATURVERZEICHNIS	54
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	60
	TABELLENVERZEICHNIS	61
	LISTE DER VERÖFFENTLICHUNGEN	62
	ANHANG	63
	KALKULATIONSTOOL.....	63
	CASE REPORT FORM	67
	DANKSAGUNG	90

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immunschwäche-Syndrom)
AG	Arbeitsgemeinschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AP	Alkalische Phosphatase
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index (Körpermasseindex)
BW	Body Weight (Körpergewicht)
cART	combined Anti-Retroviral Therapy (kombinierte antiretrovirale Therapie)
c	Cobicistat
CRF	Case Report Form (Erhebungsbögen)
CRO	Clinical Research Organisation (Auftragsforschungsinstitut)
DRV	Darunavir (Prezista®)
DRV/r	Ritonavir geboostertes Darunavir
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EudraCT-Nr.	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Number (Register für klinische Studien mit Humanarzneimitteln in der Europäischen Union)
E	Elvitegravir
F	Emtricitabin

Abkürzungsverzeichnis

FDA	Food And Drug Administration (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FDC	Fixed Dose Combination (fixe Arzneimittelkombination)
GCP	Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)
GMP	Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraxis)
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HEGC	Hyperinsulinämische euglykämische Clamp-Messung
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immunschwächevirus)
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HPLC-MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
I.E.	Insulineinheit, internationale Einheit
ITTe	exponierte Intention-to-Treat-Population
INSTI	Integrase Strand Transfer Inhibitor (Integrasestranginhibitor)
IQR	Interquartile Range (Interquartilabstand)
IR	Insulinresistenz
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
LP(a)	Lipoprotein(a)
LPV	Lopinavir
LPV/r	Ritonavir geboostertes Lopinavir (Kaletra®)
Max	Maximum
M _{BW}	Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf das Körpergewicht
M _{BW/I}	Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Insulinkonzentration

Abkürzungsverzeichnis

MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin (mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt)
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration)
M _{CR}	Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Glukosekonzentration
MCV	Mean Corpuscular Volume (mittleres Erythrozyteneinzelvolumen)
Min	Minimum
NRTI	Nukleosidischer HIV Reverse Transkriptase Inhibitor
n.s.	nicht signifikant
PI	HIV-Proteaseinhibitor
POC	Point Of Care (patientennahe Labordiagnostik)
PP	Per-Protokoll-Population
Q	Quartil
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
r	Ritonavir (Norvir®)
SAE	Serious Adverse Event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SD	Standardabweichung
SOPs	Standard Operating Procedures (Standardvorgehensweise)
STR	Single Tablet Regimen (Eintablettenregime)
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (Verdachtsfall einer Unerwarteten Schwerwiegenden Nebenwirkung)
TDF	Tenofovir disoproxil fumarat
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TUM	Technische Universität München
U	Unit (Einheit)

1. Einleitung

Erfolgreich therapierte, mit dem Humanen Immunschwächevirus (HIV) infizierte Patienten ohne weitere Risikofaktoren haben heute eine normale Lebenserwartung (Obel et al. 2011, Samji et al. 2013). Bei einer CD4 Zellzahl $\geq 500/\mu\text{l}$ und ohne sonstige Risikofaktoren, wie zum Beispiel (intravenöser) Drogenabusus, ist die Lebenserwartung mit der Normalbevölkerung vergleichbar (Lewden et al. 2012). Bei einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass falls eine virale Suppression und innerhalb eines Jahres eine CD4-Zellzahl von mindestens 350 Zellen/ μl erreicht wird, die Lebenserwartung der Infizierten sogar etwas über dem Durchschnitt der Gesamtpopulation liegt (May et al. 2014). Daher haben heutzutage die Langzeittoxizität und die Sicherheit der antiretroviralen Therapie einen großen Stellenwert eingenommen. Den metabolischen Veränderungen, als Komorbidität HIV-infizierter Patienten, kommt damit eine große Bedeutung zu (Lake et al. 2013). Die frühe Erkennung, zum Beispiel einer Insulinresistenz (IR), gewinnt an Wichtigkeit (Brown et al. 2010).

Die Insulinresistenz war eine der ersten metabolischen Komplikationen, die bei HIV-infizierten Patienten unter antiretroviraler Therapie beobachtet wurde (Carr et al. 1998, Feeney et al. 2011). Im Vergleich zu HIV-Nichtinfizierten ergab sich für mit hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART) therapierte HIV-infizierte Patienten ein mehr als vierfach erhöhtes Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken. Die Prävalenz der Insulinresistenz lag bei 61 Prozent (Brown et al. 2005). Die gesteigerte Prävalenz der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus haben aufgrund ihrer Assoziation mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität sowie der damit verbundenen zunehmenden Polypharmazie einen hohen klinischen Stellenwert (Florescu et al. 2007, Feeney et al. 2011). In aktuellen Publikationen wird die IR als Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und somit auch für eine Erhöhung der Sterblichkeit bei vorliegender HIV-Infektion gesehen (Pyorala et al. 2000, Araujo et al. 2014).

Unter Insulinresistenz versteht man eine pathologische metabolische Situation, die sich durch ein vermindertes Ansprechen insbesondere der peripheren Muskulatur und des Fettgewebes auf Insulin auszeichnet (Kahn 1978). Sie gilt somit als Maß für die Fähigkeit des Körpers, Glukose zu verstoffwechseln. Bei einer Insulinresistenz, die durch eine Abnahme der Insulinsensitivität charakterisiert ist, ist die Verwertung der Glukose gestört und es wird vermehrt Insulin produziert. Als Folge dessen reduzieren die Zellen ihre Anzahl an Insulinrezeptoren, wodurch die Insulinresistenz weiter gefördert wird.

1.1 Kombinierte Antiretrovirale Therapie (cART)

Die kombinierte antiretrovirale Therapie, früher auch als hochaktive ART (HAART) bezeichnet, beinhaltet eine Kombination aus zwei bis vier antiretroviralen Wirkstoffen. Etablierte Therapie-regime bestehen aus einer Kombination von Nukleosidischen HIV Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) mit Nicht-NRTIs, Proteaseinhibitoren (PI) oder HIV Integrasestranginhibitoren (INSTI). Die pharmakologische Wirkung der PIs oder INSTIs kann noch durch pharmakologische Enhancer-Wirkstoffe, wie zum Beispiel Ritonavir oder Cobicistat, bei gleichzeitiger Vermeidung möglicher gastrointestinaler Nebenwirkungen, gesteigert werden.

Für oft jung mit dem HI-Virus infizierte Patienten wird eine lebenslange ART erforderlich. Wie zuvor beschrieben, steigt die Bedeutung der Reduzierung der Therapienebenwirkungen und der Langzeitfolgen der Infektion. Nebenwirkungen können zu Adhärenzproblemen, Therapie-wechseln und -abbrüchen führen (Al-Dakkak et al. 2013).

Das Ziel einer modernen HIV-Therapie ist daher, die Langzeitverträglichkeit der ART zu verbessern und somit eine toxisitätsarme oder -freie und in der Regel lebenslange Versorgung HIV-infizierter Patienten zu gewährleisten. Dabei wird der Therapieerfolg nicht nur durch die virologische und immunologische Effektivität bestimmt, sondern auch durch die Verträglichkeit der Medikamente. Zudem spielen in der modernen HIV-Therapie einfache Einnahmebedingungen und die damit verbundene Adhärenz eine wichtige Rolle (Spinner 2014).

1.2 Auswirkungen der HIV-Proteaseinhibitoren auf den Stoffwechsel

In der Literatur werden die negativen metabolischen Einflüsse von HIV-Proteaseinhibitoren beschrieben (Mulligan et al. 2000): Insbesondere Hyperlipidämie, periphere Lipodystrophie mit zentraler Adipositas und Insulinresistenz (Behrens et al. 1999, Carr et al. 1999, Murata et al. 2000) sind wesentliche Probleme. Kurz nach der Einführung der PIs im Jahre 1996, wurden bei behandelten Patienten Lipodystrophie, Insulinresistenz und Diabetes mellitus beschrieben (Florescu et al. 2007). Zunächst fielen dicke Bäuche und schmale Gesichter auf. Im Juni 1997 warnte die amerikanische Food And Drug Administration (FDA) erstmals offiziell vor der Genese von Diabetes mellitus unter laufender PI-basierter ART (Hoffmann et al. 2014). Auch wenn durch die intensiviertere Therapie mit Proteaseinhibitoren die Mortalität erheblich sank (Palella et al. 1998), wurde immer deutlicher, dass diese Medikamente einen erheblichen Beitrag zu der Entwicklung einer Lipodystrophie, Dyslipidämie und Insulinresistenz leisten (Carr et al. 1998, Mulligan et al. 2000). Gan et al. zeigten mittels der hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp (HECG)-Messung, dass bei mit PIs behandelten HIV-infizierten Patienten die Lipodystrophie mit IR assoziiert ist (Gan et al. 2002). Die HEGC-Messung gilt als Goldstandard zur Bestimmung einer IR (DeFronzo et al. 1979, Hung et al. 2011). Die Inzidenz des Diabetes

1. Einleitung

mellitus unter HIV-infizierten Patienten war um das Jahr 2000, nach Einführung der PIs, am höchsten und liegt auch heutzutage immer noch höher als bei Nichtinfizierten (Capeau et al. 2012).

Allerdings wurden die PIs immer weiterentwickelt. So konnte bisher in Studien kein negativer Einfluss auf die Insulinsensitivität, gemessen mittels der HEGC-Technik, des PI Atazanavir alleine oder in Kombination mit Ritonavir gezeigt werden (Noor et al. 2004, Hruz 2011). Für den auch in dieser Studie verwendeten Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitor Lopinavir (LPV/r) konnten bereits bei in vivo und in vitro Studien negative Einflüsse auf die Insulinsensitivität beobachtet werden (Noor et al. 2006, Capel et al. 2012). Insbesondere wurde dies durch die Anwendung der HEGC-Messung gezeigt. Noor et al. beobachteten 2006 eine signifikante Abnahme der Insulinsensitivität um 25% nach 10-tägiger Einnahme von LPV/r und 2004 eine signifikante Abnahme der Insulinsensitivität um 24% nach 5-tägiger Einnahme von LPV/r. Lee et al. zeigten 2006, dass sich nach einer Einmaleinnahme von LPV/r die Insulinsensitivität um durchschnittlich 13% verringert (Noor et al. 2004, Lee et al. 2006, Noor et al. 2006). Hingegen konnte für den Nukleosidischen HIV Reverse Transkriptase Inhibitor Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (F/TDF) bislang kein negativer Einfluss auf die Insulinsensitivität gezeigt werden (Erlanson et al. 2014). Für den Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitor Darunavir (DRV/r) alleine oder in Kombination mit F/TDF lagen zum Zeitpunkt der Studieninitiierung 2014 keine Daten zur Veränderung der Insulinsensitivität vor.

1.3 Pathomechanismus der Genese der Insulinresistenz

Die Entstehung einer Insulinresistenz bei HIV-infizierten Patienten wird durch viele Faktoren beeinflusst. Insbesondere die chronische Inflammation (Brown et al. 2010), die zu metabolischen Veränderungen führt, aber auch die antiretrovirale Therapie (ART) wurden als Hauptverantwortliche für die Zunahme der IR unter HIV-infizierten Patienten gesehen. So konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Neuauftreten von Diabetes mellitus und der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) festgestellt werden (De Wit et al. 2008).

In der Literatur werden zwei mögliche Mechanismen der medikamenteninduzierten IR bei HIV-infizierten Patienten diskutiert. Zum einen sind dies direkte Effekte auf die Insulin-assoziierte Glukoseaufnahme in den Muskeln und damit ein direkter Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Dabei wird insbesondere die Inhibition des Glukosetransporters GLUT4 unter Proteaseinhibitor-Therapie als ursächlich betrachtet (Murata et al. 2000, Hruz 2011). Vor allem der PI Ritonavir und der Erstgenerations-PI Indinavir inhibieren GLUT4 sehr stark (Hruz 2011). Zum anderen sind dies indirekte Effekte durch die Fettumverteilung und Lipotoxizität der Medikamente (Grinspoon 2003, Feeney et al. 2011). Die durch die Medikamente erhöhten freien Fettsäuren induzieren eine abnormale Insulinantwort (Meininger et al. 2002). Andere

1. Einleitung

Mechanismen, beispielsweise eine beeinträchtigte Glukosephosphorylierung durch die ART, können während der Entwicklung lipodystropher Veränderungen hinzukommen (Behrens et al. 2002).

Vor allem Nukleosidische HIV Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) vom Thymidin-Analoga Typ, zum Beispiel Stavudin, spielen eine wesentliche Rolle: Sie sind stark mit Lipotoxizität und dem Abbau mitochondrialer DNA assoziiert (Fleischman et al. 2007). Aber auch antiretrovirale Regime, die einen HIV-Proteaseinhibitor der 1. Generation enthalten (beispielsweise Indinavir), wurden mit neudiagnostiziertem Diabetes mellitus und IR in Verbindung gebracht (Behrens et al. 1999, Mulligan et al. 2000, Noor et al. 2001). Auch Ritonavir zeigte in therapeutischer Dosierung einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Diabetes mellitus (Brown et al. 2005). Für diese Proteaseinhibitoren bedeutet dies, dass sie mit der Insulinresistenz bei HIV-infizierten Patienten und gesunden Probanden, und somit schließlich Diabetes mellitus, in kausalem Zusammenhang stehen. Zudem verändern Proteaseinhibitoren die Adipozytenfunktion (Capel et al. 2012). Durch PIs wird die Adiponektinexpression, welche die Adipozyten auf Insulin sensibilisiert, reduziert. Zudem induzieren sie das proinflammatorische Zytokin Interleukin 6, welches die IR im Rahmen zytokiner Stimulation fördert (Kim et al. 2006). Unter Umständen tragen auch Störungen der Insulinfreisetzung zur gestörten Glukosehomöostase bei (Koster et al. 2003).

Zusammenfassend ergibt sich somit eine multifaktorielle Ätiologie der Insulinresistenz bei HIV-infizierten Patienten. Grundsätzliches Ziel im Rahmen einer ART wäre jedoch ein bezüglich metabolischer Veränderungen inertes Verhalten.

1.4 Die Arzneimittelfestkombination aus Cobicistat-geboostertem Elvitegravir/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (E/c/F/TDF – STRIBILD®)

Die Entwicklung neuer HIV-Therapieoptionen hat effektiv wirksame und gut verträgliche ART-Optionen verfügbar gemacht. Zum Zeitpunkt der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie im Juli 2014 befand sich eine neue fixe Arzneimittelkombination (FDC), auch Eintablettenregime genannt (STR), des pharmazeutischen Lizenzinhabers Gilead Sciences auf dem deutschen Markt: E/c/F/TDF - STRIBILD®. Dieses neue antiretrovirale Medikament wurde erst kurz vor dem Beginn dieser Studie von der FDA und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Behandlung HIV-infizierter Patienten in den USA und Europa zugelassen. Es besteht aus vier Substanzen: Tenofovir disoproxil fumarat (TDF), Emtricitabin (F), auch im Handel als Fixarzneimittelkombination F/TDF (Truvada®), dem neuen Integraseinhibitor Elvitegravir (E) und dem pharmakologischen Booster Cobicistat (C). Zum Zeitpunkt der Studieninitiierung waren nach bestem Wissen zum Zeitpunkt der Studieninitiierung nicht ausreichend Daten über den metabolischen Effekt, insbesondere bezüglich möglicher

1. Einleitung

Veränderungen der Insulinsensitivität, von Fixarzneimittelkombinationen bei HIV-infizierten Patienten oder gesunden Freiwilligen erforscht und veröffentlicht.

1.5 Studienziel

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung der Langzeittoxizität der antiretroviralen Medikamente für HIV-infizierte Patienten, müssen weitere Daten zu Veränderungen der Insulinsensitivität und somit indirekt zum Diabetes mellitus durch antiretrovirale Therapieregime gewonnen werden. Ziel ist es, eine Grundlage für die langfristige, toxizitätsarme Versorgung HIV-infizierter Patienten zu erreichen, welche die Präparate in der Regel lebenslang einnehmen müssen.

Aus diesem Grund sollen mit dieser Studie mögliche Veränderungen der Insulinsensitivität und damit Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel bei gesunden Probanden nach 14-tägiger Einnahme der neuen festen Dosierkombination E/c/F/TDF (STRIBILD®, Gruppe I) im Vergleich zum etablierten ART-Regime F/TDF (Truvada®) in Kombination mit Ritonavir-geboostertem Lopinavir (Kaletra®) und dem ART-Regime F/TDF (Truvada®) in Kombination mit Ritonavir (Norvir®)-geboostertem Darunavir (Prezista®) geprüft werden. Beide Vergleichsregime waren zum Zeitpunkt der Studiengenehmigung in den nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien empfohlen (DAIG 2015, EACS 2016). Bisher gab es keine Veröffentlichungen über die Veränderung der Insulinsensitivität unter F/TDF in Kombination mit Elvitegravir/Cobicistat (E/c/F/TDF), Ritonavir-geboostertem Lopinavir (F/TDF+LPV/r) oder Ritonavir-geboostertem Darunavir (F/TDF+DRV/r). Allerdings konnten für Ritonavir-geboostertes LPV (Gruppe II) ohne F/TDF bereits nachteilige Einflüsse auf die Insulinsensitivität mittels hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp-Messung gezeigt werden (Noor et al. 2004, Lee et al. 2006, Noor et al. 2006, Carr et al. 2008), weshalb sich dieses Regime als Vergleichsregime anbot. Diese Effekte wurden für F/TDF+DRV/r (Gruppe III) in dieser Form bisher nicht gezeigt. Des Weiteren waren nach bestem Wissen bisher für DRV/r allein oder DRV/r in Kombination mit F/TDF keine HEGC-Daten veröffentlicht. Ferner waren keine HEGC-Daten zur Beeinflussung der Insulinsensitivität durch antiretrovirale Kombinationstherapie oder festen Dosierkombinationen außerhalb von F/TDF bekannt. In Anlehnung an vergleichbare Studien wurde ein Beobachtungszeitraum von 14 Tagen gewählt (Feeney et al. 2011).

Des Weiteren wurden mit dieser Studie, um weitere Aspekte des Metabolismus zu begutachten, Veränderungen der Lipide (Triglyzeride, Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL)) durch die 14-tägige Einnahme von E/c/F/TDF, F/TDF+LPV/r und F/TDF+DRV/r untersucht. Für LPV/r (Gruppe II) wurden bereits negative Effekte auf Lipide festgestellt (Lee et al. 2006, Noor et al. 2006). Auch für DRV/r (Gruppe III) wurde bereits ein leichter Anstieg der Triglyzeride erkannt (Mills et al. 2009, Tomaka et al. 2009). Für TDF ist ein lipidsenkender Effekt beschrieben (Santos et al. 2015).

2. Probanden und Methoden

2.1 Studienhypothese

Mit dieser Studie wurde geprüft, ob die neue feste Dosierkombination E/c/F/TDF und das Regime F/TDF+DRV/r einen geringeren metabolischen Einfluss auf gesunde Probanden nach einer 14-tägigen Einnahme der jeweiligen Prüfmedikation haben, als das Regime F/TDF+LPV/r.

2.1.1 Primäre Zielgröße (primärer Endpunkt)

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Insulinsensitivität bei HIV-negativen, gesunden, normalgewichtigen männlichen Probanden nach 14-tägiger Einnahme von E/c/F/TDF (STRIBILD®, Gilead Sciences, USA, Gruppe I), F/TDF+LPV/r (Truvada®/Kaletra®, Gilead Sciences, USA; AbbVie, USA, Gruppe II) oder F/TDF+DRV/r (Truvada®/Prezista®/Norvir®, Janssen-Cilag, USA, Gruppe III) mittels dem Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität, der hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp (HECG)-Messung nach DeFronzo et al., angepasst nach Hung, untersucht (DeFronzo et al. 1979, Hung et al. 2011). Mittels dieser Methode kann die Sensitivität des Gewebes auf Insulin getestet werden.

2.1.2 Sekundäre Zielgrößen (sekundäre Endpunkte)

Zur weiteren Evaluierung der Insulinsensitivität wurden die indirekten Parameter der Insulinsensitivität, das Homeostasis Model Assessment (HOMA), der Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) und 1/QUICKI als sekundärer Endpunkt der Studie festgelegt. Zudem ist eine Insulinresistenz oft mit weiteren metabolischen Störungen, wie dem metabolischen Syndrom mit Bluthochdruck, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, niedriger HDL-Konzentrationen und Stammfettsucht assoziiert (Kahn et al. 2005). Daher wurden mit dieser Studie auch die Veränderungen der Lipide bei HIV-negativen, gesunden, normalgewichtigen männlichen Probanden nach 14-tägiger Einnahme von E/c/F/TDF (Gruppe I), F/TDF+LPV/r (Gruppe II) oder F/TDF+DRV/r (Gruppe III) untersucht.

2.2 Studiendesign und Fallzahlberechnung

Diese monozentrische, dreiarmlige, einfach randomisierte Phase-I-Studie wurde durch die Technische Universität München (TUM) gesponsert und finanziell durch Gilead Sciences gefördert. Die Studie mit der EudraCT-Nr. 2014-000359-98 wurde durch das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und nach der Deklaration von Helsinki durch die Ethikkommission der TU München mit der Projektnummer 168/14 genehmigt. Das Studiendesign und der Beobachtungszeitraum von 14 Tagen wurden angelehnt an publizierte Daten zur Veränderung der Insulinsensitivität anderer antiretroviraler Medikamente, vor allem von

2. Probanden und Methoden

Lopinavir, gewählt (Feeney et al. 2011). Aufgrund von möglichen nachteiligen metabolischen Veränderungen wurde die Anzahl an Probanden möglichst gering gehalten. Die Fallzahl wurde anlehnend an vergleichbare Arbeiten mit Daten zur Veränderung der Insulinsensitivität unter dem HIV-Proteaseinhibitor LPV/r berechnet. Diese Prüfsubstanz wurde auch in einem Arm der vorliegenden Studie in Kombination mit F/TDF als Vergleichsarm verabreicht. Weitere Daten zur Insulinsensitivität aus HECG-Messungen der verwendeten Prüfsubstanzen, insbesondere DRV/r und dem neueren Regime E/c/F/TDF, waren zum Zeitpunkt der Studieninitiierung nicht verfügbar.

Nach Prüfplan, Version V1.0 vom 18. April 2014 (Studiennummer STR-1383-0030-I), sollten 30 männliche Probanden nach Screening der Randomisierung zugeführt und einem der drei Studienarme zu gleichen Teilen zugeteilt werden. Um mit 80%iger Power einen statistisch signifikanten Unterschied feststellen zu können, wurde eine Probandenanzahl von 10 Probanden je Gruppe errechnet. Als Maß für die Insulinsensitivität wurde hierbei die mittlere Glukoseflussrate bezogen auf das Körpergewicht (M_{BW}) verwendet. Um eine Reduktion von M_{BW} von im Mittel 11.5 an Tag 0 auf im Mittel 8.6, bei einer Standardabweichung der Differenzen von 2.9 (zweiseitiger Test; bei einseitigem Test 3.2) 14 Tage nach Einnahme der Prüfmedikation zu erreichen, wurde eine benötigte Probandenzahl von 10 Probanden je Gruppe berechnet. Die zugrunde liegende Annahme der Planung war, dass die intraindividuelle Schwankung wie auch die Standardabweichung der Differenzen zwischen Tag 0 und Tag 14 kleiner ist als die interindividuelle Schwankung, deren Standardabweichung in der Größenordnung von 3.9 bis 5.3 liegt (Pyorala et al. 2000)

Es sollten nur gesunde, HIV-negative, normgewichtige Probanden ohne akute oder chronische Erkrankungen eingeschlossen werden, um andere metabolische Störfaktoren zu minimieren. Auch das Alter war auf 18-40 Jahre begrenzt. Um weitere Einflüsse auf die Studienergebnisse und somit mögliche Störgrößen auszuschließen, wurden keine Raucher oder Menschen mit erhöhtem Alkoholkonsum zugelassen, da hier bekanntermaßen Einflüsse auf den Insulinmetabolismus zu erwarten wären. Damit Interaktionen ausgeschlossen werden konnten, durften keine weiteren Medikamente eingenommen werden. Es wurden ausschließlich männliche Probanden eingeschlossen, um Einflüsse durch Geschlechterunterschiede zu vermeiden. Männliche Probanden wurden gewählt, weil die Mehrheit der in Deutschland und Europa HIV-infizierten Personen männlich ist (RKI 2013).

Die Randomisierung wurde mittels vorbereiteter Briefumschläge, die jeweils ein Blatt mit der Gruppennummer und der Studienmedikation enthielten, durchgeführt. Vor der Randomisierung erfolgten ein Screening und eine ausführliche Aufklärung der Probanden. Beim Screening wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt, eine Anamnese erhoben und die Ein- bzw.

2. Probanden und Methoden

Ausschlusskriterien wie zuvor festgelegt geprüft. Es wurde nach Aufklärung die schriftliche Einwilligung der Probanden zur Teilnahme in Übereinstimmung mit internationalen Übereinkünften zur guten klinischen Forschungspraxis (ICH GCP) eingeholt. Eine Verblindung der Prüfmedikation für Probanden oder Untersucher wurde nicht durchgeführt. Die Probanden wurden über etwaige Risiken und Nebenwirkungen der Prüfmedikation, Komplikationen während des HEGC, insbesondere Hypo- und Hyperglykämien, sowie Datenschutzvorkehrungen einschließlich Pseudonymisierung, aufgeklärt. Durch die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erklärten sich die Probanden auch bereit, einen HIV-Test durchzuführen. Die Probanden erhielten für die Aufwendungen der Teilnahme an der Studie eine pauschale Auslagenerstattung in Höhe von 400 Euro brutto.

2.2.1 Studiengruppen (Arme)

Die Randomisierung der Probanden erfolgte in Abhängigkeit zur Studienmedikation:

- Gruppe I: F/TDF + Cobicistat-geboostertes Elvitegravir (STRIBILD®)
- Gruppe II: F/TDF (Truvada®) + Ritonavir-geboostertes Lopinavir (Kaletra®)
- Gruppe III: F/TDF (Truvada®) + Ritonavir-geboostertes Darunavir (Norvir® + Prezista®)

2.2.2 Studienmedikation

Die Studienmedikation wurde durch die Krankenhausapotheke des Klinikums rechts der Isar als Prüfmedikation in Übereinstimmungen mit gesetzlichen Vorgaben nach Guter Herstellungspraxis (GMP) für jeden Probanden in Blister verpackt und umetikettiert. Diese Blister enthielten jeweils die Medikation für einen Tag. Alle Medikamente waren zum Studienzeitpunkt für die Therapie der HIV-Infektion in Deutschland zugelassen.

- **Gruppe I:** 300 mg Tenofovir disoproxil fumarat (TDF), 200 mg Emtricitabin (F), 150 mg Elvitegravir (E), 150 mg Cobicistat (c) (STRIBILD®): per os Einnahme einer Tablette abends zu einer Mahlzeit
- **Gruppe II:** 200 mg F und 300 mg TDF (Truvada®): per os Einnahme einer Tablette abends zu einer Mahlzeit und 200 mg Lopinavir (LPV) und 50 mg Ritonavir (r) (Kaletra®): per os Einnahme von vier Tabletten abends zu einer Mahlzeit
- **Gruppe III:** 200 mg F und 300 mg TDF (Truvada®): per os Einnahme einer Tablette abends zu einer Mahlzeit und 800 mg Darunavir (DRV) (Prezista®): per os Einnahme einer Tablette abends zu einer Mahlzeit und 100 mg Ritonavir (r) (Norvir®): per os Einnahme einer Tablette abends zu einer Mahlzeit

2. Probanden und Methoden

2.2.3 Einschlusskriterien

Interessierte Personen durften an der Studie teilnehmen, wenn sie die im Protokoll, Version V1.0 vom 18. April 2014, definierten folgende Kriterien erfüllten:

- Gesunde männliche freiwillige Probanden, Alter zwischen 18 und 40 Jahren
- Vorliegen der schriftlichen und eigenhändig unterzeichneten Einwilligungserklärung
- Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und an den vorgegebenen Studienvisiten
- Einverständnis zur regelmäßigen und vollständigen Prüfmedikations-Einnahme
- Einwilligung zum Zeugungsverbot während der Dauer der Studie

2.2.4 Ausschlusskriterien

Folgende im Protokoll definierten Kriterien haben nach Prüfplan, Version V1.0 vom 18. April 2014, zum Studienausschluss geführt:

- Kontraindikationen gemäß Fachinformation oder bekannte Unverträglichkeiten gegenüber der Einnahme der Prüfmedikation
- Bekannte metabolische Störung oder Erkrankung, insbesondere Diabetes mellitus, Hyperlipidämie oder Hypertriglyzeridämie
- Bekannter chronischer Nikotin- oder Alkoholabusus (gelegentlicher gesellschaftlich akzeptierter Konsum von Alkohol gestattet)
- Bekannte oder beim Screening festgestellte HIV-Infektion
- Teilnahme an einer Arzneimittelstudie/klinischen Studie in den vergangenen vier Wochen
- Body-Mass-Index (BMI) $< 18 \text{ kg/m}^2$ oder $> 25 \text{ kg/m}^2$
- Regelmäßige Einnahme von apothekenpflichtigen Arzneimitteln
- Bekannte Leber- oder Niereninsuffizienz, relevante Herz-Kreislauf-Störungen, pulmonale, gastrointestinale, endokrinologische, rheumatologische, neurologische, psychiatrische oder metabolische Erkrankungen
- Eine nach Einschätzung des Studienleiters oder Studienarztes vorliegende Gefährdung oder Störung der Studie
- Eine nach Einschätzung des Studienleiters oder Studienarztes vorliegende Gefährdung des Probanden
- Personen, die in einem Abhängigkeits-/Arbeitsverhältnis zum Sponsor oder Prüfer stehen
- Unterbringung in einer Anstalt aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung

2. Probanden und Methoden

2.2.5 Abbruchkriterien und nachträglicher Ausschluss von Probanden

Die Probanden konnten gemäß dem Prüfplan, Version V1.0 vom 18. April 2014, bei Erfüllung einer oder mehrerer folgender Kriterien, die Studie vorzeitig beenden:

- Nachträgliche Erfüllung von Ausschlusskriterien einschließlich laborchemischer Ausschlusskriterien
- Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber einem der Prüfpräparate
- Unvermögen oder Verweigerung der regelmäßigen Einnahme gemäß Protokoll
- Nachträglicher Entzug der Studieneinwilligung
- Sonstige Umstände, welche nach Ansicht des Leiters der klinischen Prüfung oder des Sponsors gegen eine Fortsetzung der Studie sprechen
- Keine protokollgemäße Durchführung der Studie

2.3 Studienablauf

- Tag -1: Aufklärung, schriftliche Einwilligung, Screening und Vorbereitung
- Tag 0: HEGC (nüchtern) und am Abend Beginn der Prüfmedikation
- Tag 2: Telefonische Verträglichkeitsprüfung und Befragung zur Einnahmetreue
- Tag 7: Laborchemische Sicherheitskontrolle und Prüfung der Einnahmetreue
- Tag 10: Telefonische Verträglichkeitsprüfung und Befragung zur Einnahmetreue
- Tag 14: HEGC (nüchtern) und Ende der Studie

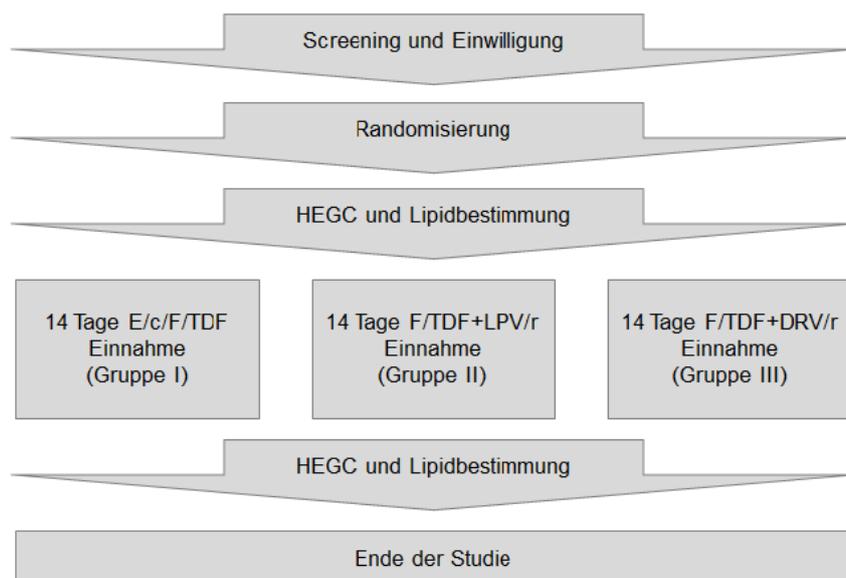


Abbildung 2.1: Ablauf der Studie

Messung der Veränderung der Insulinsensitivität mittels HEGC (Hyperinsulinämische euglykämische Clamp)-Technik.

2. Probanden und Methoden

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

Nach ausführlicher Aufklärung, der Screeninguntersuchung inklusive HIV-Test und der schriftlichen Einwilligung (Visite 0) wurde bei den Probanden an Tag 0 die erste hyperinsulinämische euglykämische Clamp-Messung, die sogenannten HEGC-Messung (Visite 1), durchgeführt. Nach der schriftlichen Einwilligung und vor der ersten HEGC-Messung wurden die Probanden wie vorstehend beschrieben randomisiert (Abbildung 2.1). Die Probanden begannen mit der Einnahme der Studienmedikation am Abend nach der ersten HEGC-Messung zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit. Ab dem folgenden Tagen sollte die Studienmedikation jeden Abend möglichst alle 24 ± 2 Stunden für insgesamt 14 Tage eingenommen werden. Somit war der Abend vor der zweiten HEGC-Messung der Tag der letzten Medikamenteneinnahme. An Tag 7 fand eine laborchemische Sicherheitskontrolle statt (Visite 3). An Tag 2 und Tag 10 wurden die Probanden telefonisch kontaktiert, um die Verträglichkeit und Einnahmetreue der Studienmedikation abzufragen (Visite 2 und 4). Für beide HEGC-Messungen und die Studienblutentnahmen sollten die Probanden mindestens 12 Stunden nüchtern sein. An den Visiten 1,3 und 5 wurde Blut für pharmakologische Arzneimittelspiegelbestimmungen zur Adhärenzkontrolle asserviert. Nach der abschließenden HEGC-Messung und Sicherheitsblutabnahme an Tag 14 (Visite 5) wurden aufgrund der kurzen Studienzeit keine weiteren Kontrollen nach Prüfplan durchgeführt.

Tabelle 2.1: Inhalt der Studienvisiten

	Screening	Visite 1 Baseline	Visite 2 (Telefon)	Visite 3	Visite 4 (Telefon)	Visite 5
		Tag 0	Tag 2 \pm 1	Tag 7 \pm 2	Tag 10 \pm 1	Tag 14
Ein- und Ausschlusskriterien	X					
Medizinische/ operative Vorgeschichte	X					
HIV-Serologie	X					
Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, BMI)	X	X		X		X
Körperliche Untersuchung	X	X		X		X
Einwilligungserklärung	X					
Randomisierung		X				
Einnahme der Medikation		Beginn	→	→	→	Ende
Meldung von Begleittherapien	Beginn	→	→	→	→	Ende
SAE/AE-Reporting		X	X	X	X	X
HEGC-Messung		X				X

2. Probanden und Methoden

Hämatologie, klinische Chemie, Urin-Stix/Sediment		X		X		X
Metabolisches Profil (Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride)		X				X
Asservierung von Serum für pharmakologische Adhärenzkontrollen		X		X		X
Anamnestische Adhärenzabfrage		Beginn	→	→	→	Ende
Tablettenzählung		X		X		X
Verträglichkeitsberatung		Beginn	→	→	→	Ende

Inhalt der Studienvisiten (Screening, Visiten 1 bis 5).

BMI (Body-Mass-Index), SAE (Serious Adverse Event), AE (Adverse Event), HEGC (Hyperinsulinämische euglykämische Clamp) Technik, HDL (High Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein).

Während des gesamten Analysezeitraums der Probanden fand eine ausführliche Beobachtung durch klinische Untersuchungen und laborchemische Sicherheitskontrollen statt. Diese dienten zur Überprüfung der Elektrolyte, der Leber-, der Nierenfunktion und des Blutbildes. Eine Kontrolle des Urins an Visite 1 und 5 wurde mittels Urinstix/Sediment durchgeführt. Zudem waren die Probanden, wie im Arzneimittelgesetz (AMG) §40 Absatz 3 (AMG 2005) vorgeschrieben, während der Teilnahme an der Studie gegen alle Schäden, die durch die durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können, versichert. Die Versicherung wurde beim Gerling-Konzern Allgemeine Versicherungs-AG, Gerling Kundenservice Firmen und Privat GmbH (Versicherungspolicennummer: 65-963496-03037/390) abgeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse (Adverse Event) oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Serious Adverse Event) wurden nach den Vorgaben des AMG/ICH GCP dokumentiert und ausgewertet.

2.4 Hyperinsulinämische euglykämische Clamp (HEGC)-Messung

Um die Auswirkungen der Studienmedikation auf die Insulinsensitivität als primären Endpunkt der Studie zu bestimmen, wurde der Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität verwendet: Die hyperinsulinämische euglykämische Clamp (HEGC)-Messung nach DeFronzo et al. und nach Hung et al. angepasst (DeFronzo et al. 1979, Hung et al. 2011). Diese Methode quantifiziert die Gewebesensitivität auf Insulin. Während der Messung wird die Plasmaglukosekonzentration konstant euglykämisch bei 90 ± 5 mg/dl gehalten. In diesem Zustand entspricht die Glukoseinfusionsrate hypothetisch der Glukoseaufnahme des Gewebes ohne jegliche endogene Insulinsekretion oder Glukagonproduktion. Somit kann die Sensitivität des Gewebes auf Insulin getestet werden.

Nach einer 12-stündigen Nüchternperiode wurden den Probanden zwei großlumige peripherenvenöse Venenverweilkanülen (Braun Vasofix® Braunüle® G16 grau) in die Vena cephalica

2. Probanden und Methoden

am rechten und linken Arm gelegt. Die HEGC-Messung startete jeweils zwischen 7.00 Uhr und 8.00 Uhr morgens, nach einer Nüchternheit von mindestens 12 Stunden. Während der gesamten Messdauer wurden Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung kontrolliert. Zu Beginn der Messung wurden, neben den Sicherheitsparametern, metabolische Parameter (Gesamtcholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Lipoprotein (a) (Lp(a)) und Serum-Insulin, Serum-C-Peptid sowie Nüchternglukose im Natriumfluorid-Plasma bestimmt. Zudem wurde mittels eines patientennahen Point-of-Care-Gerätes der Firma Siemens (RapidPoint® 400/405)) der Nüchternglukose- und der Kaliumwert bestimmt. An einem der peripher-venösen Zugänge wurden dem Probanden zwischen Minute 0 und 120 eine konstante Insulinflussrate von $2 \text{ mU}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ mittels eines Perfusors (Braun, Perfusor® Space) verabreicht. Zur Einstellung der konstanten Insulinflussrate am Perfusor wurde die Insulinflussrate von $2 \text{ mU}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ mit 60 multipliziert und durch 100 geteilt. Damit ergab sich eine Insulinflussrate von $0,12 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ (Hung et al. 2011). Diese wurde mit dem Körpergewicht des Probanden multipliziert, wodurch sich die individuelle konstante Insulinflussrate ergab. Das Insulin (Sanofi-Aventis, Deutschland) hierfür wurde jeweils frisch aufgezogen. Dabei wurde 40 IE Insulin mit 39 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung auf 40 ml verdünnt, sodass 1 ml Lösung schließlich 1 IE Insulin beinhaltet. Zudem wurde an diesem peripher venösen Zugang nach einer 10-minütigen Priming-Phase eine definierte Menge 20%iger Glukose (Baxter, Deutschland) mittels Infusomat (Braun, Infusomat® P) infundiert, wobei ein Ziel-Blutglukosespiegel von $90\pm 5 \text{ mg}/\text{dl}$ kontinuierlich erreicht werden sollte. Am zweiten peripher-venösen Zugang wurde alle fünf Minuten venöses Blut entnommen (Nauck et al. 1996) und so die Glukose- und Kalium-Konzentration im Blut mittels Siemens RapidPoint® 400/405 System bestimmt. Aus ethischen Gründen und um möglichen Schaden an gesunden Probanden zu vermeiden, wurde venöses Blut und kein arterielles Blut verwendet (Nauck et al. 1996). Die Glukosewerte wurden in ein von der Arbeitsgruppe entwickeltes Microsoft Office Excel® basiertes Kalkulationstool eingetragen (siehe Anhang), um während der Untersuchung direkt die erforderlichen Glukoseflussraten zu berechnen (DeFronzo et al. 1979). Die Glukoseflussrate orientierte sich am aktuellen Glukosewert und wurde berechnet, indem der basale Glukosewert durch den aktuellen Glukosewert geteilt wurde und dies mit dem basalen Glukosewert geteilt durch den Glukosewert vor fünf Minuten multipliziert wurde. Dies wiederum wurde mit der Glukoseflussrate vor 10 Minuten multipliziert und eine Volumenkorrektur addiert. Als weitere Variable zur Berechnung der Glukoseflussrate wurde das Körpergewicht, die Glukosekonzentration der Infusion, der Zielglukosewert, der aktuelle Blutzuckerwert und der Blutzuckerwert vor fünf Minuten verwendet. Somit wurde ab Minute 10 alle fünf Minuten die Glukoseflussrate mittels Infusomat (Braun, Infusomat® P) angepasst. Neben der Glukose wurde auch Kalium alle fünf Minuten bestimmt, da es durch das Insulin zu einem Ko-Transport des Kaliums mit der Glukose

2. Probanden und Methoden

in die Zelle kommen kann. Um Hypokaliämien entgegenzuwirken, wurde bei grenzwertigen Kaliumwerten (<3,4 mmol/l) eine orale Substitution durchgeführt.

Zu den Zeitpunkten Minute 0, 20, 40, 60, 80 und 120 erfolgte eine Blutentnahme für die Bestimmung von Insulin im Serum, sowie zu den Zeitpunkten Minute 60 und 120 für die Bestimmung von Serum-C-Peptid. Die Serum-Blutproben hierfür wurden mit Monovetten® (Sarstedt, Deutschland) abgenommen, auf Eis gelegt und sofort bei 20°C mit 3000rpm für 15 Minuten zentrifugiert.

Nach den ersten 60 Minuten der Insulin- und Glukose-Infusion ist von einer Glukosehomöostase auszugehen (Hung et al. 2011), sodass dieser Bereich für die Berechnung der Insulinsensitivität verwendet wurde. Jeder Proband erhielt zwei HEGC-Messungen, um die Veränderungen vor und nach Einnahme der Prüfmedikation quantitativ zu erfassen und zu vergleichen: An Tag 0 (Visite1) und an Tag 14 (Visite 5) (Tabelle 2.1).

2.4.1 Berechnung der Insulinsensitivität

Zur Berechnung der Insulinsensitivität wurde die Berechnungsformel nach Hung anlehnend an DeFronzo et al. (DeFronzo et al. 1979, Hung et al. 2011) herangezogen. Es wurde der Mittelwert der Glukoseflussrate von Minute 60 bis 120 verwendet. Die Glukoseutilisationsrate M dient als Maß für die Insulinwirkung. Es wurden folgende Parameter verwendet: Bei der auf das Körpergewicht (BW) normalisierten Glukoseutilisationsrate (M_{BW}) wurde die mittlere Glukoseflussrate an das Körpergewicht angepasst [mg Glukose/(min*kg)]. Bei der auf das Körpergewicht und die mittlere Insulinkonzentration normalisierten Glukoseutilisationsrate ($M_{BW/I}$) wurde zusätzlich zum Körpergewicht noch der Mittelwert der Insulinkonzentration von Minute 60 bis 120 verwendet [mg Glukose*ml/(min*kg* μ IU)]. Bei der auf Körpergewicht und die mittlere Blutglukosekonzentration normalisierten Glukoseutilisationsrate (M_{CR}) wurde neben dem Körpergewicht der Mittelwert der Blutglukosekonzentration im Zeitraum von Minute 60 bis 120 hinzugezogen [dl/(min*kg)].

M_{BW} (glucose disposal rate, normalized with body weight)

$$M_{BW} = \text{mg Glukose}/(\text{min} \cdot \text{kg})$$

$M_{BW/I}$ (glucose disposal rate, normalized with BW and steady-state insulin concentration)

$$M_{BW/I} = \text{mg Glukose} \cdot \text{ml}/(\text{min} \cdot \text{kg} \cdot \mu\text{IU})$$

M_{CR} (glucose disposal rate, normalized with BW and steady-state glucose concentration)

$$M_{CR} = \text{dl}/(\text{min} \cdot \text{kg})$$

Der Literatur nach bezeichnen M_{BW} -Parameter größer als 7,5mg/kg pro Minute ein insulinsensitives Stadium, wohingegen Werte kleiner 4,0 mg/kg pro Minute als insulinresistent gelten.

2. Probanden und Methoden

Die Befunde zwischen 4,0 und 7,5 mg/kg pro Minute werden als verminderte Glukosetoleranz bezeichnet (Hung et al. 2011).

2.4.2 Weitere Parameter der Insulinsensitivität

Zusätzlich wurde als sekundärer Endpunkt, neben den Bestimmung der Veränderungen der Lipide, aus der Nüchternglukose und dem Serum-C-Peptid sowie dem Serum-Insulin zum Zeitpunkt Minute 0 eine näherungsweise Bestimmung der Insulinsensitivität mittels der indirekten Indexparameter HOMA, QUICKI und 1/QUICKI berechnet. Diese beruhen auf mathematischen Näherungsberechnungen der Insulinsensitivität im Vergleich zu tatsächlichen HEGC-Messungen der Insulinsensitivität. Beim HOMA ist davon auszugehen, dass sich während der Nüchternperiode ein Gleichgewicht zwischen Glukoneogenese, Glukoseaufnahme der Gewebe und der Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse einstellt. Der Index beschreibt somit indirekt das Ausmaß der Insulinresistenz (Matthews et al. 1985).

Für die Berechnung des HOMA wird der Nüchterninsulinwert und der Nüchternblutglukosewert nach 12-stündigem Fasten, Abnahmezeitpunkt Minute 0 der HEGC-Messung, benötigt (Matthews et al. 1985). Beim QUICKI werden diese Werte logarithmisch verrechnet (Katz et al. 2000). Bei 1/QUICKI wird der Kehrwert des vorher genannten Parameters bestimmt (Sarafidis et al. 2007).

$$\text{HOMA} = [\text{Nüchterninsulin}(\mu\text{U/ml}) * \text{Nüchternblutzucker}(\text{mg/dl}) / 405]$$

$$\text{QUICKI} = [1 / (\log \text{Glukose}(\text{mg/dl}) + \log \text{Insulin}(\mu\text{U/ml}))]$$

$$1/\text{QUICKI} [\log \text{Glukose}(\text{mg/dl}) + \log \text{Insulin}(\mu\text{U/ml})]$$

Die Referenzwerte für diese Parameter der Insulinresistenz in der Normalbevölkerung sind HOMA $\geq 2,6$ und QUICKI $\leq 0,33$ (Ascaso et al. 2003, Hung et al. 2011).

2.5 Laborparameter

Bei den Laborwerten handelt es sich um Routinebefunde aus akkreditierten Verfahren des Instituts für klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar. Dies ist ein ringakkreditiertes Labor, was bedeutet, dass das Labor regelmäßig an Ringversuchen zur Qualitätssicherung teilnimmt. Zur Sicherheit der Probanden wurden bei Visite 1, 3 und 5 Blutabnahmen durchgeführt. Dabei wurden Blutbild, sowie Leber- (Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST)) und Nierenwerte (Kreatinin, Kalium, Natrium) bestimmt. Bei Visite 1 und 5 wurden zusätzlich die Urinwerte (spezifisches Gewicht, Leukozyten, Nitrit, pH-Wert, Eiweiß, Glukose, Ketonkörper, Urobilinogen, Bilirubin, Erythrozyten) mittels Urinstix beobachtet. Außerdem fand bei Visite 1 eine Kontrolle des HbA1c- und des TSH-Wertes statt, um so eine

2. Probanden und Methoden

bestehenden Diabetes mellitus oder eine Schilddrüsenfunktionsstörung auszuschließen. Als sekundärer Endpunkt wurden die Blutfette zum Zeitpunkt Visite 1 und Visite 5 verglichen.

Mittels EDTA-Monovetten® (Sarstedt, Deutschland) wurde Blut zur Bestimmung eines Blutbildes abgenommen. Dabei wurden folgende Werte bestimmt: Leukozyten optoelektronisch, Erythrozyten durch Impedanzmessung, Hämoglobin photometrisch, Hämatokrit rechnerisch/durch eine Hämatokrit-Zentrifuge, mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH) rechnerisch, mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV) rechnerisch, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) rechnerisch und Thrombozyten durch Impedanzmessung/optoelektronisch. Der HbA1c-Wert wurde im EDTA-Blut mittels Turbidimetrie bestimmt.

Mit Serum-Monovetten® (Sarstedt, Deutschland) wurde Blut zur photometrischen Bestimmung von Kreatinin, AP, Bilirubin, GGT, ALT, AST, Glukose, Gesamtcholesterin, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), Triglyzeride sowie Lipoprotein(a) (LP(a)) abgenommen. Die Serumkonzentrationen der jeweiligen Parameter wurden mittels Cobas® 8000-System der Firma Roche Diagnostics GmbH bestimmt. Des Weiteren wurde mit Serum-Monovetten® (Sarstedt, Deutschland) Blut für die Bestimmung des TSH-Wertes mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay sowie Natrium und Kalium mittels ISE-Einheit abgenommen.

Insulin und C-Peptid wurden im Serum mit einem LIASON® (Gerät) der Firma DiaSorin, Deutschland, mittels eines Chemolumineszenz-Immunoassays (CLIA) bestimmt.

2.6 Medikamentenspiegel

Zur Überprüfung der Einnahmetreue wurden die Medikamentenspiegel bestimmter Referenzmedikamente der einzelnen Gruppen bei den Visiten 3 und 5 etwa 12 Stunden nach Einnahme nach in dem jeweiligen Labor standardisierten Verfahren bestimmt. Die Bestimmungen der Gruppe I, Elvitegravir und Cobicistat wurden im Plasma mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (HPLC-MS) erhoben und im Medizinischen Labor Dr. Berg, Seestraße 13, 13353 Berlin bestimmt. Die Ergebnisse für Gruppe II, Lopinavir, und Gruppe III, Darunavir, wurden im Plasma durch das wissenschaftliche Labor der Infektiologie des Universitätsklinikums Würzburg, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Klinker erhoben.

2.7 Sicherheitsanalyse

Während des gesamten Studienzeitraums eines Probanden wurden unerwünschte Ereignisse (AE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) erfasst und deren Zusammenhang zur Prüfmedikation bewertet. Als AE wurden unerwünschte, nicht schwerwiegende Ereignisse dokumentiert, die ein nachteiliges medizinisches Vorkommnis darstellten, aber nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit der Studien-Behandlung standen. Als SAE wurden unerwünschte, schwerwiegende Ereignisse dokumentiert, die ein schweres nachteiliges medizinisches Vorkommnis darstellten, aber nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit der Studien-Behandlung standen. Anschließend erfolgte für jedes Vorkommnis eine Bewertung bezüglich eines kausalen Zusammenhanges zur Studienmedikation durch den Studienarzt. Im Falle eines SAEs erfolgte eine Zweitbewertung durch einen SAE-Zweitbewerter. Im Falle einer übereinstimmenden kausalen Zusammenhangsmeldung eines SAEs waren Vorgaben zur zeitkritischen Meldung eines unerwarteten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Suspected unexpected serious adverse reaction - SUSAR) nach Standard Operating Procedures (SOPs) des Prüfzentrums gemäß Vorgaben des AMG etabliert.

Im Rahmen der Zulassungsstudien wurden alle eingesetzten und zum Zeitpunkt der Studierendurchführung in Deutschland zur Therapie der HIV-Infektion bereits zugelassenen Prüfsubstanzen ausführlich auf ihre Arzneimittelsicherheit geprüft. Zudem befand sich ein Großteil der Prüfsubstanzen bereits im jahrelangen klinischen Einsatz, sodass das Sicherheitsprofil bereits gut charakterisiert war. Die Probanden wurden vom Studienarzt und mittels einer ausführlichen Patienteninformation über alle bekannten Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten informiert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Daten nicht aus der Einnahme von gesunden Patienten über einen kurzen Zeitraum, sondern von zum Teil schwer erkrankten HIV-infizierten Patienten über einen längeren Zeitraum resultieren. Daher wurde bei den Studienteilnehmern ein selteneres Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu in den Fachinformationen der Zulassung erwähnten Häufigkeiten erwartet. Neben der regelmäßigen Untersuchung verschiedener Laborparameter, wurden die Vitalparameter der Probanden mehrfach kontrolliert. Die Probanden wurden beim Screening sowie an Tag 0 (Visite 1), Tag 7 (Visite 3) und Tag 14 (Visite 5) klinisch untersucht.

2.8 Datenerfassung und Statistik

2.8.1 Datenerfassung und Monitoring

Alle Daten der Probanden wurden in jeweils einem Papier-basierten Case Report Form (CRF) dokumentiert und gesammelt (siehe Anhang). Diese wurden regelmäßig durch die betreuende Clinical Research Organisation (CRO, hier: MucResearch GmbH) monitoriert und die

2. Probanden und Methoden

Übereinstimmung zum Quelldatensatz stichprobenhaft gemäß den Vorgaben des Monitoring-Plans geprüft. Das Monitoring wurde zur Qualitätssicherung nach den Vorgaben des AMG/ICH GCP durchgeführt. Zur Vermeidung von Eingabefehlern wurden die Daten in zweifacher Ausführung in einer speziell für die Studie programmierten Datenbank eingegeben, auf Kongruenz geprüft, gespeichert und auf ihre Plausibilität geprüft. Im Falle von Auffälligkeiten fand eine manuelle Datenprüfung durch einen Monitor statt.

2.8.2 Statistik

Für die statistischen Berechnungen wurde mit Hilfe von Analysis of Variance (ANOVA) und dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Falls die Daten nicht normalverteilt waren, wurden nicht-parametrische Tests, wie der Wilcoxon signed-rank-Test, der Mann-Whitney-U-Test oder der Kruskal-Wallis-Test, verwendet. Im Falle eines nicht-parametrischen Tests sind die Daten als Median und IQR dargestellt. Bei normalverteilten Daten sind die Daten als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. Getestet wurde mit parametrischen Tests, wie dem Zweistichproben t-Test und dem paired t-Test.

Zum Vergleich der Baselinewerte über die drei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test für Gleichheit der Gruppen verwendet. Die Gruppen wurden jeweils untereinander paarweise mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Baselinecharakteristika sind hier trotz der nicht-parametrischen Tests mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Bei der Analysepopulation wurde zwischen der Sicherheitspopulation und der Per-Protokoll-Population unterschieden. Zur Auswertung der Baselinecharakteristika sind sowohl Daten der Sicherheitspopulation, das heißt alle randomisierten Probanden, und Daten der Per-Protokoll-Population dargestellt. Die Sicherheitspopulation, die sogenannte exponierte Intention-to-Treat-Population (ITT_e), beinhaltet alle in die Studie eingeschlossenen Probanden, welche randomisiert wurden und zumindest eine einzige Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Daten dieser Population wurden zur Darstellung der Baselinecharakteristika und der Auflistung der unerwünschten Ereignisse verwendet. Die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte erfolgte mit der Per-Protokoll-Population (PP). Die Per-Protokoll-Population beinhaltet alle Probanden, die in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll über den gesamten Studienzeitraum behandelt wurden und bei denen alle Parameter wie im Protokoll beschrieben gemessen wurden. Diese Population wurde für die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte und der Medikamentenspiegel herangezogen.

Um auf Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation hinsichtlich der Parameter der Insulinsensitivität zu testen, wurde der Test für normalverteilte Variablen, der Zweistichproben t-Test, verwendet. Dieser Test wurde angewendet, da die Werte

2. Probanden und Methoden

normalverteilt sind. Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurde die Normalverteilung einer Gruppe getestet. Die Ergebnisse der Parameter der IR und das Delta der IR sind mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Zusätzlich wurde mit einer Varianzanalyse, der ANOVA, auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen getestet. Um einen statistisch signifikanten Unterschied der IR innerhalb der Studienarme zu testen, wurde der paired t-Test, ein Test für verbundene Stichproben, herangezogen.

Um Unterschiede bezüglich der Glukose, des Insulins oder des C-Peptids im Serum innerhalb einer Gruppe zu detektieren, wurde der Wilcoxon signed-rank-Test verwendet. Die Gruppen wurden untereinander mittels des Kruskal-Wallis-Tests verglichen.

Die Ergebnisse von HOMA, QUICKI und 1/QUICKI sind als Median und IQR angegeben. Um einen statistisch signifikanten Unterschied der Baselinewerte für HOMA, QUICKI und 1/QUICKI in den Studienarmen festzustellen, wurde der Kruskal-Wallis-Test für Gleichheit der 3 Gruppen, und paarweise der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Da HOMA, QUICKI und 1/QUICKI als Median und Interquartile Range (IQR) angegeben sind, wurde für den Vergleich dieser Parameter vor und nach der 14-tägigen Einnahme der Studienmedikation der Wilcoxon signed-rank-Test für abhängige Stichproben herangezogen.

Die Lipidwerte sind als Median und IQR dargestellt. Um auf signifikante Unterschiede vor Beginn und nach Ende der Prüfmedikation zu testen, wurde auch hier der Wilcoxon signed-rank-Test verwendet.

Allen Ergebnissen liegt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zugrunde.

Mit der Durchführung der statistischen Analyse wurde die Clinical Research Organisation (CRO) MucResearch GmbH unter Berücksichtigung der AMG-Vorgaben beauftragt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In der Zeit ab Beginn der Rekrutierung im Juli 2014 bis Ende Oktober 2014 wurden 38 freiwillige potentielle Probanden gescreent. Davon wurden 31 Probanden in die Studie eingeschlossen. Ein Proband verließ frühzeitig vor der Randomisierung die Studie, indem er die Einverständniserklärung widerrief. Alle anderen 30 Probanden wurden in die Auswertung der ITTe aufgenommen (Sicherheitsstudienpopulation). Zwei Probanden wurden, einmal aufgrund technischer Schwierigkeiten mit einem defekten Insulinperfusor (Infusionspumpe) und einmal aufgrund nachträglichen Erkennens der Verletzung der Einschlusskriterien durch die Feststellung einer klinisch relevanten und laborchemisch manifesten Hypothyreose, im Nachhinein von der Studie ausgeschlossen (Abbildung 3.1). Die PP-Studienpopulation beinhaltet somit 28 Probanden. Die Basischarakteristika, die Laborparameter, sowie die Nebenwirkungen der Therapie sind anhand der Sicherheitsstudienpopulation (und teilweise zusätzlich der PP-Studienpopulation) dargestellt. Zur Auswertung der Studie wurde die PP-Studienpopulation verwendet.

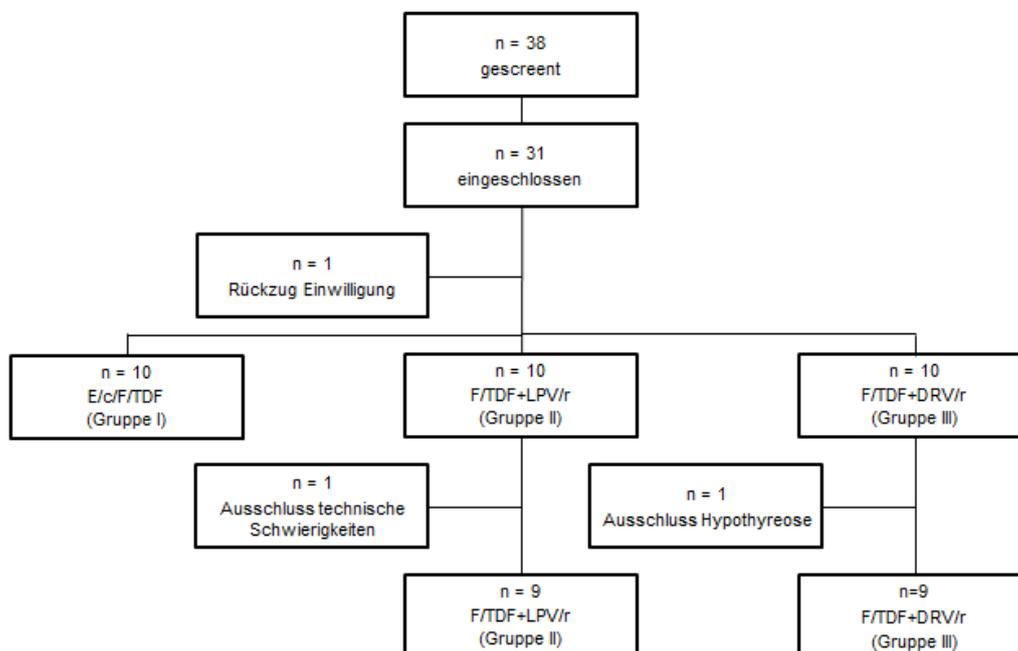


Abbildung 3.1: Rekrutierung und Gruppenverteilung

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).
Ausschluss je eines Probanden aus Gruppe II und III.

3. Ergebnisse

Die eingeschlossenen Probanden waren normalgewichtige, nicht rauchende, gesunde, junge Männer. Tabelle 3.1 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Charakteristika der Sicherheitsstudienpopulation.

Tabelle 3.1: Ausgewählte Basischarakteristika der Sicherheitsstudienpopulation

	I: E/c/F/TDF	II: F/TDF+LPV/r	III: F/TDF+DRV/r
	n=10	n=10	n=10
	Mittelwert±SD	Mittelwert±SD	Mittelwert±SD
Alter (Jahre)	26.3±4.8	27.3±4.5	26.9±2.4
Körpergewicht (kg)	75.3±4.8	70.4±7.9	72.3±7.1
Körpergröße (cm)	183.5±4.2	179.1±5.4	180.2±5.2
BMI (kg/m ²)	22.4±1.1	21.9±2.1	22.2±1.4

Basischarakteristika der Sicherheitsstudienpopulation dargestellt als Mittelwert±Standardabweichung (SD).

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

BMI (Body-Mass-Index).

Bei den Basischarakteristika der PP-Studienpopulation wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Getestet wurde mittels des Kruskal-Wallis-Tests über drei Gruppen. Die p-Werte sind in Tabelle 3.2 angegeben. Auch beim Mann-Whitney-U-Test zwischen den einzelnen Gruppen zeigte sich nur für die Temperatur zur Baseline ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe I und II (p=0,0486). Beim Vergleich aller anderen Baseline-Werte wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied gefunden.

Tabelle 3.2: Basischarakteristika der Per-Protokoll-Population an Visite 1

	I: E/c/F/TDF	II: F/TDF+LPV/r	III: F/TDF+DRV/r	Total	p-Wert*
	n=10	n=9	n=9	n=28	
	Mittelwert±SD	Mittelwert±SD	Mittelwert±SD	Mittelwert±SD	
Alter (Jahre)	26.3±4.8	27.3±4.8	27.2±2.3	26.9±4.0	0.5663
Körpergewicht (kg)	75.3±4.8	70.2±8.3	72.3±7.6	72.7±7.1	0.4549
Körpergröße (cm)	183.5±4.2	178.9±5.7	180±5.5	180.9±5.3	0.1866
BMI (kg/m ²)	22.4±1.1	21.9±2.2	22.3±1.5	22.2±1.5	0.9276
Blutzucker (mg/dl)**	89.7±5.0	90.3±5.2	88.8±6.3	89.6±5.3	0.8637
Vitalparameter					
Atemfrequenz (/min)	14±10	13.3±1.0	13.8±0.7	13.7±0.7	0.4577
Blutdruck diastolisch (mmHg)	71.5±10.2	67.9±8.0	71.9±10.1	70.5±9.3	0.7000
Blutdruck systolisch (mmHg)	135.8±11	130.0±13.7	126.8±10.6	131.0±12.0	0.2453
Puls (/min)	65.5±6.5	61.4±6.3	67.0±7.7	64.7±7.0	0.3354
Temperatur (°C)	36.3±0.3	36.6±0.3	36.5±0.3	36.5±0.3	0.1327
Hämatologie					

3. Ergebnisse

Leukozyten (G/l)	6.1±1.1	5.4±0.7	5.7±1.2	5.8±1.0	0.3908
Erythrozyten (T/l)	5.0±0.3	4.9±0.2	4.9±0.3	4.9±0.3	0.8071
Hämoglobin (g/dl)	15.1±1.1	14.9±0.6	14.6±0.6	14.9±0.8	0.4381
Hämatokrit (%)	42.8±2.6	42.6±1.8	41.8±1.7	42.4±2.1	0.4007
MCH (pg)	30.3±0.9	30.6±1.0	29.9±0.9	30.3±1.0	0.4176
MCV (fl)	85.9±1.5	86.9±3.0	85.3±2.7	86.0±2.5	0.4862
MCHC (g/dl)	35.1±0.8	35.1±0.8	35.0±0.4	35.1±0.7	0.8331
Thrombozyten (G/l)	214.0±44.1	195.7±35.5	210.9±30.6	207.1±36.9	0.3567
Klinische Chemie					
Natrium (mmol/l)	141.7±1.3	141.7±1.4	142.2±2.0	141.9±1.5	0.5810
Kalium (mmol/l)	4.0±0.2	3.9±0.2	4.0±0.3	4.0±0.2	0.6732
Kreatinin (mg/dl)	1.0±0.1	1.1±0.2	1.1±0.2	1.1±0.2	0.7982
Alkalische Phosphatase (U/l)	54.3±6.2	56.8±13.2	51.4±13.7	54.2±11.2	0.4894
Bilirubin (mg/dl)	1.0±0.3	1.0±0.5	0.8±0.4	1.0±0.4	0.4409
GGT (U/l)	22.1±17.3	22.2±11.2	20.9±4.8	21.8±12.0	0.6314
ALT (U/l)	22.8±9.1	23.7±10.0	23.0±7.4	23.1±8.6	0.8992
AST (U/l)	28.9±13.4	28.4±7.1	27.0±9.8	28.1±10.2	0.5301
Glukose (mg/dl)***	82.0±5.1	82.3±6.7	83.3±6.0	82.5±5.8	0.8977
Gesamtcholesterin (mg/dl)	165.9±44.2	165.8±23.0	175.3±32.3	168.9±33.7	0.8934
Triglyzeride (mg/dl)	83.2±52.7	68.9±22.5	78.1±24.1	77.0±35.9	0.6652
LDL-Cholesterin (mg/dl)	104.1±40.0	97.0±20.6	111.0±37.3	104.0±33.2	0.8251
HDL-Cholesterin (mg/dl)	58.1±14.3	68.2±6.9	59.7±10.4	61.9±11.6	0.1008
LP(a) (mg/dl)	25.6±30.2	48.5±57.7	35.3±73.2	36.1±54.5	0.5552
TSH (µIU/ml)	2.9±1.2	2.4±0.9	2.7±1.2	2.7±1.1	0.6087
	n=10	n=9	n=8	n=27	
HbA1c (%)	5.1±0.2	5.0±0.2	5.1±0.2	5.0±0.2	0.5436

Basischarakteristika der Per-Protokoll-Population dargestellt als Mittelwert ±Standardabweichung (SD), p-Werte zur Prüfung eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen berechnet mittels *Kruskal-Wallis-Test über die drei Gruppen, **Glukose Point Of Care (POC), ***Glukose laborchemisch.

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

BMI (Body-Mass-Index), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin), MCV (Mean Corpuscular Volume), MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration), GGT (Gamma-Glutamyltransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase), AST (Aspartat-Aminotransferase), LDL (Low Density Lipoprotein), HDL (High Density Lipoprotein), Lipoprotein(a) (LP(a)), TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon).

Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung im Mittel 26.9±4.0 Jahre (Mittelwert±SD) alt. Es zeigte sich in Bezug auf das Alter kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (in Jahren: I vs. II vs. III: 26.3±4.8 vs. 27.3±4.8 vs. 27.2±2.3). Es fand sich auch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Körpergewichts (kg) (I vs. II vs. III: 75.3±4.8 vs. 70.2±8.3 vs. 72.3±7.6), der Körpergröße (cm) (I vs. II vs. III: 183.5±4.2 vs. 178.9±5.7 vs. 180.0±5.5) oder des BMIs (kg/m²) (I vs. II vs. III: 22.4±1.1 vs. 21.9±2.2 vs. 22.3±1.5). Der BMI

3. Ergebnisse

erstreckte sich von 18.1 bis 24.9 kg/m². Der Mittelwert lag mit 22.2±1.5 kg/m² ebenfalls im normalgewichtigen Bereich. Der mittels RapidPoint® 400/405 bestimmte Nüchternblutglukosewert lag im Mittel bei 89.6±5.3 mg/dl.

Die Vitalparameter unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Atemfrequenz lag im Mittel bei 13.7±0.7 pro Minute, der Blutdruck systolisch bei 131±12 mmHg und diastolisch bei 70.5±9.3 mmHg. Der Puls war im Mittel bei 64.7±7 pro Minute und die Temperatur bei 36.5±0.3 °C.

3.1.1 Laborparameter zur Baseline

Die Laborparameter der Probanden in allen Gruppen lagen im Normbereich.¹ In der Hämatologie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Leukozyten betragen im Mittel 5.8±1.0 G/l, Erythrozyten 4.9±0.3 T/l, Hämoglobin 14.9±0.8 g/dl, Hämatokrit 42.4±2.1 %, MCH 30.3±1.0 pg, MCV 86.0±2.5 fl, MCHC 35.1±0.7 g/dl und Thrombozyten 207.1±36.9 G/l.

Auch in den weiteren erhobenen Laborparametern fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Natrium lag im Mittel bei 141.9±1.5 mmol/l. Kalium bei 4.0±0.2 mmol/l, Kreatinin bei 1.1±0.2 mg/dl, Alkalische Phosphatase bei 54.2±11.2 U/l, Bilirubin gesamt bei 1.0±0.4 mg/dl, GGT bei 21.8±12.0 U/l, ALT bei 23.1±8.6 U/l und AST bei 28.1±10.2 U/l. Die laborchemisch bestimmte Glukose lag im Mittel bei 82.5±5.8 mg/dl. Gesamtcholesterin betrug im Mittel 168.9±33.7 mg/dl, Triglyzeride 77.0±35.0 mg/dl, LDL-Cholesterin 104.0±33.2 mg/dl, HDL-Cholesterin 61.9±11.6 mg/dl, Lipoprotein (a) 36.1±54.5 mg/dl und TSH 2.7±1.1 µIU/ml. In Gruppe III wurde bei einem Probanden HbA1c aufgrund präanalytischer Schwierigkeiten nicht bestimmt. Daher waren in dieser Gruppe (Per-Protokoll-Population) nur n=8 Daten auswertbar. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des HbA1c-Wertes. Der HbA1c-Wert lag im Mittel bei 5.0±0.2 %.

3.1.2 Laborparameter während der gesamten Studie der Sicherheitspopulation

In der Tabelle 3.3 sind die Laborparameter der Sicherheitspopulation an Tag 0 (Visite 1), Tag 7±2 (Visite 3) und an Tag 14 (Visite 5) dargestellt. Wie im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, wurde bei einem Probanden aus der Gruppe III aufgrund präanalytischer Schwierigkeiten das

¹ Normalwerte der in der Tabelle dargestellten Laborwerte: Leukozyten 4.0 - 9.0 G/l, Erythrozyten 4.5 - 6.0 T/l, Hämoglobin 14 - 18 g/dl, Hämatokrit 40 - 48 %, MCH 27 - 32 pg, MCV 82 - 92 fl, MCHC 32 - 36 g/dl, Thrombozyten 150 - 450 G/l, Natrium 135 - 145 mmol/l, Kalium 3.5 - 5.0 mmol/l, Kreatinin 0.7 - 1.3 mg/dl, Alkalische Phosphatase 40 - 129 U/l, Bilirubin < 1.2 mg/dl, GGT < 66 U/l, ALT 10 - 50 U/l, AST 10 - 50 U/l, Glukose 70 - 110 mg/dl, Gesamtcholesterin 140 - 240 mg/dl, Triglyzeride 70 - 200 mg/dl, LDL 90 - 190 mg/dl, HDL > 35 mg/dl, LP(a) < 30 mg/dl, TSH 0.4 - 3.8 µIU/ml, HbA1c 4.8 - 5.9 %

3. Ergebnisse

HbA1c nicht bestimmt. Daher waren bei der Auswertung der Sicherheitspopulation in dieser Gruppe bezüglich des HbA1c-Wertes nur n=9 Daten auswertbar.

Tabelle 3.3: Laborparameter der Sicherheitsstudienpopulation bei Visite 1, 3 und 5²

	I: E/c/F/TDF			II: F/TDF+LPV/r			III: F/TDF+DRV/r		
	n=10			n=10			n=10		
	Mittelwert±SD			Mittelwert±SD			Mittelwert±SD		
	Visite 1	Visite 3	Visite 5	Visite 1	Visite 3	Visite 5	Visite 1	Visite 3	Visite 5
Hämatologie									
Leukozyten (G/l)	6.1±1.1	5.6±1.4	5.7±0.9	5.6±0.9	5.0±1.4	5.3±1.2	6.1±1.6	4.7±0.7	5.4±1.2
Erythrozyten (T/l)	5.0±0.3	5.0±0.2	5.0±0.3	4.9±0.2	5.0±0.3	4.8±0.2	4.9±0.2	5.1±0.2	4.9±0.3
Hämoglobin (g/dl)	15.1±1.1	15.3±0.9	15.0±0.8	14.9±0.6	15.2±0.6	14.5±0.6	14.7±0.6	14.9±0.7	14.5±0.8
Hämatokrit (%)	42.8±2.6	43.3±2.1	42.7±1.9	42.5±1.8	43.4±1.7	41.5±1.5	41.9±1.7	42.8±1.9	41.5±2.5
Thrombozyten (G/l)	214.0 ±44.1	221.0 ±53.7	231.5 ±54.1	207.7 ±50.7	202.7 ±46.4	210.4 ±38.6	211.3 ±28.8	210.9 ±31.8	222.2 ±32.3
Klinische Chemie									
Kreatinin (mg/dl)	1.0±0.1	1.1±0.1	1.2±0.2	1.1±0.2	1.2±0.2	1.1±0.2	1.1±0.2	1.1±0.1	1.1±0.2
AP (U/l)	54.3±6.2		59.5 ±11.6	58.7 ±13.8		63.8 ±20.4	53.±14.0		52.9 ±10.7
Bilirubin (mg/dl)	1.0±0.3		0.5±0.1	0.9±0.5		1.1±0.4	0.9±0.5		0.6±0.2
GGT (U/l)	22.1 ±17.3	23.2 ±21.0	23.4 ±17.0	21.2 ±11.0	22.2 ±11.9	23.6 ±13.5	20.8±4.6	20.0 ±4.3	19.8±4.1
ALT (U/l)	22.8±9.1	24.3 ±10.0	20.3±6.9	23.3±9.5	26.6 ±11.9	24.6±8.8	23.1±7.0	19.6 ±3.6	19.0±4.4
AST (U/l)	28.9 ±13.4		24.6±4.3	27.4±7.4		37.2 ±30.3	27.0±9.2		26.9±6.6
LP(a) (mg/dl)	25.6 ±30.2			44.4 ±56.0			32.5±69.6		
TSH (µIU/ml)	2.9±1.2			2.6±1.1			3.8±3.7		
	n=10			n=10			n=9		
HbA1c (%)	5.1±0.2			5.0±0.2			5.1±0.3		

Basischarakteristika der Sicherheitspopulation an Visite 1, 3 und 5 dargestellt als Mittelwert±Standardabweichung (SD).

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

AP (Alkalische Phosphatase), GGT (Gamma-Glutamyltransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase), AST (Aspartat-Aminotransferase), Lipoprotein(a) (LP(a)), TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon).

² Normwerte siehe 3.1.1 Laborparameter zur Baseline

3. Ergebnisse

3.2 Medikamenteneinnahmetreue (Adhärenz der Probanden zur Studienmedikation)

Die Prüfmedikation wurde von allen Probanden nach anamnestischen Angaben regelmäßig eingenommen. Dies wurde durch Tablettenzählen bei den Visiten 1, 3 und 5, Befragung der Einnahmetreue, der sogenannten selbst-berichteten Adhärenz, und die Bestimmung des Medikamentenspiegels bei Visite 3 und Visite 5 geprüft. Zur pharmakologischen Referenzprüfung des Spiegels eines Prüfmedikaments wurden in Gruppe I Elvitegravir und Cobicistat, in Gruppe II Lopinavir und in Gruppe III Darunavir im Plasma untersucht (Tabelle 3.4). In Gruppe I wurde bei einem Probanden an Tag 14 der Medikamentenspiegel aufgrund präanalytischer Schwierigkeiten nicht bestimmt.

Tabelle 3.4: Medikamentenspiegelkonzentration der Per-Protokoll-Population bei Visite 3 und 5

	Elvitegravir-Konzentration im Plasma in ng/ml		Cobicistat-Konzentration im Plasma in ng/ml		Lopinavir-Konzentration im Plasma in ng/ml		Darunavir-Konzentration im Plasma in ng/ml	
	Visite 3	Visite 5	Visite 3	Visite 5	Visite 3	Visite 5	Visite 3	Visite 5
	n=10	n=9	n=10	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9
Mittelwert	1903	1.982	524	569	11549	13204	3292	3574
SD	501	672	323	370	2808	3.209	639	1.509
Min	815	1290	62	143	8579	9641	2312	1490
Max	2450	3530	1040	1350	16595	19069	4398	5952
Q ₁ (p25)	1620	1530	275	329	9463	10651	3035	2503
Q ₃ (p75)	2350	2130	730	720	13584	15324	3697	4786
Median	2010	2010	468	486	10735	13086	3238	3406

Medikamentenspiegelkonzentration der Per-Protokoll-Population an Visite 3 und 5 dargestellt als Mittelwert±Standardabweichung (SD), Minimum (min), Maximum (max), Quartil 1 (Q1), Quartil 3 (Q3) und Median.

Die Medikamentenspiegelkonzentrationen im Plasma befanden sich für Elvitegravir im Mittel bei 1903±501 ng/ml an Visite 3 und 1982±672 ng/ml an Visite 5, für Cobicistat bei 524±323 ng/ml an Visite 3 und 569±370 ng/ml an Visite 5, für Lopinavir bei 11549±2808 ng/ml an Visite 3 und 13204±3209 ng/ml an Visite 5 und für Darunavir bei 3292±639 ng/ml an Visite 3 und 3574±1509 ng/ml an Visite 5.

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 3.2 bis Abbildung 3.5) zeigen die Medikamentenspiegel in ng/ml in Box-Plot-Darstellung.

3. Ergebnisse

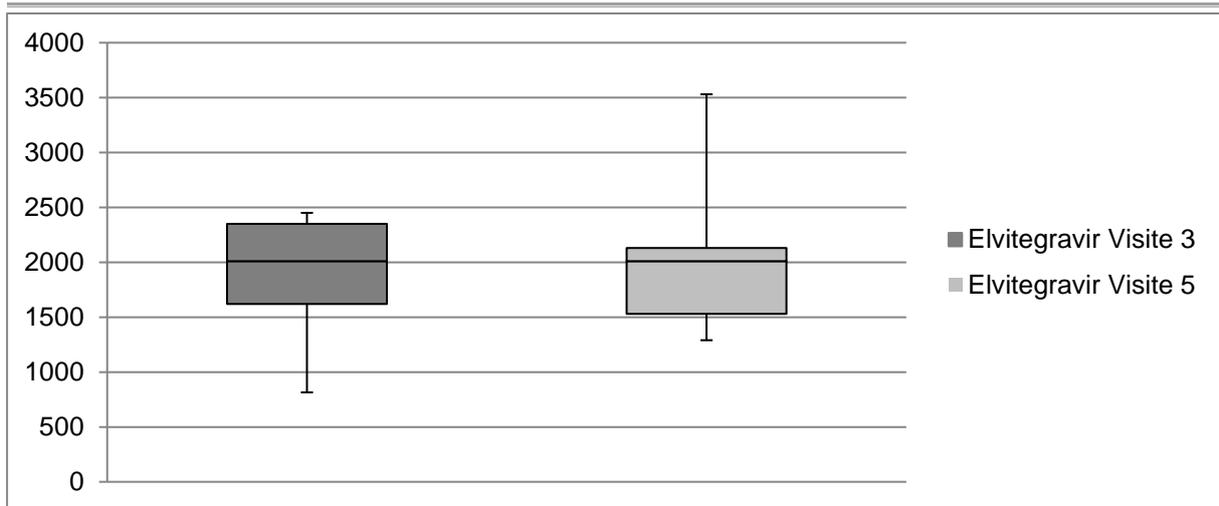


Abbildung 3.2: Elvitegravir-Konzentration im Plasma in ng/ml bei Visite 3 und Visite 5

Dargestellt als Box-Plot mit Median, Interquartile Range (IQR), Maximum und Minimum.

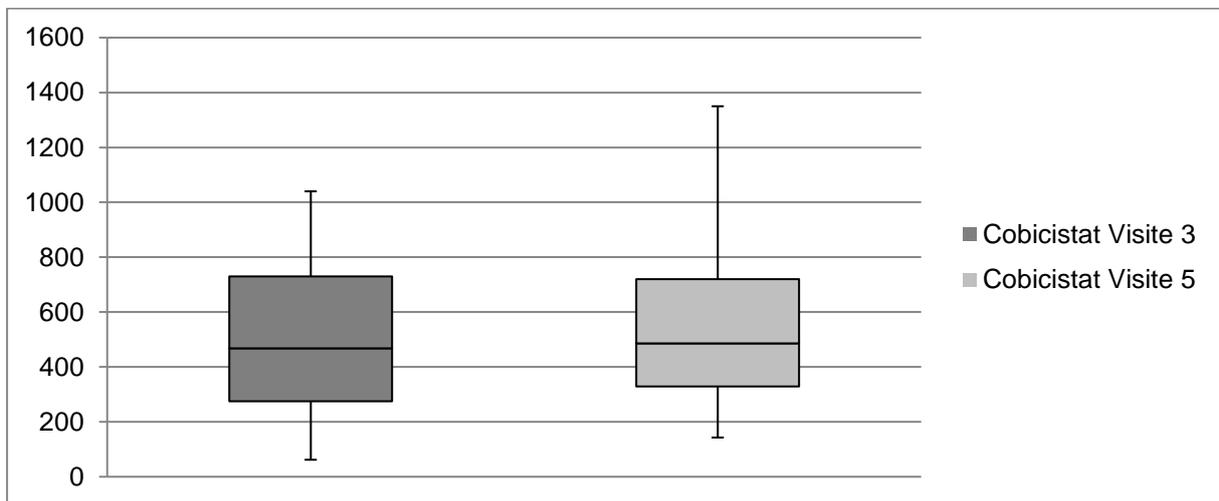


Abbildung 3.3: Cobicistat-Konzentration im Plasma in ng/ml bei Visite 3 und Visite 5

Dargestellt als Box-Plot mit Median, Interquartile Range (IQR), Maximum und Minimum.

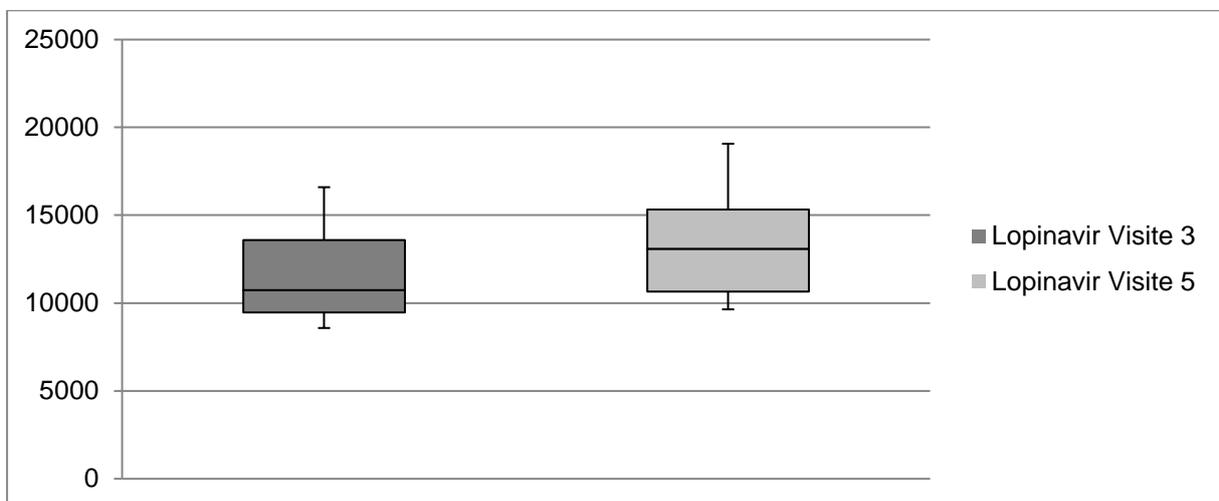


Abbildung 3.4: Lopinavir-Konzentration im Plasma in ng/ml bei Visite 3 und Visite 5

Dargestellt als Box-Plot mit Median, Interquartile Range (IQR), Maximum und Minimum.

3. Ergebnisse

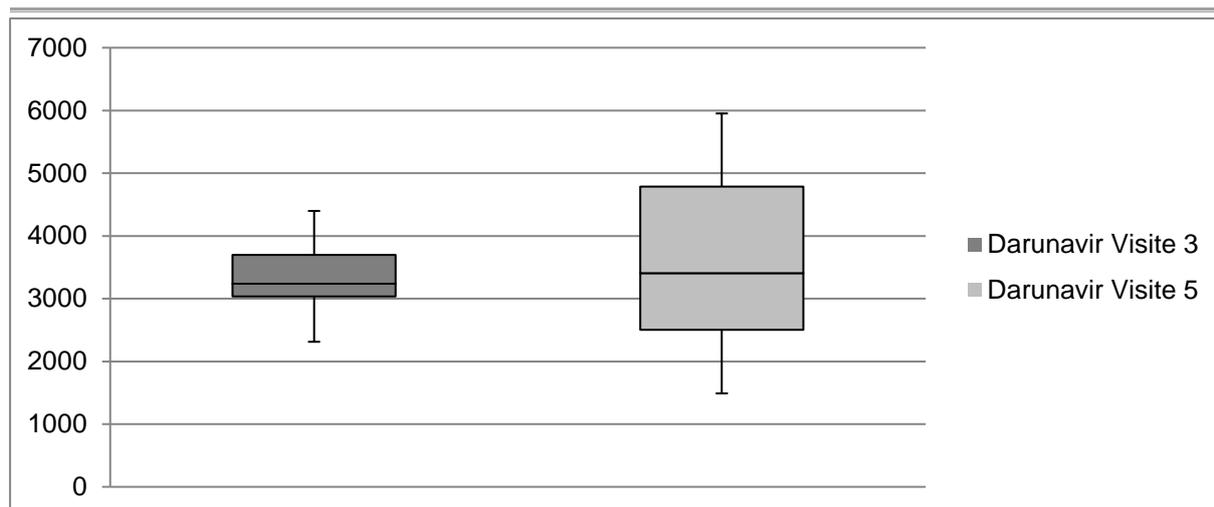


Abbildung 3.5: Darunavir-Konzentration im Plasma in ng/ml bei Visite 3 und Visite 5

Dargestellt als Box-Plot mit Median, Interquartile Range (IQR), Maximum und Minimum.

3.3 Primärer Endpunkt (Veränderungen der Insulinsensitivität durch die Prüfmedikation)

3.3.1 Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation

Zunächst konnte gezeigt werden, dass sich die Parameter der Insulinsensitivität M_{BW} , $M_{BW/I}$ und M_{CR} vor der Behandlung (Visite 1) zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschieden (Tabelle 3.5). Dies wurde mittels des Tests für normalverteilte Variablen, dem Zweistichproben t-Test und der Varianzanalyse, der ANOVA, geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Mittelwert von M_{BW} (I vs. II vs. III: $11,2 \pm 3,2$ (Mittelwert \pm SD); $n=10$ vs. $12,5 \pm 3,3$; $n=9$ vs. $11,6 \pm 2,5$; $n=9$), $M_{BW/I}$ (I vs. II vs. III: $0,09 \pm 0,03$; $n=10$ vs. $0,10 \pm 0,02$; $n=9$ vs. $0,09 \pm 0,02$; $n=9$), oder M_{CR} (I vs. II vs. III: $0,12 \pm 0,03$; $n=10$ vs. $0,14 \pm 0,04$; $n=9$ vs. $0,13 \pm 0,03$; $n=9$).

Tabelle 3.5: Parameter der Insulinsensitivität zur Baseline

	M_{BW} [mg Glukose/(min*kg)]				
	Mittelwert \pm SD	p-Wert*	p-Wert**	p-Wert**	p-Wert**
I: E/c/F/TDF (n=10)	11,2 \pm 3,2	0.6326	0.5136	0.3869	0.7704
II: F/TDF+LPV/r (n=9)	12,5 \pm 3,3				
III: F/TDF+DRV/r (n=9)	11,6 \pm 2,5				
	$M_{BW/I}$ [mg Glukose/(min*kg* μ U)]				
	Mittelwert \pm SD	p-Wert*	p-Wert**	p-Wert**	p-Wert**
I: E/c/F/TDF (n=10)	0,09 \pm 0,03	0.7812	0.4888	0.6345	0.8338
II: F/TDF+LPV/r (n=9)	0,10 \pm 0,02				
III: F/TDF+DRV/r (n=9)	0,09 \pm 0,02				
	M_{CR} [dl/(min*kg)]				
	Mittelwert \pm SD	p-Wert*	p-Wert**	p-Wert**	p-Wert**
I: E/c/F/TDF (n=10)	0,12 \pm 0,03	0.6082	0.4770	0.3762	0.7869
II: F/TDF+LPV/r (n=9)	0,14 \pm 0,04				

3. Ergebnisse

III: F/TDF+DRV/r (n=9)	0,13±0,03			
------------------------	-----------	--	--	--

Parameter der Insulinsensitivität zur Baseline dargestellt als Mittelwert±Standardabweichung (SD), p-Werte zur Prüfung der Gleichheit der Gruppen vor der Einnahme der Studienmedikation berechnet mittels *Varianzanalyse (ANOVA) und **Zweistichproben t-Test.

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

M_{BW} (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf das Körpergewicht), $M_{BW/I}$ (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Insulinkonzentration), M_{CR} (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Glukosekonzentration).

3.3.2 Veränderungen der Parameter der Insulinsensitivität innerhalb einer Gruppe

Im weiteren Verlauf sind die Veränderungen der Parameter der Insulinsensitivität innerhalb der einzelnen Gruppen dargestellt. Tabelle 3.6 zeigt, dass sich die Parameter vor allem in Gruppe II (Delta M_{BW} [mg Glukose/(min*kg)] -3.35±4.02 (Mittelwert±SD)) von Visite 1 zu Visite 5 veränderten. Es stellen sich deutliche interindividuelle Schwankungen der Parameter der Insulinsensitivität dar.

Tabelle 3.6: Delta der Parameter der Insulinsensitivität von Visite 1 zu Visite 5

	I: E/c/F/TDF	II: F/TDF+LPV/r	III: F/TDF+DRV/r
	n=10	n=9	n=9
	Mittelwert±SD	Mittelwert±SD	Mittelwert±SD
M_{BW} [mg Glukose/(min*kg)]	0.08±3.09	-3.35±4.02	-0.29±2.93
$M_{BW/I}$ [mg Glukose/(min*kg*µU)]	0.00±0.03	-0.03±0.03	-0.00±0.02
M_{CR} [dl/(min*kg)]	-0.00±0.03	-0.04±0.04	-0.00±0.03

Delta der Parameter der Insulinsensitivität von Visite 1 zu Visite 5 dargestellt als Mittelwert±Standardabweichung (SD).

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

M_{BW} (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf das Körpergewicht), $M_{BW/I}$ (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Insulinkonzentration), M_{CR} (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Glukosekonzentration).

Tabelle 3.7 gibt eine Übersicht über die Veränderungen der Parameter der Insulinsensitivität in den einzelnen Gruppen in Perzentilen. Die größten Veränderungen zeigten sich in Gruppe II, diese waren vor allem negativ. Ein negatives Delta, und somit eine Verminderung der Parameter der Insulinsensitivität, bezeichnet eine Abnahme der Insulinsensitivität. Es war ein negatives Delta bis einschließlich zur 75% Perzentile erkennbar. Auf der 50%-Perzentile (dem Median) zeigten sich in Gruppe II für M_{BW} , $M_{BW/I}$ und M_{CR} die negativsten Werte im Vergleich zu Gruppe I und III.

3. Ergebnisse

Tabelle 3.7: Veränderungen der Parameter der Insulinsensitivität innerhalb der Gruppen in Perzentilen von Visite 1 zu Visite 5

	M_{BW} [mg Glukose/(min*kg)]			$M_{BW/I}$ [mg Glukose/(min*kg* μ U)]			M_{CR} [dl/(min*kg)]		
	I: E/c/F/TDF	II: F/TDF +LPV/r	III: F/TDF +DRV/r	I: E/c/F/TDF	II: F/TDF +LPV/r	III: F/TDF +DRV/r	I: E/c/F/TDF	II: F/TDF +LPV/r	III: F/TDF +DRV/r
	n=10	n=9	n=9	n=10	n=9	n=9	n=10	n=9	n=9
1%	-4.35	-10.74	-3.78	-0.05	-0.08	-0.04	-0.05	-0.12	-0.04
5%	-4.35	-10.74	-3.78	-0.05	-0.08	-0.04	-0.05	-0.12	-0.04
10%	-3.57	-10.74	-3.78	-0.04	-0.08	-0.04	-0.04	-0.12	-0.04
25%	-1.94	-4.33	-2.15	-0.03	-0.04	-0.01	-0.02	-0.05	-0.02
50%	-0.37	-4.32	-0.39	0.00	-0.02	0.00	0.00	-0.04	-0.01
75%	0.78	-1.06	0.94	0.02	-0.01	0.01	0.01	-0.01	0.01
90%	5.11	4.26	5.29	0.05	0.03	0.04	0.06	0.05	0.05
95%	5.81	4.26	5.29	0.06	0.03	0.04	0.06	0.05	0.05
99%	5.81	4.26	5.29	0.06	0.03	0.04	0.06	0.05	0.05

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

M_{BW} (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf das Körpergewicht), $M_{BW/I}$ (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Insulinkonzentration), M_{CR} (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Glukosekonzentration).

3.3.3 Veränderungen der Parameter der Insulinsensitivität von Visite 1 zu Visite 5

Im Folgenden werden die Veränderungen der Parameter der Insulinsensitivität M_{BW} , $M_{BW/I}$ und M_{CR} nach 14-tägiger Einnahme der Studienmedikation beschrieben. Mit dem Shapiro-Wilk-Test konnte gezeigt werden, dass die Werte der Veränderungen in den einzelnen Gruppen normalverteilt waren (Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: p-Werte des Shapiro-Wilk-Tests; Test auf Normalverteilung der Veränderungen von Visite 1 zu Visite 5

	I: E/c/F/TDF	II: F/TDF+LPV/r	III: F/TDF+DRV/r
	n=10	n=9	n=9
	p-Wert	p-Wert	p-Wert
M_{BW} [mg Glukose/(min*kg)]	0.5588	0.2850	0.5220
$M_{BW/I}$ [mg Glukose/(min*kg* μ U)]	0.9904	0.8537	0.3594
M_{CR} [dl/(min*kg)]	0.5846	0.4738	0.3978

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

M_{BW} (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf das Körpergewicht), $M_{BW/I}$ (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Insulinkonzentration), M_{CR} (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Glukosekonzentration).

3. Ergebnisse

Um einen signifikanten Unterschied der Veränderung der Insulinsensitivitätsparameter zu berechnen, wurde der parametrische zweiseitige paired t-Test verwendet. Signifikante p-Werte sind in der Tabelle 3.9 grau hinterlegt. Tabelle 3.9 verdeutlicht, dass sich in Gruppe I: E/c/F/TDF weder für M_{BW} (Tag 0 vs. Tag 14: 11.2 ± 3.2 (Mittelwert \pm SD) vs. 11.2 ± 2.5 ; $p=n.s.$), noch für $M_{BW/I}$ (0.09 ± 0.03 vs. 0.09 ± 0.03 ; $p=n.s.$), noch für M_{CR} (0.12 ± 0.03 vs. 0.12 ± 0.03 ; $p=n.s.$) ein signifikanter Unterschied bezüglich der Veränderung der Insulinsensitivität zwischen der Baseline (Visite 1) und dem Studienende (Visite 5) zeigte. Auch in Gruppe III: F/TDF +DRV/r konnte weder für M_{BW} (Tag 0 vs. Tag 14: 11.6 ± 2.5 vs. 11.3 ± 2.4 ; $p=n.s.$), noch für $M_{BW/I}$ (0.09 ± 0.02 vs. 0.09 ± 0.01 ; $p=n.s.$), noch für M_{CR} (0.13 ± 0.03 vs. 0.13 ± 0.03 ; $p=n.s.$) ein signifikanter Unterschied gefunden werden. Tabelle 3.9 verdeutlicht, dass F/TDF+LPV/r in Gruppe II signifikant die Parameter der Insulinsensitivität nach 14 Tagen Behandlung mit der Prüfmedikation beeinflusst hat. Es konnte ein signifikanter Unterschied für M_{BW} (Tag 0 vs. Tag 14: 12.5 ± 3.3 vs. 9.2 ± 1.8 ; $p=0,037$), für $M_{BW/I}$ (0.10 ± 0.02 vs. 0.07 ± 0.02 ; $p=n.s.$) und für M_{CR} (0.14 ± 0.04 vs. 0.10 ± 0.02 ; $p=n.s.$) gezeigt werden.

Tabelle 3.9: Parameter der Insulinsensitivität vor und 2 Wochen nach der Einnahme der Studienmedikation

	I: E/c/F/TDF			II: F/TDF+LPV/r			III: F/TDF+DRV/r		
	n=10			n=9			n=9		
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p-Wert*	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p-Wert*	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p-Wert*
	Visite 1	Visite 5		Visite 1	Visite 5		Visite 1	Visite 5	
M_{BW} [mg Glukose/ (min*kg)]	11.2 \pm 3.2	11.3 \pm 2.5	0.9396	12.5 \pm 3.3	9.2 \pm 1.8	0.037	11.6 \pm 2.5	11.3 \pm 2.4	0.7712
$M_{BW/I}$ [mg Glukose/ (min*kg*μU)]	0.09 \pm 0.03	0.09 \pm 0.03	0.8424	0.10 \pm 0.02	0.07 \pm 0.02	0.0336	0.09 \pm 0.02	0.09 \pm 0.01	0.7792
M_{CR} [dl/(min*kg)]	0.12 \pm 0.03	0.12 \pm 0.03	0.9921	0.14 \pm 0.04	0.10 \pm 0.02	0.0392	0.13 \pm 0.03	0.13 \pm 0.03	0.7694

P-Werte zur Prüfung eines signifikanten Unterschiedes der Veränderung der Insulinsensitivitätsparameter berechnet mittels *zweiseitigen paired t-Test.

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

M_{BW} (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf das Körpergewicht), $M_{BW/I}$ (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Insulinkonzentration), M_{CR} (Mittlere Glukoseflussrate bezogen auf Körpergewicht und mittlere Glukosekonzentration).

3. Ergebnisse

3.3.4 Validitätsprüfung der hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp (HEGC)-Messung

In den nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 3.6 bis Abbildung 3.13) sind die Mittelwerte der Serum-Glukose in mg/dl, der Glukoseflussrate in ml/h, des Serum-Insulins in mU/l und des Serum-C-Peptids in µg/l den einzelnen Gruppen während der hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Messung an Visite 1 und 5 dargestellt.

Es zeigte sich, dass die Serum-Glukose im Mittel sowohl an Tag 0 als auch an Tag 14 in allen drei Gruppen im Zeitraum von Minute 60 bis Minute 120 in einem stabilen Bereich von 80 mg/dl bis 100 mg/dl bewegte. Vor allem zu dieser, für die Berechnung der IR relevanten, Zeit sollte ein Ziel-Blutglukose-Spiegel von 90 ± 5 mg/dl erreicht werden (Abbildung 3.6 und Abbildung 3.7). Abbildung 3.8 zeigt einen ähnlichen Verlauf der Glukoseflussrate in den einzelnen Gruppen an Tag 0. Abbildung 3.9 hingegen verdeutlicht, dass die Glukoseflussrate in Gruppe II, TVD+LPV/r, auf einem niedrigeren Niveau verläuft.

Die Serum-Insulinkonzentration war im Zeitraum von Minute 60 bis Minute 120 relativ konstant (Abbildung 3.10 und Abbildung 3.11).

Das Serum-C-Peptid stieg nicht wesentlich an. Es zeigte sich in allen Gruppen ein leichter Aufwärtstrend für das Serum-C-Peptid zum Ende der HEGC-Messung (Abbildung 3.12 und Abbildung 3.13).

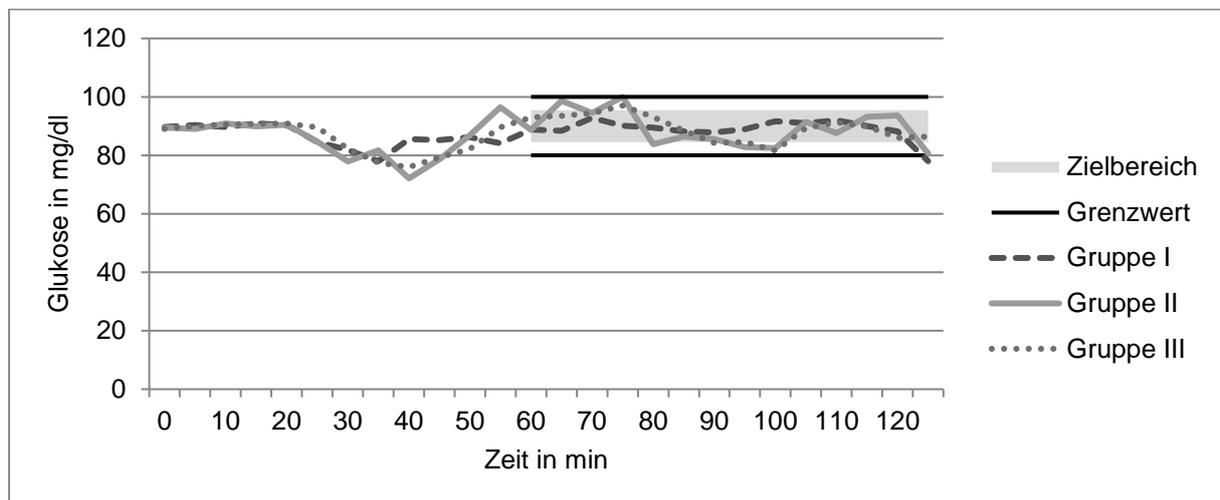


Abbildung 3.6: Arithmetische Mittelwerte der gemessenen Serum-Glukose-Werte während der HEGC-Messung bei Visite 1

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

3. Ergebnisse

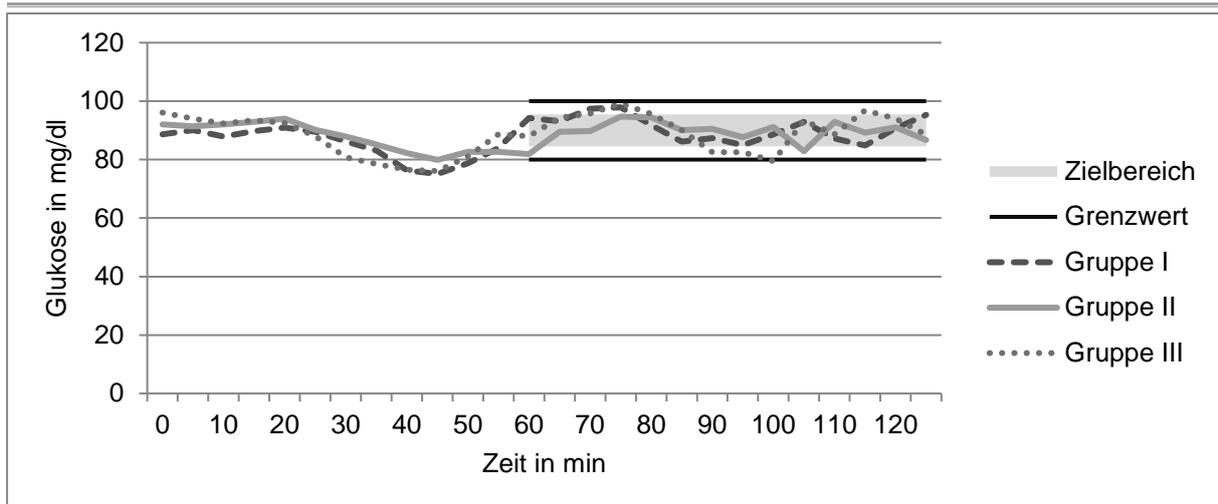


Abbildung 3.7: Arithmetische Mittelwerte der gemessenen Serum-Glukose-Werte während der HEGC-Messung bei Visite 5

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

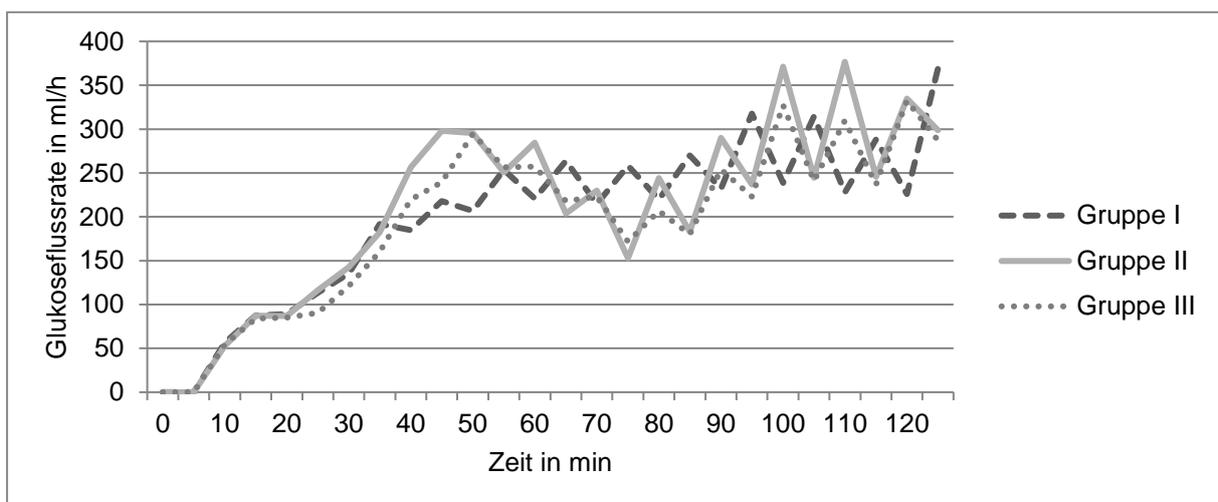


Abbildung 3.8: Arithmetische Mittelwerte der Glukoseflussraten (20%ige Glukoselösung) während der HEGC-Messung bei Visite 1

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

3. Ergebnisse

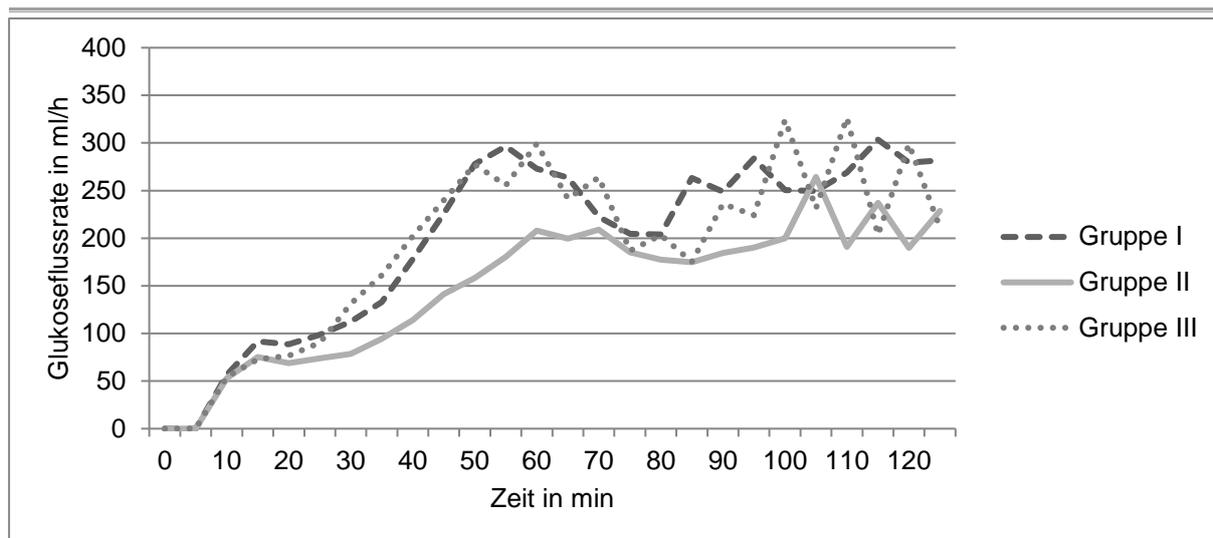


Abbildung 3.9: Arithmetische Mittelwerte der Glukoseflussraten (20%ige Glukoselösung) während der HEGC-Messung bei Visite 5

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

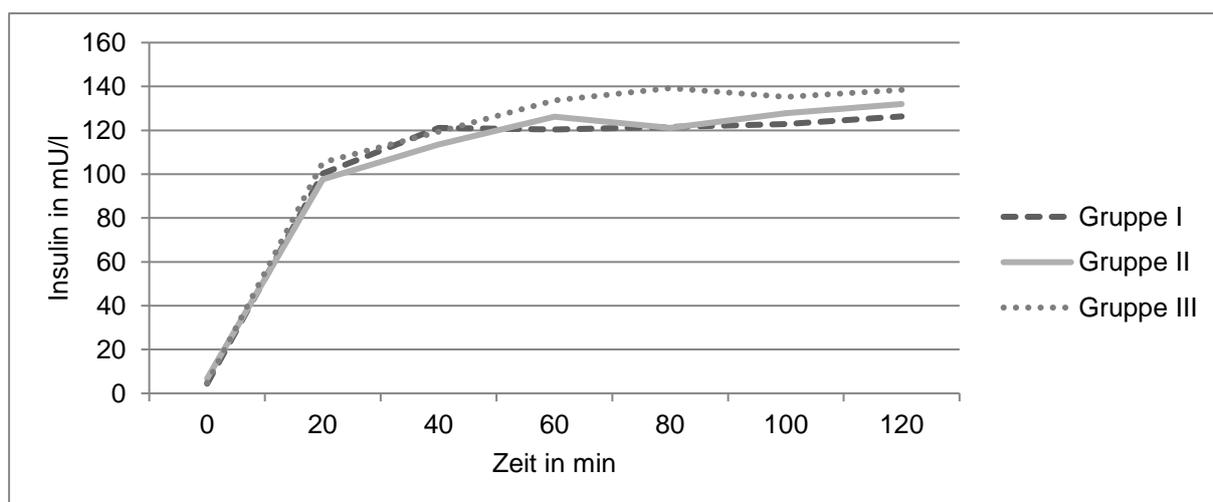


Abbildung 3.10: Arithmetische Mittelwerte der gemessenen Serum-Insulinkonzentrationen (mU/l) während der HEGC-Messung bei Visite 1

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

3. Ergebnisse

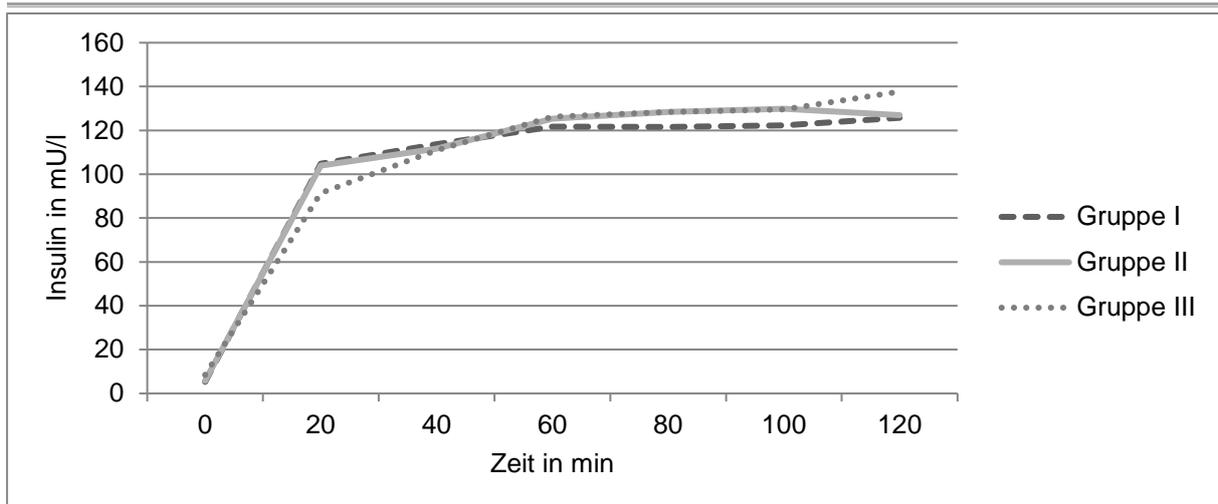


Abbildung 3.11: Arithmetische Mittelwerte der gemessenen Serum-Insulinkonzentrationen (mU/l) während der HEGC-Messung bei Visite 5

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

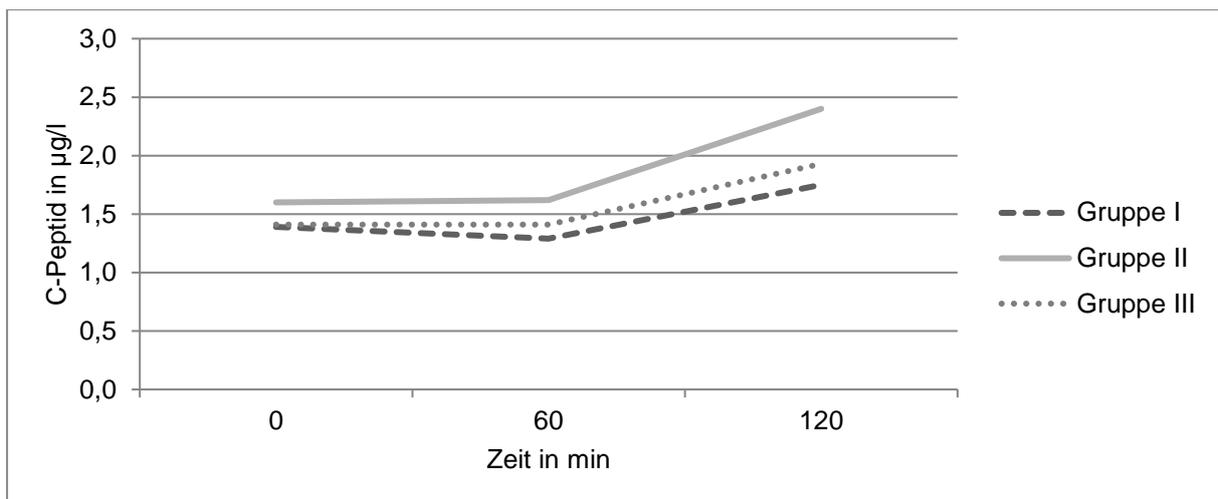


Abbildung 3.12: Arithmetische Mittelwerte der gemessenen Serum-C-Peptidkonzentrationen (µg/l) während der HEGC-Messung bei Visite 1

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

3. Ergebnisse

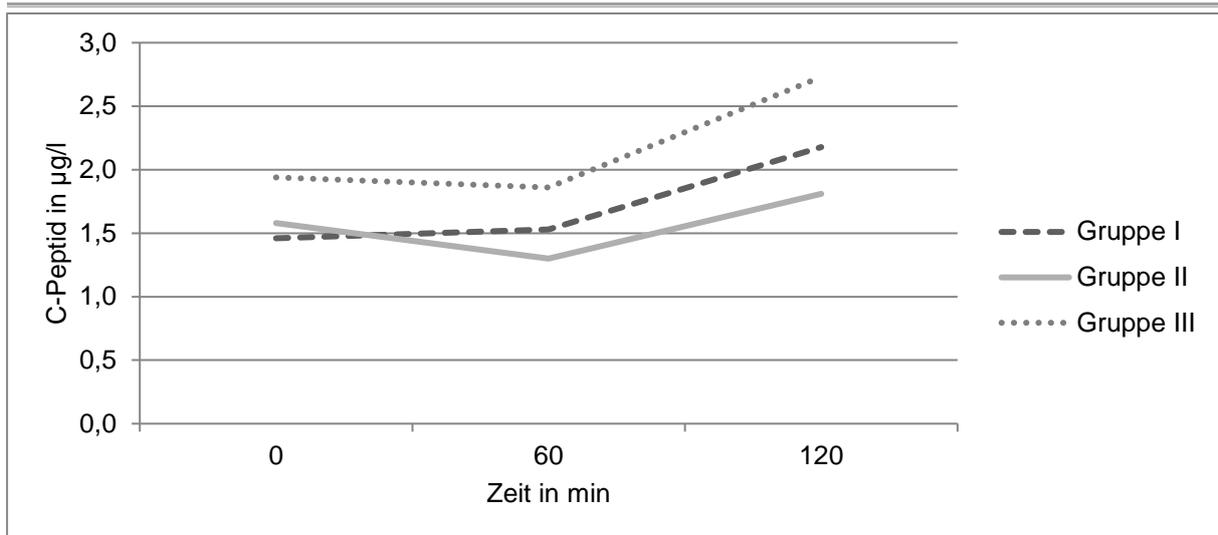


Abbildung 3.13: Arithmetische Mittelwerte der gemessenen Serum-C-Peptidkonzentrationen (µg/l) während der HEGC-Messung bei Visite 5

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

Die folgende Tabelle 3.10 stellt die Veränderungen der Serum-Nüchtern glukose, die durch ein patientennahes Point-of-Care-Gerät RapidPoint® 400/405 bestimmt wurde, des Serum-Nüchterninsulins und des Serum-Nüchtern-C-Peptids von Tag 0 (Visite 1) zu Tag 14 (Visite 5) dar. Die Werte sind als Median und IQR dargestellt. Um einen signifikanten Unterschied der Werte von Tag 0 zu Tag 14 zu berechnen, wurde der nicht-parametrische Wilcoxon signed-rank-Test verwendet. Signifikante p-Werte sind in der Tabelle grau hinterlegt. Es zeigte sich in Gruppe III (F/TDF+DRV/r) eine signifikante Zunahme des C-Peptids (in µg/l: Tag 0 vs. 14: 1.5 [1.3-1.7] (Median [IQR]) vs. 1.7 [1.3-1.8]; p=0.0438). Für alle weiteren Werte konnte kein signifikanter Unterschied von Visite 1 zu Visite 5 festgestellt werden. Mittels des Kruskal-Wallis-Tests konnte weder bei Visite 1 noch bei Visite 5 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 3.10: Veränderung der Nüchternwerte für Glukose, Insulin und C-Peptid im Serum von Visite 1 zu Visite 5

	I: E/c/F/TDF			II: F/TDF+LPV/r			III: F/TDF+DRV/r			Kruskal-Wallis Test	
	n=10			n=9			n=9				
	Median [IQR]	Median [IQR]	p-Wert*	Median [IQR]	Median [IQR]	p-Wert*	Median [IQR]	Median [IQR]	p-Wert*	p-Wert	p-Wert
	Visite 1	Visite 5		Visite 1	Visite 5		Visite 1	Visite 5		Visite 1	Visite 5
Glukose (mg/dl)	88.5 [86-95]	89 [86-91]	0.4997	92 [88-93]	90 [89-98]	0.4393	89 [87-93]	93 [89-95]	0.1373	0.8637	0.1954
Insulin (mU/l)	3.7 [3.4-5.4]	4.9 [3.6-6.2]	0.1683	5.9 [4.8-9.8]	5.7 [5.5-7.1]	0.2345	3.8 [3.6-6.2]	4.3 [3.8-6.5]	0.3139	0.0752	0.6989
C-Peptid (µg/l)	1.3 [1.2-1.6]	1.6 [1.3-1.7]	0.4133	1.7 [1.3-1.8]	1.5 [1.5-1.8]	0.6776	1.5 [1.3-1.7]	1.7 [1.3-1.8]	0.0438	0.3576	0.7423

3. Ergebnisse

Dargestellt als Median und IQR (Interquartile Range), p-Werte zur Prüfung eines signifikanten Unterschiedes von Visite 1 zu Visite 5 innerhalb der Gruppen berechnet mittels *Wilcoxon signed-rank-Test.

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

3.4 Sekundärer Endpunkt HOMA, QUICKI, 1/QUICKI

Aus den Daten der Clampmessung wurden weitere indirekte Parameter der Insulinsensitivität zu Visite 1 und Visite 5 errechnet. Zur Berechnung der in der Tabelle angegebenen Werte wurde der laborchemisch festgestellte Nüchternglukosewert herangezogen. Dabei wurde zur Baseline kein signifikanter Unterschied bezüglich HOMA, QUICKI oder 1/QUICKI-Index mittels des Kruskal-Wallis-Tests für Gleichheit der Gruppen oder dem Mann-Whitney-U-Test gefunden. HOMA unterschied sich vor der Einnahme der Studienmedikation bei Visite 1 nicht signifikant zwischen den Gruppen (I vs. II vs. III: 0.73 [0.68-1.17] (Median [IQR]) vs. 1.15 [0.92-1.93] vs. 0.84 [0.67-1.26]). Auch für QUICKI (0.41 [0.37-0.41] vs. 0.37 [0.35-0.39] vs. 0.39 [0.37-0.41]) und 1/QUICKI (2.47 [2.44-2.68] vs. 2.67 [2.57-2.89] vs. 2.53 [2.43-2.71]) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11: HOMA, QUICKI und 1/QUICKI bei Baseline

	HOMA				
	Median [IQR]	p-Wert*	p-Wert**	p-Wert**	p-Wert**
I: E/c/F/TDF (n=10)	0.73 [0.68-1.17]	0.1346		0.0723	0.8064
II: F/TDF+LPV/r (n=9)	1.15 [0.92-1.93]		0.1023		
III: F/TDF+DRV/r (n=9)	0.84 [0.67-1.26]				
	QUICKI				
	Median [IQR]	p-Wert*	p-Wert**	p-Wert**	p-Wert**
I: E/c/F/TDF (n=10)	0.41 [0.37-0.41]	0.1346		0.0723	0.8064
II: F/TDF+LPV/r (n=9)	0.37 [0.35-0.39]		0.1023		
III: F/TDF+DRV/r (n=9)	0.39 [0.37-0.41]				
	1/QUICKI				
	Median [IQR]	p-Wert*	p-Wert**	p-Wert**	p-Wert**
I: E/c/F/TDF (n=10)	2.47 [2.44-2.68]	0.1346		0.0723	0.8064
II: F/TDF+LPV/r (n=9)	2.67 [2.57-2.89]		0.1023		
III: F/TDF+DRV/r (n=9)	2.53 [2.43-2.71]				

Dargestellt als Median und IQR (Interquartile Range).

P-Werte zur Prüfung eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen berechnet mittels *Kruskal-Wallis-Test für Gleichheit der Gruppen und **Mann-Whitney-U-Test.

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

3. Ergebnisse

Zum Vergleich der Parameter vor und nach den 14 Tagen der Einnahme der Studienmedikation wurde der Wilcoxon signed-rank-Test für abhängige Stichproben verwendet. Es wurde innerhalb der Studienarme geprüft, ob sich ein signifikanter Unterschied darstellen lässt. Tabelle 3.12 zeigt die Werte für HOMA, QUICKI und 1/QUICKI bei Baseline (Tag 0) und bei Visite 5 (Tag 14), also vor und 14 Tage nach der Einnahme der Studienmedikation. Für HOMA zeigte sich weder in Gruppe I (Tag 0 vs. 14: 0.73 [0.68-1.17] (Median [IQR]) vs. 0.96 [0.71-1.32]; p=n.s.), noch in Gruppe II (1.15 [0.92-1.93] vs. 1.31 [1.05-1.40]; p=n.s.), noch in Gruppe III (0.84 [0.67-1.26] vs. 0.88 [0.80-1.24]; p=n.s.) eine signifikante Veränderung. Ebenso konnte kein Unterschied im QUICKI weder für Gruppe I (0.41 [0.37-0.41] vs. 0.39 [0.37-0.41]; p=n.s.), noch für Gruppe II (0.37 [0.35-0.39] vs. 0.37 [0.36-0.38]; p= n.s.), noch für Gruppe III (0.39 [0.37-0.41] vs. 0.39 [0.37-0.40]; p=n.s.) festgestellt werden. Auch für 1/QUICKI fand sich weder für Gruppe I (2.47 [2.44-2.68] vs. 2.59 [2.46-2.73]; p=n.s.), noch für Gruppe II (2.67 [2.57-2.89] vs. 2.72 [2.63-2.75]; p=n.s.), noch für Gruppe III (2.53 [2.43-2.71] vs. 2.55 [2.51-2.70]) ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 3.12: HOMA, QUICKI und 1/QUICKI bei Baseline und bei Visite 5

	I: E/c/F/TDF			II: F/TDF+LPV/r			III: F/TDF+DRV/r		
	n=10			n=9			n=9		
	Median [IQR]	Median [IQR]	p-Wert*	Median [IQR]	Median [IQR]	p-Wert*	Median [IQR]	Median [IQR]	p-Wert*
	Visite 1	Visite 5		Visite 1	Visite 5		Visite 1	Visite 5	
HOMA	0.73 [0.68-1.17]	0.96 [0.71-1.32]	0.2411	1.15 [0.92-1.93]	1.31 [1.05-1.40]	0.3139	0.84 [0.67-1.26]	0.88 [0.80-1.24]	0.4413
QUICKI	0.41 [0.37-0.41]	0.39 [0.37-0.41]	0.5076	0.37 [0.35-0.39]	0.37 [0.36-0.38]	0.4413	0.39 [0.37-0.41]	0.39 [0.37-0.40]	0.5147
1/QUICKI	2.47 [2.44-2.68]	2.59 [2.46-2.73]	0.4446	2.67 [2.57-2.89]	2.72 [2.63-2.75]	0.2604	2.53 [2.43-2.71]	2.55 [2.51-2.70]	0.5147

Dargestellt als Median und IQR (Interquartile Range).

P-Werte zur Prüfung eines signifikanten Unterschiedes innerhalb der Gruppe von Visite 1 zu Visite 5 berechnet mittels *Wilcoxon signed-rank-Test.

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

HOMA (Homeostasis Model Assessment), QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).

3. Ergebnisse

3.5 Sekundärer Endpunkt Lipide

Bei der Untersuchung der Lipide fanden sich nach einer 14-tägigen Einnahme der Studienmedikation Veränderungen (Tabelle 3.13). Die Lipidwerte sind als Median und IQR dargestellt. Zur Berechnung der Veränderung der Serumblutwerte wurde der nicht-parametrische Wilcoxon signed-rank-Test verwendet. Es wurden die Werte innerhalb der Studienarme auf signifikante Unterschiede von Visite 1 (Tag 0) zu Visite 5 (Tag 14) getestet. Die signifikanten p-Werte sind in der Tabelle grau hinterlegt. Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen vor der Behandlung wurden bereits in Tabelle 3.2 dargestellt.

Tabelle 3.13: Lipide bei Baseline und bei Visite 5

	I: E/c/F/TDF			II: F/TDF+LPV/r			III: F/TDF+DRV/r		
	n=10			n=9			n=9		
	Median [IQR]	Median [IQR]	p-Wert*	Median [IQR]	Median [IQR]	p-Wert*	Median [IQR]	Median [IQR]	p-Wert*
	Visite 1	Visite 5		Visite 1	Visite 5		Visite 1	Visite 5	
Triglyzeride (mg/dl)	70 [56-86]	102.5 [63-113]	0.1139	62 [54-73]	119 [77-147]	0.0109	75 [56-95]	96 [93-128]	0.0090
Gesamtcholesterin (mg/dl)	163.5 [134-183]	165.5 [137-176]	0.7989	176 [145-179]	163 [157-181]	0.8590	161 [155-196]	165 [156-174]	0.6781
LDL-Cholesterin (mg/dl)	110 [73-119]	106.5 [74-116]	0.9592	98 [82-117]	101 [92-113]	0.5147	98 [84-123]	104 [97-122]	0.5936
HDL-Cholesterin (mg/dl)	52 [50-67]	48.5 [41-56]	0.0078	68 [64-72]	53 [51-63]	0.0109	62 [53-68]	53 [43-54]	0.0127
LDL/HDL Ratio	1.84 [1.24-2.38]	2.06 [1.32-2.90]	0.0367	1.33 [1.24-1.72]	1.87 [1.63-2.09]	0.0077	1.81 [1.18-1.81]	1.98 [1.96-2.84]	0.0284

Dargestellt als Median und IQR (Interquartile Range).

P-Werte zur Prüfung eines signifikanten Unterschiedes innerhalb der Gruppe von Visite 1 zu Visite 5 berechnet mittels *Wilcoxon signed-rank-Test.

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

LDL (Low Density Lipoprotein), HDL (High Density Lipoprotein).

3.5.1 Triglyzeride

Die Triglyzeride unterschieden sich vor der Behandlung in allen drei Gruppen nicht signifikant in ihrer Höhe. Nach der Einnahme der Studienmedikation für 14 Tage stiegen die Triglyzeride signifikant in Gruppe II (F/TDF+LPV/r) (62 [54-73] vs. 119 [77-147], p=0.0109) und III (F/TDF+DRV/r) (75 [56-95] vs. 96 [93-128], p=0.009), aber nicht in Gruppe I (E/c/F/TDF) (70 [56-86] vs. 102.5 [63-113], p=n.s.) an.

3. Ergebnisse

3.5.2 Gesamtcholesterin

Vor der Behandlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Gesamtcholesterinwerte. Es ist in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied des Gesamtcholesterins vor und nach der Einnahme der Studienmedikation erkennbar. Weder in Gruppe I (Tag 1 vs. Tag 14: 163.5 [134-183] (Median [IQR]) vs. 165.5 [137-176]; $p = \text{n.s.}$), noch in Gruppe II (176 [145-179] vs. 163 [157-181]; $p = \text{n.s.}$), noch in Gruppe III (161 [155-196] vs. 165 [156-174]; $p = \text{n.s.}$) gab es Veränderungen.

3.5.3 LDL-Cholesterin:

Vor der Behandlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des LDL-Cholesterins. LDL-Cholesterin stieg in keiner der Gruppen nach 14-tägiger Einnahme der Prüfmedikation signifikant an. Weder in Gruppe I (Tag 1 vs. Tag 14: 110 [73-119] (Median [IQR]) vs. 106.5 [74-116]; $p = \text{n.s.}$), noch in Gruppe II (98 [82-117] vs. 101 [92-113]; $p = \text{n.s.}$), noch in Gruppe III (98 [84-123] vs. 104 [97-122]; $p = \text{n.s.}$) stellten sich Veränderungen dar.

3.5.4 HDL-Cholesterin

Vor der Behandlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des HDL-Cholesterins. HDL-Cholesterin sank in allen Gruppen signifikant im Vergleich zu vor der Behandlung ab: In Gruppe I (Tag 1 vs. Tag 14: 52 [50-67] (Median [IQR]) vs. 48.5 [41-56]; $p = 0.0078$), in Gruppe II (68 [64-72] vs. 53 [51-63]; $p = 0.0109$) und in Gruppe III (62 [53-68] vs. 53 [43-54]; $p = 0.0127$) waren Veränderungen auffindbar.

3.5.5 LDL/HDL Ratio

Vor der Behandlung war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen darstellbar. Die LDL/HDL Ratio stieg signifikant nach 14-tägiger Einnahme der Studienmedikation in Gruppe I (1.84 [1.24-2.38] vs. 2.06 [1.32-2.90]; $p = 0.0367$), II (1.33 [1.24-1.72] vs. 1.87 [1.63-2.09], $p = 0.0077$) und III (1.81 [1.18-1.81] vs. 1.98 [1.96-2.84], $p = 0.0284$) an.

3.6 Nebenwirkungen der Therapie

Die Prüfmedikation wurde von allen Probanden der Sicherheitspopulation gut vertragen. Am häufigsten traten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Stuhlveränderungen auf. Diese wurden vor allem in Gruppe II, F/TDF+LPV/r, berichtet. In Tabelle 3.14 sind alle festgestellten unerwünschten Ereignisse (Adverse Events) der Probanden in den jeweiligen Gruppen aufgezählt. Sowohl Glukosurien als auch Hypokaliämien und Hypoglykämien traten im Rahmen der HEGC-Messung auf und sind unabhängig von der Studienmedikation zu betrachten. Bei der Erhebung der AEs wurde auf milde, moderate oder schwere Ausprägung geachtet. In der gesamten Sicherheitsstudienpopulation gab

3. Ergebnisse

es nur ein moderates unerwünschtes Ereignis: Eine Thrombophlebitis in Gruppe I. Alle anderen AEs waren in ihrer Ausprägung milde. Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) wurden ebenso wie Grad III-IV AEs nicht beobachtet.

Tabelle 3.14: Anzahl der Adverse Events der Sicherheitspopulation

	I: E/c/F/TDF	II: F/TDF+LPV/r	III: F/TDF+DRV/r
	n=10	n=10	n=10
klinische AEs			
Blähungen	1	2	0
weicher Stuhl	1	2	0
Bauchschmerzen	1	0	0
Durchfall	1	3	0
Geschmackstörung	0	2	0
Übelkeit	2	5	0
Erbrechen	0	2	0
Unwohlsein	1	0	0
Mastitis	1	0	0
Erkältung	1	1	0
Hyperästhesie	2	0	0
Kopfschmerzen	2	1	0
Albtraum	0	1	0
Thrombophlebitis	1	0	0
Labor-AEs			
GGT-Anstieg	1	0	0
AST-Anstieg	0	1	0
Bilirubinanstieg	0	3	0
Triglyzeridanstieg	0	1	1
Kreatininanstieg	2	2	0
Blutglukoseanstieg	0	0	1
Glukosurie	2	3	2
Hypokaliämie	7	8	6
Hypoglykämie	2	1	1

Studienmedikation Gruppe I E/c/F/TDF (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat), Gruppe II F/TDF+LPV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Lopinavir), Gruppe III F/TDF+DRV/r (Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat und Ritonavir-geboostertes Darunavir).

GGT (Gamma-Glutamyltransferase), AST (Aspartat-Aminotransferase).

4. Diskussion

In der durchgeführten Studie wurde der Einfluss der festen Dosierkombination E/c/F/TDF und des Regimes F/TDF+DRV/r im Vergleich zur Kombination F/TDF+LPV/r auf mögliche Veränderungen der Insulinsensitivität bei nicht-HIV-infizierten, gesunden Probanden mittels der hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Messung geprüft. Als sekundäre Endpunkte wurden weitere Parameter der Insulinsensitivität sowie Veränderungen des Lipidmetabolismus evaluiert.

Zum ersten Mal konnte gezeigt werden, dass bei Gesunden nach 14-tägiger Exposition weder mit der festen Dosierkombination E/c/F/TDF noch mit der Kombination aus F/TDF und DRV/r die Insulinsensitivität signifikant beeinflusst wird. Dies steht im Gegensatz zu dem etablierten Regime F/TDF+LPV/r, das bei gesunden Probanden mit einer Steigerung/Entstehung der Insulinresistenz, wie schon in der Literatur beschrieben (Feeney et al. 2011), assoziiert ist. Der Einfluss auf die Insulinsensitivität wurde mit dem Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität, der HEGC-Messung bestimmt. Auch nach einer Anpassung an das Körpergewicht, an die mittlere Seruminsulinkonzentration und an die mittlere Blutglukosekonzentration (Parameter der Insulinsensitivität M_{BW} , $M_{BW/I}$ und M_{CR}) konnte ein signifikanter Unterschied durch F/TDF+LPV/r, gezeigt werden.

In der Literatur waren zum Zeitpunkt der Studieninitiierung nur Daten von hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Messungen nach der Einnahme von Ritonavir-geboostertem Lopinavir ohne F/TDF publiziert. Diese waren widersprüchlich: Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Ergebnissen, konnten Dubé et al. keinen Effekt auf die Insulinsensitivität mittels HEGC-Messung nach vierwöchiger Behandlung mit LPV/r feststellen (Dube et al. 2008). Auch Lee et al. fanden keine signifikante Veränderung der Insulinsensitivität nach 4-wöchiger Einnahme von LPV/r durch gesunde Probanden. Sie dokumentierten jedoch eine Verminderung der Glukosetoleranz im Zwei-Stunden-Glukosetoleranztest durch LPV/r (Lee et al. 2004). Andere Autoren fanden jedoch mittels HEGC-Messung einen negativen Einfluss von LPV/r auf die Insulinsensitivität (Carr et al. 2008). Dies untermauert das Ergebnis der vorliegenden Studie. Noor et al. zeigten zweimal eine Abnahme der Insulinsensitivität bei gesunden Probanden nach 5- bzw. 10-tägiger Einnahme von LPV/r mittels der HEGC-Messung (Noor et al. 2004, Noor et al. 2006) und auch Lee et al. stellten schließlich 2006 eine Abnahme der Insulinsensitivität sogar bei nur einer Einmalgabe von LPV/r bei gesunden Probanden fest (Lee et al. 2006). In der vorliegenden Studie wurde LPV/r zusammen mit F/TDF verabreicht, wie es auch im klinischen Alltag eingesetzt wird. Die vorliegende Studie zeigt, dass auch die Kombination von LPV/r und F/TDF mit Insulinresistenz assoziiert ist. Aufgrund der vorliegenden

4. Diskussion

Studiendaten ist anzunehmen, dass diese Veränderungen im Wesentlichen durch den HIV-Proteaseinhibitor Lopinavir verursacht wurden. Taylor et al. erkannten, dass eine alleinige Boosterdosierung in einer Dosierung von 200mg Ritonavir keinen Einfluss auf die Insulinsensitivität hat (Taylor et al. 2010). Zudem zeigt eine neuere Publikation, dass der Nukleotidische Reverse Transkriptase Inhibitor F/TDF alleinig keinen negativen Einfluss auf die Insulinsensitivität hat (Erlandson et al. 2014).

Zum Zeitpunkt der Studieninitiierung lagen keine Studien vor, welche die Einflüsse auf die Insulinsensitivität mittels HEGC-Messung für DRV/r alleine oder DRV/r in Kombination mit F/TDF prüften. Mit der vorliegenden Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass DRV/r in Kombination mit F/TDF keinen negativen Einfluss auf die Insulinsensitivität hat. Eine erst 2016 veröffentlichte Publikation unterstützt diese Ergebnisse für F/TDF+DRV/r auch bei HIV-Infizierten (Overton et al. 2016).

Auch für die Kombination aus E/c/F/TDF, mit dem Booster Cobicistat, konnte in der vorliegenden Studie keine signifikante Veränderung der IR nachgewiesen werden. In der Literatur gab es bislang keinerlei Messdaten zur Beeinflussung der Insulinsensitivität durch fixe Dosierkombinations-Präparate außerhalb von F/TDF (Truvada®). Somit konnte mit den hier aufgeführten Ergebnissen zum ersten Mal mittels HEGC gezeigt werden, dass das neue Eintablettenregime E/c/F/TDF (STRIBILD®) nicht mit der Entstehung von Insulinresistenz assoziiert ist.

Bevor die Probanden mit der Einnahme der Studienmedikation begannen, zeigte sich kein Unterschied der drei Gruppen bezüglich der Parameter der Insulinsensitivität M_{BW} , $M_{BW/I}$ oder M_{CR} . Die Ausgangsbedingungen der Gruppen waren somit vergleichbar.

Zudem wurden die Veränderungen der Parameter der Insulinsensitivität innerhalb der einzelnen Gruppen betrachtet. Diese veränderten sich vor allem durch F/TDF+LPV/r von Visite 1 zu Visite 5. Es stellten sich, wie bei der Studienplanung überlegt, deutliche interindividuelle Schwankungen der Insulinsensitivitätsparameter dar. Die Deltas der Parameter der Insulinsensitivität von Visite 1 zu Visite 5 innerhalb einer Gruppe waren nur in Gruppe II überwiegend negativ, was eine Verschlechterung der Insulinsensitivität bedeutet.

In keiner der Gruppen zeigte sich jedoch eine Insulinresistenz, die in der Literatur als M_{BW} -Parameter kleiner 4,0 mg/kg pro Minute beschrieben ist (Hung et al. 2011). Wie oben erwähnt, zeigte sich in Gruppe II eine negative Veränderung der Insulinsensitivität in Richtung einer Insulinresistenz. Es ist davon auszugehen, dass die Veränderungen der Insulinsensitivität nach dem Absetzen der Studienmedikation wieder reversibel waren (Feeney et al. 2011).

4. Diskussion

Die HEGC-Messung nach DeFronzo et al. gilt als Goldstandard für die Bestimmung der Insulinsensitivität. Die Methode stellt den akkuratesten Weg der Bestimmung einer Insulinsensitivität als auf das Körpergewicht normalisierte Glukoseutilisationsrate (M_{BW}), auf das Körpergewicht und die mittlere Insulinkonzentration normalisierte Glukoseutilisationsrate ($M_{BW/I}$) sowie auf Körpergewicht und die mittlere Blutglukosekonzentration normalisierte Glukoseutilisationsrate (M_{CR}) dar. Zur korrekten Durchführung der Messung und der Berechnung der Insulinsensitivität wurde einschlägige Literatur herangezogen (DeFronzo et al. 1979, Nauck et al. 1996, Hung et al. 2011). Das Berechnungstool zur Bestimmung der Glukoseflussrate während der HEGC-Messung und zur Berechnung der Insulinsensitivität stammt, wie auch die vorliegende Studie, aus der gleichen Arbeitsgruppe der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar. Das Microsoft Office Excel®-basierte Tool wurde aus der Literatur erarbeitet. Die Tatsache, dass mit der vorliegenden Studie ein negativer Einfluss des gängigen Regimes F/TDF+LPV/r auf die Insulinsensitivität dargestellt werden konnte, zeigt die Validität der Methodik im Kontext gegebener Literatur. Hier ist ein negativer Einfluss von LPV/r bei HIV-infizierten sowie bei Nicht-HIV-Infizierten auf die Insulinsensitivität beschrieben (Noor et al. 2004, Lee et al. 2006, Noor et al. 2006, Carr et al. 2008). Dies unterstützt die Annahme, dass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse von Nicht-HIV-Infizierten auf HIV-Infizierte, für die die Studienergebnisse letztendlich relevant sind, möglich ist. Die Bestimmung der Insulinsensitivität mittels der HEGC-Messung ist eine von Störgrößen des Untersuchers weitestgehend unabhängige Messung.

Um eine Eigenproduktion von Insulin durch die Probanden während der HEGC-Messung auszuschließen, wurden während dieser das C-Peptid und das Insulin im Serum bestimmt. Dort zeigte sich nur für das C-Peptid in Gruppe III, F/TDF+DRV/r, von Tag 0 zu Tag 14 eine signifikante Zunahme. Ergänzend ist zu erwähnen, dass sich weder an Tag 0 noch an Tag 14 ein signifikanter Unterschied im Seruminsulin, dem Serum-C-Peptid oder der Serumglukose im Vergleich der Gruppen untereinander zeigte. Auch im Verlauf der HEGC-Messungen stieg das C-Peptid in allen drei Gruppen im selben Maß und nur minimal an. Eine Eigenproduktion des Insulins durch die Probanden lag also, falls vorhanden, nur in einem sehr geringen Maße vor. Eine Beeinflussung der Messergebnisse ist daher unwahrscheinlich. Bei der HEGC-Messung ist zudem wichtig, dass im Zeitraum von Minute 60 bis Minute 120 ein konstanter Glukosespiegel von 90 ± 5 mg/dl erreicht wird. Dieser Spiegel war bei allen Probanden nachweisbar.

Als sekundäre Endpunkte wurden die indirekten Parameter der Insulinsensitivität HOMA, QUICKI, $1/\text{QUICKI}$ und Lipide betrachtet. Dabei zeigten die indirekten Parameter der Insulinsensitivität HOMA, QUICKI, $1/\text{QUICKI}$ keine signifikanten Veränderungen. In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass HOMA gut mit dem Ergebnis der HEGC-Messung korreliert (Matthews et al. 1985, Bonora et al. 2000). Jedoch gilt die HEGC-Messung als

4. Diskussion

präziseres Verfahren. Die in der Studie mittels der HEGC-Messung festgestellten Veränderungen der Insulinsensitivität waren in der Konsequenz vermutlich nicht ausreichend groß, um sich in den indirekten Parametern der Insulinsensitivität HOMA, QUICKI und 1/QUICKI ausdrücken zu lassen. Auch Lee et al. konnten keine Veränderung von HOMA nach 4-wöchiger Einnahme von LPV/r bei gesunden Probanden nachweisen (Lee et al. 2004).

Bezüglich der Lipide zeigte sich für die Kombinationen F/TDF+LPV/r und F/TDF+DRV/r teilweise ein signifikant größerer Einfluss als durch das neuere Regime E/c/F/TDF. Sowohl bei F/TDF+LPV/r als auch bei F/TDF+DRV/r kam es zu einer signifikanten Zunahme der Triglyzeride und einer Zunahme der LDL/HDL Ratio. Diese fiel unter der Einnahme der Kombination aus F/TDF+LPV/r jedoch deutlicher aus. In keinem der Studienarme kam es zu einer signifikanten Veränderung des Gesamt- oder des LDL-Cholesterins. HDL-Cholesterin sank jedoch in allen drei Studienarmen signifikant ab. Ebenso stieg die LDL/HDL Ratio in allen drei Studiengruppen signifikant an, was vor allem durch die Abnahme des HDL-Cholesterins und weniger durch eine Zunahme des LDL-Cholesterins hervorgerufen wurde.

Dass HIV-Proteaseinhibitoren einen negativen Einfluss auf Lipide, insbesondere die Triglyzeride, haben, ist bekannt. In der Literatur wurde bereits ein negativer Einfluss von Lopinavir auf die Lipide festgestellt (Lee et al. 2004, Noor et al. 2004). Dabei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Triglyzeride, jedoch nicht des Gesamt- oder LDL-Cholesterins (Lee et al. 2004, Dube et al. 2008). Auch die hier vorliegenden Ergebnisse lassen einen signifikanten Anstieg der Triglyzeride durch LPV/r in Kombination mit F/TDF erkennen. Montes et al. zeigten, dass LPV/r bei HIV-infizierten Patienten in der Erstlinientherapie das Gesamtcholesterin um 18 % und die Triglyzeride um 40 % anhebt (Montes et al. 2005).

Für Darunavir ist in der Literatur bei HIV-infizierten Patienten nur eine leichte Zunahme der Triglyzeride beschrieben (Tomaka et al. 2009, Aberg et al. 2012). Lee et al. zeigten, im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, einen signifikanten Anstieg des Gesamt- und LDL-Cholesterins bei gesunden Probanden nach 4-wöchiger Therapie mit DRV/r, jedoch keine signifikante Änderung der Triglyzeride (Lee et al. 2014). Hingegen zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit einen leichten Anstieg der Triglyzeride und keine Veränderung des Gesamt- oder LDL-Cholesterins durch DRV/r in Kombination mit F/TDF.

In der Literatur gilt Darunavir/r als metabolisch günstiger Vertreter der HIV-Proteaseinhibitoren. DRV/r hat ein ähnliches gutes Lipidprofil wie Ritonavir-geboostertes Atazanavir, welcher bisher als der PI mit dem besten Lipidprofil gilt (Tomaka et al. 2009, Overton et al. 2012). Auch Mills et al. zeigten, dass DRV/r ein besseres metabolisches Profil als LPV/r besitzt. So stiegen die Triglyzeride und das Gesamtcholesterin in HIV-infizierten Patienten bei DRV/r im Median

4. Diskussion

nicht so sehr wie bei LPV/r an (Mills et al. 2009, Orkin et al. 2013). Dies lässt sich auch in dieser Studie bestätigen. So lassen auch die Ergebnisse dieser Studie erkennen, dass zwar sowohl unter F/TDF+LPV/r, als auch unter F/TDF+DRV/r die Triglyzeride steigen, jedoch stärker unter F/TDF+LPV/r. Dennoch bleibt die Zunahme der Triglyzeride unter DRV/r kritisch zu betrachten, da in einigen Studien aufgrund eines guten metabolischen Profils ein Wechsel zu DRV/r empfohlen wird. (Overton et al. 2012, Arathoon et al. 2013, Martinez et al. 2014, Overton et al. 2016). Die Triglyzeride stiegen jedoch signifikant an, obwohl DRV/r zusammen mit dem lipidsenkenden TDF gegeben wurden (Santos et al. 2015).

Nach Ortiz et al. könnte der erhöhte Anstieg der Triglyzeride unter LPV/r im Vergleich zu DRV/r auf die höhere Dosierung des Ritonavirs in der Kombination mit LPV/r zurückzuführen sein (Ortiz et al. 2008). In der vorliegenden Studie wurde in Gruppe II, F/TDF+LPV/r, mit 200 mg Ritonavir und in Gruppe III, F/TDF+DRV/r, mit 100 mg Ritonavir geboostert. Da also die Wirkung von Lopinavir und Darunavir jeweils mit Ritonavir durch eine Inhibition des CYP3A4 gesteigert wurde, kann der Effekt nicht mit Sicherheit nur auf Lopinavir und Darunavir zurückgeführt werden. Durch die höhere Dosierung des Ritonavirs in der Gruppe II, kann der höhere Anstieg der Triglyzeride auch durch dieses bedingt sein. Allerdings wurde Ritonavir dennoch nur in einer sogenannten „Babydosierung“ gegeben, sodass davon auszugehen ist, dass der Effekt von den jeweils höherdosierten HIV-Proteaseinhibitoren stammt.

Gegen diese Annahme spricht, dass Tomaka et al. diesen Effekt untersuchten, indem sie gesunden Probanden erst 7 Tage lang eine „Babydosis“ Ritonavir gaben, bevor diese DRV/r erhielten. Es zeigte sich, dass die Veränderung in den Triglyzeriden zwischen Tag 7 und 28, also dem Zeitraum der Therapie mit DRV/r, weniger stark ausgeprägt war, als von Tag 0 zu Tag 7, dem Zeitraum mit der alleinigen Ritonavirtherapie (Tomaka et al. 2009).

In der vorliegenden Studie stellte sich eine signifikante Abnahme des HDL-Cholesterins in allen drei Studienarmen dar. Einige Studien weisen darauf hin, dass Tenofovir einen leichten lipidsenkenden Effekt hat (Santos et al. 2015). Dieser wirke sich jedoch nicht nur auf das „schlechtere“ Gesamt- und LDL-Cholesterin aus, sondern auch auf das „gute“ HDL (Randell et al. 2010). In der Studienmedikation aller drei Gruppen war Tenofovir enthalten, sodass dieser Effekt zu diskutieren ist. Bei Lee et al. zeigten sich hingegen keine Änderung des HDL-Cholesterins nach vierwöchiger Einnahme von LPV/r (Lee et al. 2004).

Die LDL/HDL Ratio stieg in allen drei Studiengruppen signifikant an. Dies könnte mit den Boostern Cobicistat und Ritonavir zusammenhängen. Wichtig ist, dass der Anstieg vor allem durch die Abnahme des HDL-Cholesterins und weniger durch eine Zunahme des LDL-Cholesterins

4. Diskussion

hervorgerufen wurde. Bei keinem der drei Studienarme konnte ein Anstieg des Gesamtcholesterins erkannt werden.

Es ist nicht völlig geklärt, ob initial eine gestörte Insulinwirkung zur Störung des Lipidhaushaltes führt oder umgekehrt. Sicherlich können die Lipidstörungen, insbesondere die erhöhten freien Fettsäuren, zum Ausmaß der peripheren Insulinresistenz der Skelettmuskulatur beitragen (Meininger et al. 2002).

Die Studie wurde als eine monozentrische, dreiarmlige, einfach randomisierte, offene Studie durchgeführt. Die Probanden wurden durch Randomisierung auf die einzelnen Studienarme verteilt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei der Baseline festgestellt werden. Die Ausgangsbedingungen der Gruppen waren somit vergleichbar. Die Studienarme waren nicht verblindet. Dies könnte zu einer Beeinflussung der Probanden auf das Studienergebnis, durch beispielweise einer Änderung des Lebensstils, geführt haben.

Aufgrund des monozentrischen Designs, der damit zusammenhängenden Durchführung der HEGC-Messung mit vergleichbarem Setting für alle Probanden sowie der Zusammenarbeit mit etablierten Laboranbietern, konnten alle Analysen standardisiert durchgeführt werden. Dadurch konnten mögliche Fehlerquellen auf ein Minimum reduziert werden.

Aufgrund des interventionellen Phase I Charakters wurde die Anzahl an Probanden nach erfolgter Fallzahlplanung zur Vermeidung potentiell nachteiliger Wirkungen so klein wie statistisch vertretbar gehalten. Zur Vermeidung möglicher Bias-Effekte nicht-assoziiierter Faktoren des Glukosemetabolismus wurde eine geringe Fallzahl an möglichst vergleichbaren Probanden eingesetzt und daher sehr restriktive Ein- und Ausschlusskriterien gewählt.

Grundlegende Limitierungen des Studiendesigns bleiben dennoch der kurze Beobachtungszeitraum von 14 Tagen und die verhältnismäßig geringe Anzahl an Probanden. Langzeiteffekte der Prüfpräparate konnten so nicht erfasst werden. Zu beachten ist weiterhin, dass die Studie an Nicht-HIV-Infizierten, nur an Männern und nicht an Frauen durchgeführt wurde. Zudem wurden keine Komorbiditäten, wie zum Beispiel Hepatitis B und C, berücksichtigt.

5. Fazit und Ausblick

Mit der vorliegenden monozentrischen, dreiarmligen, einfach randomisierten, offenen Studie konnte mittels hyperinsulinämischer euglykämischer Clamp-Messung gezeigt werden, dass die feste Dosierkombination E/c/F/TDF und das etablierte Regime F/TDF+DRV/r nach 14-tägiger Einnahme keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Insulinsensitivität bei Gesunden haben. Hingegen wurde erneut für die Kombination aus F/TDF+LPV/r deutlich, dass diese auch nach nur einem kurzen Einnahmezeitraum von 14 Tagen eine statistisch signifikante Verringerung der Insulinsensitivität verursachen kann. Die Veränderung der Insulinsensitivität zeigte sich in der vorliegenden Studie im Wesentlichen durch eine verminderte Glukoseutilisationsrate. Auch nach einer Anpassung an das Körpergewicht, an die mittlere Seruminsulinkonzentration und an die mittlere Blutglukosekonzentration konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse entsprechen den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen für LPV/r. Der Effekt blieb auch bei einer Kombination mit F/TDF bestehen. Diese Ergebnisse zeigen in gesunden Probanden einen von der HIV-Infektion selbst unabhängigen Mechanismus der negativen Beeinflussung der Insulinsensitivität und somit der Entstehung einer Insulinresistenz. Letztendlich ist dies wiederum ein Risikofaktor für die Erkrankung Diabetes mellitus.

Zudem hatten die Regime F/TDF+DRV/r, aber vor allem F/TDF+LPV/r, einen negativen Einfluss auf die Lipide. Dies äußerte sich durch eine Zunahme der Triglyzeride und eine Zunahme der LDL/HDL Ratio. Für die feste Dosierkombination E/c/F/TDF konnte hingegen nur eine signifikante Abnahme des HDL-Cholesterins und eine signifikante Zunahme der LDL/HDL Ratio erkannt werden. Die Kombinationen F/TDF+LPV/r und F/TDF+DRV/r zeigten einen teilweise signifikant größeren Einfluss auf die Lipide als das neuere Regime E/c/F/TDF.

Nach Ausschluss etwaiger Kontraindikationen, sowie unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Studie in gesunden Probanden durchgeführt wurde, kann somit aus metabolischer Sicht bei der Therapie HIV-infizierter Patienten sowohl E/c/F/TDF (STRIBILD®) als auch F/TDF+DRV/r (Norvir®-geboostertes Prezista® in Kombination mit Truvada®) dem Regime F/TDF+LPV/r (Kaletra® in Kombination mit Truvada®) vorgezogen werden.

Erst 2014 veröffentlichten Araujo et al. neue Daten zur Prävalenz der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus unter aktuell angewandten Therapieregimen. Dabei zeigte sich in der Studienpopulation eine Prävalenz von 21% für die Insulinresistenz und eine Prävalenz von 8% für den Diabetes mellitus (Araujo et al. 2014). Brown et al. kamen hingegen 2005 noch auf eine Prävalenz von 61% der Insulinresistenz und von 14% des Diabetes mellitus (Brown 2005).

5. Fazit und Ausblick

Dies impliziert, dass die neueren antiretroviralen Medikamente einen weniger negativen Einfluss auf den Metabolismus HIV-infizierter Patienten nehmen.

Neben einem hohen virologischen Ansprechen wird es dennoch auch in der Zukunft wichtig sein, die Langzeittoxizität der Medikamente der chronisch Infizierten so niedrig wie möglich zu halten. Die Lebenserwartung HIV-infizierter Patienten und damit auch die Dauer der ART ist in den letzten Jahren immer weiter gestiegen (Obel et al. 2011, Samji et al. 2013), sodass auch die frühe Erkennung metabolischer Veränderungen an Bedeutung gewinnt. Die Komorbiditäten HIV-infizierter Patienten werden somit immer mehr in den Fokus gerückt. Daher wird es weiterhin bedeutsam sein, neue Therapieregime auf ihre möglichen langfristigen negativen Auswirkungen zu testen. Insbesondere sollten auch häufige Komorbiditäten, wie Hepatitis B und C, die einen Einfluss auf das metabolische Profil von antiretroviralen Medikamenten haben können, berücksichtigt werden.

Zudem wird weiter daran gearbeitet, die Adhärenz zum Beispiel durch die Vereinfachung der Einnahme der Medikamente durch ein single tablet regimen (STR) zu verbessern (Spinner 2014). Aufgrund der neuen Therapieregime kommt es zu weniger Therapieabbrüchen (Cooke et al. 2014). Das in der vorliegenden Studie getestete Medikament E/c/F/TDF (STRIBILD®) ist ein solches STR. Genau dieses zeigte sich im Vergleich zu den anderen Studienmedikationen als metabolisch sehr vorteilhaft. Es zeigten sich weder Veränderungen der Insulinsensitivität noch größere Einflüsse auf die Lipide.

Zusammenfassend konnte mit der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass E/c/ F/TDF und auch F/TDF+DRV/r bei HIV-negativen, gesunden Probanden keine signifikanten negativen Effekte auf die Insulinsensitivität haben. Wie erwartet beeinflusste F/TDF+LPV/r sowohl die Insulinsensitivität als auch den Triglyzerid- und HDL-Metabolismus signifikant, was auf ein relativ ungünstiges Profil für eine Langzeitbehandlung hinweist.

Um die metabolischen Einflüsse der HIV-Medikamente zu eruieren, sind weitere Studien, mit vor allem neuen Therapieregimen, wie STRs, erforderlich. Zudem können weitere prospektive Studien bei HIV-infizierten Patienten mit längerem Behandlungszeitraum helfen, den Langzeiteffekt der antiretroviralen Medikamente auf HIV-infizierte Patienten bezüglich Veränderungen der Insulinsensitivität zu evaluieren.

Literaturverzeichnis

Aberg, J. A., Tebas, P., Overton, E. T., Gupta, S. K., Sax, P. E., Landay, A., Falcon, R., Ryan, R. and De La Rosa, G. (2012): "Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naive, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks." *AIDS Res Hum Retroviruses* 28: 1184-1195.

Al-Dakkak, I., Patel, S., McCann, E., Gadkari, A., Prajapati, G. and Maiese, E. M. (2013): "The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis." *AIDS Care* 25: 400-414.

AMG (2005): "Arzneimittelgesetz, 14. Novelle." https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_40.html Retrieved 18.04.2016

Arathoon, E., Schneider, S., Baraldi, E., Lim, P. L., Opravil, M., Van De Casteele, T. and Lavreys, L. (2013): "Effects of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir on metabolic parameters in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 96: ARTEMIS." *Int J STD AIDS* 24: 12-17.

Araujo, S., Banon, S., Machuca, I., Moreno, A., Perez-Elias, M. J. and Casado, J. L. (2014): "Prevalence of insulin resistance and risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving current antiretroviral drugs." *Eur J Endocrinol* 171: 545-554.

Ascaso, J. F., Pardo, S., Real, J. T., Lorente, R. I., Priego, A. and Carmena, R. (2003): "Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism." *Diabetes Care* 26: 3320-3325.

Behrens, G., Dejam, A., Schmidt, H., Balks, H. J., Brabant, G., Korner, T., Stoll, M. and Schmidt, R. E. (1999): "Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors." *AIDS* 13: 63-70.

Behrens, G. M., Boerner, A. R., Weber, K., van den Hoff, J., Ockenga, J., Brabant, G. and Schmidt, R. E. (2002): "Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy." *J Clin Invest* 110: 1319-1327.

Bonora, E., Targher, G., Alberiche, M., Bonadonna, R. C., Saggiani, F., Zenere, M. B., Monauni, T. and Muggeo, M. (2000): "Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity." *Diabetes Care* 23: 57-63.

Brown, T. T., Cole, S. R., Li, X., Kingsley, L. A., Palella, F. J., Riddler, S. A., Visscher, B. R., Margolick, J. B. and Dobs, A. S. (2005): "Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study." *Arch Intern Med* 165: 1179-1184.

Brown, T. T., Tassiopoulos, K., Bosch, R. J., Shikuma, C. and McComsey, G. A. (2010): "Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy." *Diabetes Care* 33: 2244-2249.

Capeau, J., Bouteloup, V., Katlama, C., Bastard, J. P., Guiyedi, V., Salmon-Ceron, D., Protopopescu, C., Leport, C., Raffi, F. and Chene, G. (2012): "Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment." *AIDS* 26: 303-314.

Capel, E., Auclair, M., Caron-Debarle, M. and Capeau, J. (2012): "Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and human adipocytes." *Antivir Ther* 17: 549-556.

Carr, A., Ritzhaupt, A., Zhang, W., Zajdenverg, R., Workman, C., Gatell, J. M., Cahn, P. and Chaves, R. (2008): "Effects of boosted tipranavir and lopinavir on body composition, insulin sensitivity and adipocytokines in antiretroviral-naive adults." *Aids* 22: 2313-2321.

Carr, A., Samaras, K., Burton, S., Law, M., Freund, J., Chisholm, D. J. and Cooper, D. A. (1998): "A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors." *Aids* 12: 51-58.

Carr, A., Samaras, K., Thorisdottir, A., Kaufmann, G. R., Chisholm, D. J. and Cooper, D. A. (1999): "Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study." *Lancet* 353: 2093-2099.

Cooke, C. E., Lee, H. Y. and Xing, S. (2014): "Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis." *J Manag Care Pharm* 20: 86-92.

DAIG (2015): "Leitlinien für Diagnostik und Therapie der HIV-Infektion." <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1> Retrieved 19.04.2016

De Wit, S., Sabin, C. A., Weber, R., Worm, S. W., Reiss, P., Cazanave, C., El-Sadr, W., Monforte, A., Fontas, E., Law, M. G., Friis-Moller, N. and Phillips, A. (2008): "Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study." *Diabetes Care* 31: 1224-1229.

DeFronzo, R. A., Tobin, J. D. and Andres, R. (1979): "Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance." *Am J Physiol* 237: 214-223.

Dube, M. P., Shen, C., Greenwald, M. and Mather, K. J. (2008): "No impairment of endothelial function or insulin sensitivity with 4 weeks of the HIV protease inhibitors atazanavir or lopinavir-ritonavir in healthy subjects without HIV infection: a placebo-controlled trial." *Clin Infect Dis* 47: 567-574.

EACS (2016): "EACS Guidelines 7.1 2014." <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf> 18.01.2017

Erlandson, K. M., Kitch, D., Tierney, C., Sax, P. E., Daar, E. S., Melbourne, K. M., Ha, B. and McComsey, G. A. (2014): "Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism." *Aids* 28: 1451-1461.

Feeney, E. R. and Mallon, P. W. (2011): "Insulin resistance in treated HIV infection." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 443-458.

Fleischman, A., Johnsen, S., Systrom, D. M., Hrovat, M., Farrar, C. T., Frontera, W., Fitch, K., Thomas, B. J., Torriani, M., Cote, H. C. and Grinspoon, S. K. (2007): "Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: 666-673.

Florescu, D. and Kotler, D. P. (2007): "Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in HIV-infected patients." *Antivir Ther* 12: 149-162.

Gan, S. K., Samaras, K., Thompson, C. H., Kraegen, E. W., Carr, A., Cooper, D. A. and Chisholm, D. J. (2002): "Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy." *Diabetes* 51: 3163-3169.

Grinspoon, S. (2003): "Mechanisms and strategies for insulin resistance in acquired immune deficiency syndrome." *Clin Infect Dis* 37 Suppl 2: 85-90.

Hoffmann, C. and Rockstroh, J. K. HIV 2014/2015, C. Hoffmann ART 2014/2015 Historie, Hamburg, Medizin Fokus Verlag (2014): 64-67.

Hruz, P. W. (2011): "Molecular mechanisms for insulin resistance in treated HIV-infection." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 459-468.

Hung, A. M., Sundell, M. B., Egbert, P., Siew, E. D., Shintani, A., Ellis, C. D., Bian, A. and Ikizler, T. A. (2011): "A comparison of novel and commonly-used indices of insulin sensitivity in African American chronic hemodialysis patients." *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 767-774.

Kahn, C. R. (1978): "Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction." *Metabolism* 27: 1893-1902.

Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E. and Stern, M. (2005): "The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes." *Diabetes Care* 28: 2289-2304.

Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A. D., Follmann, D. A., Sullivan, G. and Quon, M. J. (2000): "Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans." *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2402-2410.

Kim, R. J., Wilson, C. G., Wabitsch, M., Lazar, M. A. and Stepan, C. M. (2006): "HIV protease inhibitor-specific alterations in human adipocyte differentiation and metabolism." *Obesity (Silver Spring)* 14: 994-1002.

Koster, J. C., Remedi, M. S., Qiu, H., Nichols, C. G. and Hruz, P. W. (2003): "HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release." *Diabetes* 52: 1695-1700.

Lake, J. E. and Currier, J. S. (2013): "Metabolic disease in HIV infection." *Lancet Infect Dis* 13: 964-975.

Lee, F. J., Tong, W. W., Richardson, R., Mackenzie, N. and Carr, A. (2014): "Metabolic Effects of Ritonavir-boosted Atazanavir and Darunavir in HIVnegative Adults: A Randomised Comparison." *AIDS and Clinical Research* 5: 284.

Lee, G. A., Lo, J. C., Aweeka, F., Schwarz, J. M., Mulligan, K., Schambelan, M. and Grunfeld, C. (2006): "Single-dose lopinavir-ritonavir acutely inhibits insulin-mediated glucose disposal in healthy volunteers." *Clin Infect Dis* 43: 658-660.

Lee, G. A., Seneviratne, T., Noor, M. A., Lo, J. C., Schwarz, J. M., Aweeka, F. T., Mulligan, K., Schambelan, M. and Grunfeld, C. (2004): "The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men." *AIDS* 18: 641-649.

Lewden, C., Bouteloup, V., De Wit, S., Sabin, C., Mocroft, A., Wasmuth, J. C., van Sighem, A., Kirk, O., Obel, N., Panos, G., Ghosn, J., Dabis, F., Mary-Krause, M., Leport, C., Perez-Hoyos, S., Sobrino-Vegas, P., Stephan, C., Castagna, A., Antinori, A., d'Arminio Monforte, A., Torti, C., Mussini, C., Isern, V., Calmy, A., Teira, R., Egger, M., Grarup, J. and Chene, G. (2012): "All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration." *Int J Epidemiol* 41: 433-445.

Martinez, E., Gonzalez-Cordon, A., Ferrer, E., Domingo, P., Negredo, E., Gutierrez, F., Portilla, J., Curran, A., Podzamczer, D., Murillas, J., Bernardino, J. I., Santos, I., Carton, J. A., Peraire, J., Pich, J., Perez, I. and Gatell, J. M. (2014): "Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir." *HIV Med* 15: 330-338.

Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F. and Turner, R. C. (1985): "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man." *Diabetologia* 28: 412-419.

May, M. T., Gompels, M., Delpech, V., Porter, K., Orkin, C., Kegg, S., Hay, P., Johnson, M., Palfreeman, A., Gilson, R., Chadwick, D., Martin, F., Hill, T., Walsh, J., Post, F., Fisher, M., Ainsworth, J., Jose, S., Leen, C., Nelson, M., Anderson, J. and Sabin, C. (2014): "Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy." *Aids* 28: 1193-1202.

Meininger, G., Hadigan, C., Laposata, M., Brown, J., Rabe, J., Louca, J., Aliabadi, N. and Grinspoon, S. (2002): "Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution." *Metabolism* 51: 260-266.

Mills, A. M., Nelson, M., Jayaweera, D., Ruxrungtham, K., Cassetti, I., Girard, P. M., Workman, C., Dierynck, I., Sekar, V., Abeele, C. V. and Lavreys, L. (2009): "Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis." *AIDS* 23: 1679-1688.

Montes, M. L., Pulido, F., Barros, C., Condes, E., Rubio, R., Cepeda, C., Drona, F., Antela, A., Sanz, J., Navas, E., Miralles, P., Berenguer, J., Perez, S., Zapata, A., Gonzalez-Garcia, J. J., Pena, J. M., Vazquez, J. J. and Arribas, J. R. (2005): "Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors." *J Antimicrob Chemother* 55: 800-804.

Mulligan, K., Grunfeld, C., Tai, V. W., Algren, H., Pang, M., Chernoff, D. N., Lo, J. C. and Schambelan, M. (2000): "Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection." *J Acquir Immune Defic Syndr* 23: 35-43.

Murata, H., Hruz, P. W. and Mueckler, M. (2000): "The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy." *J Biol Chem* 275: 20251-20254.

Nauck, M. A., Blietz, R. W. and Qualmann, C. (1996): "Comparison of hyperinsulinaemic clamp experiments using venous, 'arterialized' venous or capillary euglycaemia." *Clin Physiol* 16: 589-602.

Noor, M. A., Flint, O. P., Maa, J. F. and Parker, R. A. (2006): "Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically." *Aids* 20: 1813-1821.

Noor, M. A., Lo, J. C., Mulligan, K., Schwarz, J. M., Halvorsen, R. A., Schambelan, M. and Grunfeld, C. (2001): "Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men." *AIDS* 15: 11-18.

Noor, M. A., Parker, R. A., O'Mara, E., Grasela, D. M., Currie, A., Hodder, S. L., Fiedorek, F. T. and Haas, D. W. (2004): "The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults." *AIDS* 18: 2137-2144.

Obel, N., Omland, L. H., Kronborg, G., Larsen, C. S., Pedersen, C., Pedersen, G., Sorensen, H. T. and Gerstoft, J. (2011): "Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study." *PLoS One* 6: e22698.

Orkin, C., DeJesus, E., Khanlou, H., Stoehr, A., Supparatpinyo, K., Lathouwers, E., Lefebvre, E., Opsomer, M., Van de Castele, T. and Tomaka, F. (2013): "Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial." *HIV Med* 14: 49-59.

Ortiz, R., Dejesus, E., Khanlou, H., Voronin, E., van Lunzen, J., Andrade-Villanueva, J., Fourie, J., De Meyer, S., De Pauw, M., Lefebvre, E., Vangeneugden, T. and Spinosa-Guzman, S. (2008): "Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48." *AIDS* 22: 1389-1397.

Overton, E. T., Arathoon, E., Baraldi, E. and Tomaka, F. (2012): "Effect of darunavir on lipid profile in HIV-infected patients." *HIV Clin Trials* 13: 256-270.

Overton, E. T., Tebas, P., Coate, B., Ryan, R., Perniciaro, A., Dayaram, Y. K., De La Rosa, G. and Baugh, B. P. (2016): "Effects of once-daily darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-infected persons over 48 weeks: results of an exploratory substudy of METABOLIK, a phase 4, randomized trial." *HIV Clin Trials* 17: 72-77.

Palella, F. J., Jr., Delaney, K. M., Moorman, A. C., Loveless, M. O., Fuhrer, J., Satten, G. A., Aschman, D. J. and Holmberg, S. D. (1998): "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators." *N Engl J Med* 338: 853-860.

Pyorala, M., Miettinen, H., Halonen, P., Laakso, M. and Pyorala, K. (2000): "Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 538-544.

Randell, P. A., Jackson, A. G., Zhong, L., Yale, K. and Moyle, G. J. (2010): "The effect of tenofovir disoproxil fumarate on whole-body insulin sensitivity, lipids and adipokines in healthy volunteers." *Antivir Ther* 15: 227-233.

RKI (2013): "HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung." http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/Eckdaten_Deutschland.pdf?__blob=publicationFile 13.05.2015

Samji, H., Cescon, A., Hogg, R. S., Modur, S. P., Althoff, K. N., Buchacz, K., Burchell, A. N., Cohen, M., Gebo, K. A., Gill, M. J., Justice, A., Kirk, G., Klein, M. B., Korthuis, P. T., Martin, J., Napravnik, S., Rourke, S. B., Sterling, T. R., Silverberg, M. J., Deeks, S., Jacobson, L. P., Bosch, R. J., Kitahata, M. M., Goedert, J. J., Moore, R. and Gange, S. J. (2013): "Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada." *PLoS One* 8: e81355.

Santos, J. R., Saumoy, M., Curran, A., Bravo, I., Llibre, J. M., Navarro, J., Estany, C., Podzamczar, D., Ribera, E., Negredo, E., Clotet, B. and Paredes, R. (2015): "The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial." *Clin Infect Dis* 61: 403-408.

Sarafidis, P. A., Lasaridis, A. N., Nilsson, P. M., Pikilidou, M. I., Stafilas, P. C., Kanaki, A., Kazakos, K., Yovos, J. and Bakris, G. L. (2007): "Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes." *J Hum Hypertens* 21: 709-716.

Spinner, C. D. (2014): "Simplification of antiviral therapy with single tablet regimens: advantages and disadvantages of modern ART." *MMW Fortschr Med* 156 Suppl 1: 29-32.

Taylor, S. A., Lee, G. A., Pao, V. Y., Anthonypillai, J., Aweeka, F. T., Schwarz, J. M., Mulligan, K., Schambelan, M. and Grunfeld, C. (2010): "Boosting dose ritonavir does not alter peripheral insulin sensitivity in healthy HIV-seronegative volunteers." *J Acquir Immune Defic Syndr* 55: 361-364.

Tomaka, F., Lefebvre, E., Sekar, V., Van Baelen, B., Vangeneugden, T., Vandevoorde, A. and Diego Miralles, G. (2009): "Effects of ritonavir-boosted darunavir vs. ritonavir-boosted atazanavir on lipid and glucose parameters in HIV-negative, healthy volunteers." *HIV Med* 10: 318-327.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 2.1: ABLAUF DER STUDIE	15
ABBILDUNG 3.1: REKRUTIERUNG UND GRUPPENVERTEILUNG	25
ABBILDUNG 3.2: ELVITEGRAVIR-KONZENTRATION IM PLASMA IN NG/ML BEI VISITE 3 UND VISITE 5.....	31
ABBILDUNG 3.3: COBICISTAT-KONZENTRATION IM PLASMA IN NG/ML BEI VISITE 3 UND VISITE 5	31
ABBILDUNG 3.4: LOPINAVIR-KONZENTRATION IM PLASMA IN NG/ML BEI VISITE 3 UND VISITE 5	31
ABBILDUNG 3.5: DARUNAVIR-KONZENTRATION IM PLASMA IN NG/ML BEI VISITE 3 UND VISITE 5.....	32
ABBILDUNG 3.6: ARITHMETISCHE MITTELWERTE DER GEMESSENEN SERUM-GLUKOSE-WERTE WÄHREND DER HEGC-MESSUNG BEI VISITE 1	36
ABBILDUNG 3.7: ARITHMETISCHE MITTELWERTE DER GEMESSENEN SERUM-GLUKOSE-WERTE WÄHREND DER HEGC-MESSUNG BEI VISITE 5	37
ABBILDUNG 3.8: ARITHMETISCHE MITTELWERTE DER GLUKOSEFLUSSRATEN (20%IGE GLUKOSELÖSUNG) WÄHREND DER HEGC-MESSUNG BEI VISITE 1	37
ABBILDUNG 3.9: ARITHMETISCHE MITTELWERTE DER GLUKOSEFLUSSRATEN (20%IGE GLUKOSELÖSUNG) WÄHREND DER HEGC-MESSUNG BEI VISITE 5	38
ABBILDUNG 3.10: ARITHMETISCHE MITTELWERTE DER GEMESSENEN SERUM-INSULINKONZENTRATIONEN (MU/L) WÄHREND DER HEGC-MESSUNG BEI VISITE 1.....	38
ABBILDUNG 3.11: ARITHMETISCHE MITTELWERTE DER GEMESSENEN SERUM-INSULINKONZENTRATIONEN (MU/L) WÄHREND DER HEGC-MESSUNG BEI VISITE 5.....	39
ABBILDUNG 3.12: ARITHMETISCHE MITTELWERTE DER GEMESSENEN SERUM-C-PEPTIDKONZENTRATIONEN (µG/L) WÄHREND DER HEGC-MESSUNG BEI VISITE 1	39
ABBILDUNG 3.13: ARITHMETISCHE MITTELWERTE DER GEMESSENEN SERUM-C-PEPTIDKONZENTRATIONEN (µG/L) WÄHREND DER HEGC-MESSUNG BEI VISITE 5.....	40

Tabellenverzeichnis

TABELLE 2.1: INHALT DER STUDIENVISITEN	16
TABELLE 3.1: AUSGEWÄHLTE BASISCHARAKTERISTIKA DER SICHERHEITSSTUDIENPOPULATION	26
TABELLE 3.2: BASISCHARAKTERISTIKA DER PER-PROTOKOLL-POPULATION AN VISITE 1	26
TABELLE 3.3: LABORPARAMETER DER SICHERHEITSSTUDIENPOPULATION BEI VISITE 1, 3 UND 5	29
TABELLE 3.4: MEDIKAMENTENSPIEGELKONZENTRATION DER PER-PROTOKOLL-POPULATION BEI VISITE 3 UND 5	30
TABELLE 3.5: PARAMETER DER INSULINSENSITIVITÄT ZUR BASELINE	32
TABELLE 3.6: DELTA DER PARAMETER DER INSULINSENSITIVITÄT VON VISITE 1 ZU VISITE 5.....	33
TABELLE 3.7: VERÄNDERUNGEN DER PARAMETER DER INSULINSENSITIVITÄT INNERHALB DER GRUPPEN IN PERZENTILEN VON VISITE 1 ZU VISITE 5	34
TABELLE 3.8: P-WERTE DES SHAPIRO-WILK-TESTS; TEST AUF NORMALVERTEILUNG DER VERÄNDERUNGEN VON VISITE 1 ZU VISITE 5	34
TABELLE 3.9: PARAMETER DER INSULINSENSITIVITÄT VOR UND 2 WOCHEN NACH DER EINNAHME DER STUDIENMEDIKATION.....	35
TABELLE 3.10: VERÄNDERUNG DER NÜCHTERNWERTE FÜR GLUKOSE, INSULIN UND C-PEPTID IM SERUM VON VISITE 1 ZU VISITE 5	40
TABELLE 3.11: HOMA, QUICKI UND 1/QUICKI BEI BASELINE.....	41
TABELLE 3.12: HOMA, QUICKI UND 1/QUICKI BEI BASELINE UND BEI VISITE 5.....	42
TABELLE 3.13: LIPIDE BEI BASELINE UND BEI VISITE 5.....	43
TABELLE 3.14: ANZAHL DER ADVERSE EVENTS DER SICHERHEITSPOPULATION.....	45

Liste der Veröffentlichungen

Teile dieser Dissertation wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Spinner, C. D., Kern, K. E., Zink, A., Wolf, E., Balogh, A., Noe, S., Von Werder, A., Schwerdtfeger, C., Schmid, R. M. and Iakoubov, R. **(2016)**: "Neither boosted elvitegravir nor darunavir with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate increase insulin resistance in healthy volunteers: results from the STRIBILD-IR study." *Antivir Ther.*

Kern, K.E., Iakoubov, R., Noe, S., Von Werder, A., Schwerdtfeger, C., Schmid, R. M., Zink, A., Balogh, A., Wolf, E. and Spinner, C. D. **(2015)**: " Fixed dose combination EVG/COBI/TDF/FTC does not affect lipids in healthy volunteers: secondary endpoint of STRIBILD-IR study" *DÖAK* 2015

Anhang

Kalkulationstool

	A	B	C	D
1	INSULIN	(Spritze 1 ml-1 IE Inulin, d.h. 39 ml NaCL+40 IE Insulin)		
2		<i>nach Hung</i>		Konstante Insulinrate
3	<u>Zeit (min)</u>	Insulinrate (mIU/kg*min)	Insulinrate (ml/(kg*h))	Insulinrate (ml/h)
4	0-1	2,0	0,12	8,4
5	1-2	2,0	0,12	8,4
6	2-3	2,0	0,12	8,4
7	3-4	2,0	0,12	8,4
8	4-5	2,0	0,12	8,4
9	5-6	2,0	0,12	8,4
10	6-7	2,0	0,12	8,4
11	7-8	2,0	0,12	8,4
12	8-9	2,0	0,12	8,4
13	9-10	2,0	0,12	8,4
14	10-120	2,0	0,12	8,4
15				
16	nach 12 h Karez:	Nüchtern-Glucose (mg/dl)		
17		Kalium (mmol/l)		
18		Insulin (µU/ml)		
19		C-Peptid (ng/ml)		
20		Triglyceride (mg/dl)		

Anhang

	E	F	G	H
1				
2	<i>nach De Fronzo</i>			
3		Insulinrate (mU/(m ² ·KÖF*min))	Insulinrate (mU/min)	Insulinrate (ml/h)
4		42,2		
5		37,5		
6		33,4		
7		29,8		
8		26,5		
9		23,6		
10		21,9		
11		18,7		
12		16,6		
13		14,9		
14		13,2		
15	GLUCOSE			
16				
17	Konstanter Parameter	Glucose Goal Gd (mg/dl)	90,0	
18		Basal Glucose level Gb (mg/dl)	90,0	
19	Konstanter Parameter	Glucose in Infusate G20 (mg/ml)	200,0	
20	Konstanter Parameter	Glucose concentr. X 15 min	3000,00000	
21				
22				
23	Gewicht [kg]	70,0		

	A	B	C	D
26	Zeit ab Insulingabe (5 min vor erster Glucoseinfusion) (min)	current glucose Gi (mg/dl)	Real glucose pump setting ml/h	Zeit ab Insulingabe (5 min vor erster Glucoseinfusion) (min)
27	0	90,0	0	0
28	5	100,0	42	5
29	10	100,0	53	10
30	15	100,0	49	15
31	20	100,0	41	20
32	25	100,0	13	25
33	30	100,0	7	30
34	35	100,0	-16	35
35	40	100,0	-21	40
36	45	100,0	-40	45
37	50	100,0	-44	50
38	55	100,0	-59	55
39	60	100,0	-62	60
40	65	100,0	-74	65
41	70	100,0	-77	70
42	75	100,0	-87	75
43	80	100,0	-89	80
44	85	90,0	-78	85
45	90	90,0	-89	90
46	95	85,0	-69	95
47	100	80,0	-79	100
48	105	70,0	-47	105
49	110	60,0	-73	110
50	115	50,0	-20	115
51	120	45,0	-142	120
52	125	30,0	37	125

Anhang

	E	F	G	H	I
	Kalium	Insulin	C-Peptid	Fmi Faktor (basal Glucose/current Glucose)	Fmi Faktor -5 (basal Glucose/current Glucose 5 min before)
26				/	/
27				1,0	/
28				1,0	1,0
29				0,9	1,0
30				0,9	0,9
31				0,9	0,9
32				0,9	0,9
33				0,9	0,9
34				0,9	0,9
35				0,9	0,9
36				0,9	0,9
37				0,9	0,9
38				0,9	0,9
39				0,9	0,9
40				0,9	0,9
41				0,9	0,9
42				0,9	0,9
43				0,9	0,9
44				1,0	0,9
45				1,0	1,0
46				1,1	1,0
47				1,1	1,1
48				1,3	1,1
49				1,5	1,3
50				1,8	1,5
51				2,0	1,8
52				3,0	2,0

	J	K	L	M	N	O
25	Volume correction					
26	total body glucose deficit/excess ((target glucose - current glucose) x 10 x (0,19xBW))/15 [mg x kg BW/(liter x min)]	total body glucose deficit/excess, corrected for glucose in infusate [ml x kg BW/(liter x min)]	correct for ml/h pump	hypothetical pump setting (10 min ahead Sm i-2) [mg/(kg x min)]	hypothetical pump setting (10 min ahead Sm i-2) [ml/h]	Real Glucose pump setting [mg/(kg x min)]
27	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28	-88,7	-0,4	-26,6	4,0	84,0	2,0
29	-88,7	-0,4	-26,6	4,0	84,0	2,5
30	-88,7	-0,4	-26,6			
31	-88,7	-0,4	-26,6			
32	-88,7	-0,4	-26,6			
33	-88,7	-0,4	-26,6			
34	-88,7	-0,4	-26,6			
35	-88,7	-0,4	-26,6			
36	-88,7	-0,4	-26,6			
37	-88,7	-0,4	-26,6			
38	-88,7	-0,4	-26,6			
39	-88,7	-0,4	-26,6			
40	-88,7	-0,4	-26,6			
41	-88,7	-0,4	-26,6			
42	-88,7	-0,4	-26,6			
43	-88,7	-0,4	-26,6			
44	0,0	0,0	0,0			
45	0,0	0,0	0,0			
46	44,3	0,2	13,3			
47	88,7	0,4	26,6			
48	177,3	0,9	53,2			
49	266,0	1,3	79,8			
50	354,7	1,8	106,4			
51	399,0	2,0	119,7			
52	532,0	2,7	159,6			

Anhang

	A	B	C	D	E
54					
55	average glucose rate t60-t120 in steady state, ml/min	-1,2637	average glucose rate t60-t120 in steady state, mg/min	-252,7428	average glucose rate/bw; mg/(min*kg)
56					

	F	G	H
54	M_{BW} glucose disposal rate, normalized with body weight [mg glucose/(min*kg)]	M_{BW/I} glucose disposal rate, normalized with BW and steady-state insulin conc. [mg glucose*m/(min*kg*μU)]	MCR glucose disposal rate, normalized with BW and steady-state glucose conc. [dl/(min*kg)]
55	-3,6106	#DIV/0!	-0,0439
56			

Case Report Form

CASE REPORT FORM

Version: 1.0 (18. Juni 2014)

PROTOKOL: IR_STR_HIV_neg

TITEL: VERÄNDERUNG DER INSULIN RESISTENZ IN GESUNDEN PROBANDEN UNTER STRIBILD-EINNAHME.

EINE MONOZENTRISCHE, DREIARMIGE, EINFACH RANDOMISIERTE STUDIE

Participant Study Number:

--	--	--

Studien-Arm:

1	<input type="checkbox"/> STRIBLD
2	<input type="checkbox"/> TVD+LPV/r
3	<input type="checkbox"/> TVD+DRV/r

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Allgemeine Hinweise zum Ausfüllen von Case Report Forms (CRFs)																																																															
<ul style="list-style-type: none"> • CRF-Bogen muss zu jedem Probanden ausgefüllt vorliegen, welcher an der Studie teilgenommen hat, d. h. mindestens einmal die Studienmedikation eingenommen hat. • Aus Datenschutzgründen darf der Name des Probanden nicht auf den CRF-Bögen erscheinen. 																																																															
<ul style="list-style-type: none"> • Alle Einträge sollten in Druckbuchstaben mit einem schwarzen Kugelschreiber erfolgen. • Alle Fragen müssen beantwortet werden. Wenn die Antwort nicht bekannt ist, soll "NK" (Not Known) eingetragen werden; wenn eine Untersuchung nicht durchgeführt wurde, soll "ND" (Not Done) eingetragen werden; wenn eine Frage nicht zutreffend ist, soll "NA" (Not Applicable) eingetragen werden. • Wenn mehrere Antworten zur Auswahl stehen, soll ein Kreuz (X) die richtige Antwort kennzeichnen. 																																																															
Datum und Zeitpunkt																																																															
<ul style="list-style-type: none"> • Die Datumseinträge sollen im Format DD-MMM-YYYY eingetragen werden, e.g. 05-Mai-2009. Die entsprechenden Monatsabkürzungen: <table border="0"> <tr> <td>Januar</td><td>=</td><td>Jan</td><td></td><td>Mai</td><td>=</td><td>Mai</td><td></td><td>September</td><td>=</td><td>Sep</td> </tr> <tr> <td>Februar</td><td>=</td><td>Feb</td><td></td><td>Juni</td><td>=</td><td>Jun</td><td></td><td>Oktober</td><td>=</td><td>Okt</td> </tr> <tr> <td>März</td><td>=</td><td>Mar</td><td></td><td>Juli</td><td>=</td><td>Jul</td><td></td><td>November</td><td>=</td><td>Nov</td> </tr> <tr> <td>April</td><td>=</td><td>Apr</td><td></td><td>August</td><td>=</td><td>Aug</td><td></td><td>Dezember</td><td>=</td><td>Dec</td> </tr> </table> Sollte das exakte Datum nicht bekannt sein (e.g. soll ein Ereignis vom Beginn der Studie beschrieben werden), soll "NK" für die nicht bekannten Informationen eingetragen werden: <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>N</td><td>K</td><td>N</td><td>K</td><td></td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>DD</td><td></td><td>MMM</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>YYYY</td> </tr> </table> • Alle Zeitangaben sollen im 24-Stunden-Format erfolgen (e.g. 13:00). 	Januar	=	Jan		Mai	=	Mai		September	=	Sep	Februar	=	Feb		Juni	=	Jun		Oktober	=	Okt	März	=	Mar		Juli	=	Jul		November	=	Nov	April	=	Apr		August	=	Aug		Dezember	=	Dec	N	K	N	K		2	0	0	9	DD		MMM						YYYY	
Januar	=	Jan		Mai	=	Mai		September	=	Sep																																																					
Februar	=	Feb		Juni	=	Jun		Oktober	=	Okt																																																					
März	=	Mar		Juli	=	Jul		November	=	Nov																																																					
April	=	Apr		August	=	Aug		Dezember	=	Dec																																																					
N	K	N	K		2	0	0	9																																																							
DD		MMM						YYYY																																																							
Fehlerkorrekturen																																																															
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlerhafte Einträge sollen nicht überschrieben oder gelöscht werden. • Der fehlerhafte Eintrag soll mit einer einfachen Linie durchgestrichen werden. • Der korrigierte Eintrag soll neben dem fehlerhaften Eintrag erfolgen. • Die Korrektur soll mit Datum und Unterschrift versehen werden. 																																																															

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Allgemeine Hinweise zum Ausfüllen von Case Report Forms (CRFs)																																																															
<ul style="list-style-type: none"> • CRF-Bogen muss zu jedem Probanden ausgefüllt vorliegen, welcher an der Studie teilgenommen hat, d. h. mindestens einmal die Studienmedikation eingenommen hat. • Aus Datenschutzgründen darf der Name des Probanden nicht auf den CRF-Bögen erscheinen. 																																																															
<ul style="list-style-type: none"> • Alle Einträge sollten in Druckbuchstaben mit einem schwarzen Kugelschreiber erfolgen. • Alle Fragen müssen beantwortet werden. Wenn die Antwort nicht bekannt ist, soll "NK" (Not Known) eingetragen werden; wenn eine Untersuchung nicht durchgeführt wurde, soll "ND" (Not Done) eingetragen werden; wenn eine Frage nicht zutreffend ist, soll "NA" (Not Applicable) eingetragen werden. • Wenn mehrere Antworten zur Auswahl stehen, soll ein Kreuz (X) die richtige Antwort kennzeichnen. 																																																															
Datum und Zeitpunkt																																																															
<ul style="list-style-type: none"> • Die Datumseinträge sollen im Format DD-MMM-YYYY eingetragen werden, e.g. 05-Mai-2009. Die entsprechenden Monatsabkürzungen: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td>Januar</td><td>=</td><td>Jan</td><td></td><td>Mai</td><td>=</td><td>Mai</td><td></td><td>September</td><td>=</td><td>Sep</td> </tr> <tr> <td>Februar</td><td>=</td><td>Feb</td><td></td><td>Juni</td><td>=</td><td>Jun</td><td></td><td>Oktober</td><td>=</td><td>Okt</td> </tr> <tr> <td>März</td><td>=</td><td>Mar</td><td></td><td>Juli</td><td>=</td><td>Jul</td><td></td><td>November</td><td>=</td><td>Nov</td> </tr> <tr> <td>April</td><td>=</td><td>Apr</td><td></td><td>August</td><td>=</td><td>Aug</td><td></td><td>Dezember</td><td>=</td><td>Dec</td> </tr> </table> Sollte das exakte Datum nicht bekannt sein (e.g. soll ein Ereignis vom Beginn der Studie beschrieben werden), soll "NK" für die nicht bekannten Informationen eingetragen werden: <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>N</td><td>K</td><td>N</td><td>K</td><td></td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>DD</td><td></td><td>MMM</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>YYYY</td> </tr> </table> • Alle Zeitangaben sollen im 24-Stunden-Format erfolgen (e.g. 13:00). 	Januar	=	Jan		Mai	=	Mai		September	=	Sep	Februar	=	Feb		Juni	=	Jun		Oktober	=	Okt	März	=	Mar		Juli	=	Jul		November	=	Nov	April	=	Apr		August	=	Aug		Dezember	=	Dec	N	K	N	K		2	0	0	9	DD		MMM						YYYY	
Januar	=	Jan		Mai	=	Mai		September	=	Sep																																																					
Februar	=	Feb		Juni	=	Jun		Oktober	=	Okt																																																					
März	=	Mar		Juli	=	Jul		November	=	Nov																																																					
April	=	Apr		August	=	Aug		Dezember	=	Dec																																																					
N	K	N	K		2	0	0	9																																																							
DD		MMM						YYYY																																																							
Fehlerkorrekturen																																																															
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlerhafte Einträge sollen nicht überschrieben oder gelöscht werden. • Der fehlerhafte Eintrag soll mit einer einfachen Linie durchgestrichen werden. • Der korrigierte Eintrag soll neben dem fehlerhaften Eintrag erfolgen. • Die Korrektur soll mit Datum und Unterschrift versehen werden. 																																																															

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 0: Screening				
Participant Number: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>				
<p>Einschluss-/Ausschlusskriterien</p> <p>*alle Kriterien müssen zutreffen</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - gesunde männliche Probanden, 18-40 LJ - Einverständnis zur Studienteilnahme - Ausreichende Compliance - Unterschriebene Einverständniserklärung - Einwilligung zur Schwangerschaftsverhütung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metabolische Störung (Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertriglyzeridämie) - chronischer Nikotin-/Alkoholabusus - bekannte HIV-Infektion - BMI > 25 oder <18 - Chronische Einnahme apothekenpflichtiger Mittel - Bekannte Leber/Niereninsuffizienz, relevante Herz-Kreislauf-Störungen, pulmonale, gastrointestinale, endokrinologische, rheumatologische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen - Bekannte Kontraindikation/Unverträglichkeit für die Studienmedikation - Nach Einschätzung des Investigators vorliegende Gefährdung der Studie oder des Probanden - Teilnahme an anderen interventionellen klinischen Prüfungen - Abhängigkeits-/Arbeitsverhältnis zum Sponsor/Prüfer - Unterbringung in Anstalt (gerichtliche/behördliche Anordnung) 	erfüllt <input type="checkbox"/> ₁	nicht erfüllt* <input type="checkbox"/> ₂		
Datum der Einverständniserklärung	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
Geburtsdatum	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
Geschlecht	<input type="checkbox"/> ₁ Male			
Datum der Aufnahme in die Studie	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
Akute Erkrankung in den letzten 28 Tagen	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein		
Medikamente in den letzten 28 Tagen	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein		

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Screening - Medizinische Vorgeschichte

Existieren relevante Vorerkrankungen ₁ JA ₂ NEIN

Wenn JA, bitte ICD-10 Code nach der angefügten Tabelle vorlegen

<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

Code	Title	Code	Title
1	Certain infectious and parasitic diseases	12	Diseases of the skin and subcutaneous tissue
2	Neoplasms	13	Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue
3	Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism	14	Diseases of the genitourinary system
4	Endocrine, nutritional and metabolic diseases		
5	Mental and behavioural disorders	16	Certain conditions originating in the perinatal period
6	Diseases of the nervous system	17	Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities
7	Diseases of the eye and adnexa	18	Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified
8	Diseases of the ear and mastoid process	19	Injury, poisoning and certain other consequences of external causes
9	Diseases of the circulatory system	20	External causes of morbidity and mortality
10	Diseases of the respiratory system	21	Factors influencing health status and contact with health services
11	Diseases of the digestive system	22	Codes for special purposes

Medizinische Vorgeschichte

Code	Symptom	Beginn	Ende
		<input type="text"/> <input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> NK	<input type="text"/> <input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> NK
		<input type="text"/> <input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> NK	<input type="text"/> <input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> NK
		<input type="text"/> <input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> NK	<input type="text"/> <input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> NK
		<input type="text"/> <input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> NK	<input type="text"/> <input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> NK
		<input type="text"/> <input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> NK	<input type="text"/> <input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> NK

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 0: Klinische Untersuchung			
Gewicht	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg	Körpergröße	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
Temperatur	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C	Messmethode Ohr <input type="checkbox"/> ₁ .	Puls <input type="text"/> <input type="text"/> bpm
Atemfrequenz	<input type="text"/> <input type="text"/> bpm	Blutdruck	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg
	Normal	Abnormal	Beschreibung
ZNS	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	_____
Cor	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	_____
Pulmo	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	_____
GI Trakt	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	_____
Gelenke	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	_____
Haut/Sonstiges	<input type="checkbox"/> ₁ .	<input type="checkbox"/> ₂ .	_____
Negative HIV-Serologie liegt vor		<input type="checkbox"/> ₁ . Ja	<input type="checkbox"/> ₂ . Nein

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 1, Seite 1/5: Baseline Tag 1			
Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
		Blutzucker	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Temperatur	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C	Messmethode Ohr <input type="checkbox"/> ₁	Puls <input type="text"/> <input type="text"/> bpm
Atemfrequenz	<input type="text"/> <input type="text"/> bpm	Blutdruck	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg
Klinische Symptome		Keine Symptome <input type="checkbox"/> ₂	
	Normal	Abnormal	Beschreibung
ZNS	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Cor	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Pulmo	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
GI Trakt	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Gelenke	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Haut/Sonstiges	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____

Proband nüchtern	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Hämatologie und klinische Chemie	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Lipidprofil und metabolische Hormone	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Urin-Stix	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Blutasservierung (1 Serum und 1 EDTA)	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Klinische Beschwerden während des Insulinclamps?	<input type="checkbox"/> ₁ Ja, welche: _____	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Klinische Beschwerden nach dem Insulinclamp?	<input type="checkbox"/> ₁ Ja, welche: _____	<input type="checkbox"/> ₂ Nein

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 1, Seite 2/5: Baseline Tag 1			
Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
	Normal	Abnormal	Beschreibung
Elektrolyte/Niere (K, Na, Krea)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Leberparameter (yGT, GPT, GOT, aP, Bilirubin)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Blutzucker	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Hämatologie	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Lipidprofil	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Urin-Stix	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____

Randomisierung erfolgt:	QD	QD	QD
	STRIBLD <input type="checkbox"/>	TVD+LPV/r <input type="checkbox"/>	TVD+DRV/r <input type="checkbox"/>
Studien-Arm:	1	2	3
Studienmedikation ausgegeben?	<input type="checkbox"/> _{1.} Ja, Chargennummer: _____		

CASE REPORT FORM

Participant Number: **Visite 1, Seite 3/5: Baseline Tag 1**

Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
-------	---	------	--

Laborparameter	Gemessener Wert (nach 12 h Karenz)	Referenzbereich
Hämatologie		
Hämoglobin		14 - 18 g/dl
Hämatokrit		40 - 48 %
Erythrozyten		4,5 - 6,0 T/l
MCV		82 - 92 fl
MCH		27 - 32 pg
MCHC		32 - 36 g/dl
Leukozyten		4,0 - 9,0 G/l
Thrombozyten		150 - 450 G/l
Klinische Chemie		
Gamma-GT		< 66 U/l
GPT (ALAT)		10 - 50 U/l
GOT (ASAT)		10 - 50 U/l
Alkalische Phosphatase		40 - 129 U/l
Bilirubin (gesamt)		< 1,2 mg/dl
Kreatinin		0,7 - 1,3 mg/dl
Kalium		3,5 - 5,0 mmol/l
Natrium		135 - 145 mmol/l
Glucose		70 - 110 mg/dl
HbA1c		4,8 - 5,9 %
TSH		0,4 - 3,8 µlU/ml
Lipidprofil		
Triglyceride		70 - 200 mg/dl
Cholesterin		140 - 240 mg/dl
HDL-Cholesterin		> 35 mg/dl
LDL-Cholesterin		90 - 190 mg/dl
LP(a)		< 30 mg/dl
Metabolische Hormone		
GLP-1		
Glukagon		
Adiponectin		

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 1, Seite 4/5: Baseline Tag 1			
Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>

Laborparameter	Gemessener Wert (nach 12 h Karenz)	Referenzbereich
Urin-Stix		
Spezifisches Gewicht		1,005 – 1,030 g/ml
Leukozyten		negativ
Nitrit		negativ
pH-Wert		pH 5 - 7
Eiweiß		negativ
Glucose		negativ
Ketonkörper		negativ
Urobilinogen		normal
Bilirubin		negativ
Blut		negativ

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 1, Seite 5/5: Baseline Tag 1

Datum Zeit :

Clampmessung				
Zeit in min	Glukose	Kalium	Insulin im Serum	C-Peptid
0				
5				
10				
Nach 10 min Priming-Phase 20% Glukose Lsg infundiert (Ziel-Bluglukose-Spiegel 90 +/- 5mg/dl)				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				
70				
75				
80				
85				
90				
95				
100				
105				
110				
115				
120				

CASE REPORT FORM

Participant Number:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Visite 2: Tag 3 +/- 1 → telefonische Visite	
Datum	<input type="text" value="DDMMYYYY"/> Zeit <input type="text" value="HH:MM"/>
Regelmäßige Studienmedikation JA <input type="checkbox"/> _1 NEIN <input type="checkbox"/> _2	
Klinische Symptome <input type="checkbox"/> _1	Keine Symptome <input type="checkbox"/> _2
Begleitmedikation:	JA <input type="checkbox"/> _1 _____ NEIN <input type="checkbox"/> _2

Bemerkungen

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 3, Seite 1/3: Tag 7 +/-2 → klinischer Verlauf/Compliance			
Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
Einnahme der Tabletten	JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	Laborkontrolle vorgenommen?	JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>
Temperatur	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C	Messmethode Ohr	<input type="checkbox"/> ₁ Puls <input type="text"/> <input type="text"/> bpm
Atemfrequenz	<input type="text"/> <input type="text"/> bpm	Blutdruck	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg
Klinische Symptome <input type="checkbox"/> ₁		Keine Symptome <input type="checkbox"/> ₂	
	Normal	Abnormal	Beschreibung
ZNS	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Cor	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Pulmo	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
GI Trakt	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Haut	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Gelenke/Sonstiges	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 3, Seite 2/3: Tag 7 +/- 2 → Laborkontrolle/Pill counting

Datum Zeit :

	Normal	Abnormal	Beschreibung
Elektrolyte/Niere (K, Na, Krea)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Leberparameter (yGT, GPT)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Blutzucker	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Hämatologie	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Blutasservierung (1 Serum und 1 EDTA)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	Abgenommen? JA <input type="checkbox"/> ₁ NEIN <input type="checkbox"/> ₂
Studienmedikation vollständig eingenommen (Pill counting)?	JA <input type="checkbox"/> ₁ NEIN <input type="checkbox"/> ₂ _____		
	Präparat		Anzahl mitgeführter Tbl.
	1) _____		_____
	2) _____		_____
	3) _____		_____

CASE REPORT FORM

Participant Number:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Visite 3, Seite 3/3: Tag 7 +/- 2 → Laborkontrolle/Pill counting			
Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>

Laborparameter	Gemessener Wert	Referenzbereich
Hämatologie		
Hämoglobin		14 - 18 g/dl
Hämatokrit		40 - 48 %
Erythrozyten		4,5 - 6,0 T/l
MCV		82 - 92 fl
MCH		27 - 32 pg
MCHC		32 - 36 g/dl
Leukozyten		4,0 - 9,0 G/l
Thrombozyten		150 - 450 G/l
Klinische Chemie		
Gamma-GT		< 66 U/l
GPT (ALAT)		10 - 50 U/l
Kreatinin		0,7 - 1,3 mg/dl
Kalium		3,5 - 5,0 mmol/l
Natrium		135 - 145 mmol/l
Glucose		70 - 110 mg/dl

CASE REPORT FORM

Participant Number:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Visite 4: Tag10 +/- 1 → telefonische Visite																		
Datum	<table border="1"> <tr> <td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td> </tr> </table>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Zeit	<table border="1"> <tr> <td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td>:</td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td> </tr> </table>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>									
<input type="text"/>	<input type="text"/>	:	<input type="text"/>	<input type="text"/>														
Regelmäßige Studienmedikation		JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>															
Klinische Symptome <input type="checkbox"/>		Keine Symptome <input type="checkbox"/>																
Begleitmedikation:	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>																

Bemerkungen

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 5, Seite 1/5: Tag 14 +/- 2 → 2. Insulinclamp-Untersuchung			
Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
		Blutzucker	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Temperatur	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C	Messmethode Ohr <input type="checkbox"/> ₁	Puls <input type="text"/> <input type="text"/> bpm
Atemfrequenz	<input type="text"/> <input type="text"/> bpm	Blutdruck	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg
Klinische Symptome <input type="checkbox"/> ₁		Keine Symptome <input type="checkbox"/> ₂	
	Normal	Abnormal	Beschreibung
ZNS	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Cor	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Pulmo	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
GI Trakt	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Gelenke	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____
Haut/Sonstiges	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	_____

Proband nüchtern	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Hämatologie und klinische Chemie	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Lipidprofil und metabolische Hormone	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Urin-Stix	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Blutasservierung (1 Serum und 1 EDTA)	<input type="checkbox"/> ₁ Ja	<input type="checkbox"/> ₂ Nein
Klinische Beschwerden während des Insulinclamps?	<input type="checkbox"/> ₁ Ja, welche: _____	<input type="checkbox"/> ₂ Nein

Klinische Beschwerden nach dem Insulinclamp?	<input type="checkbox"/> ₁ Ja, welche: _____	<input type="checkbox"/> ₂ Nein

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 5, Seite 2/5: Tag 14 +/- 2 → 2. Insulinclamp-Untersuchung			
Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
	Normal	Abnormal	Beschreibung
Elektrolyte/Niere (K, Na, Krea)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Leberparameter (yGT, GPT, GOT, aP, Bilirubin)	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Blutzucker	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Hämatologie	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Lipidprofil	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Urin-Stix	<input type="checkbox"/> _{1.}	<input type="checkbox"/> _{2.}	_____
Studienmedikation zurückgenommen (Pill counting)?	<input type="checkbox"/> _{1.} Ja		<input type="checkbox"/> _{2.} Nein
	Chargennummer: _____		
	Präparat		Anzahl zurückgenommener Tbl.
	1) _____		_____
	2) _____		_____
	3) _____		_____

CASE REPORT FORM

Participant Number: **Visite 5, Seite 3/5: Tag 14 +/- 2 → 2. Insulinclamp-Untersuchung**

Datum	<input type="text"/>	Zeit	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
-------	---	------	--

Laborparameter	Gemessener Wert (nach 12 h Karenz)	Referenzbereich
Hämatologie		
Hämoglobin		14 - 18 g/dl
Hämatokrit		40 - 48 %
Erythrozyten		4,5 - 6,0 T/l
MCV		82 - 92 fl
MCH		27 - 32 pg
MCHC		32 - 36 g/dl
Leukozyten		4,0 - 9,0 G/l
Thrombozyten		150 - 450 G/l
Klinische Chemie		
Gamma-GT		< 66 U/l
GPT (ALAT)		10 - 50 U/l
GOT (ASAT)		10 - 50 U/l
Alkalische Phosphatase		40 - 129 U/l
Bilirubin (gesamt)		< 1,2 mg/dl
Kreatinin		0,7 - 1,3 mg/dl
Kalium		3,5 - 5,0 mmol/l
Natrium		135 - 145 mmol/l
Glucose		70 - 110 mg/dl
Lipidprofil		
Triglyceride		70 - 200 mg/dl
Cholesterin		140 - 240 mg/dl
HDL-Cholesterin		> 35 mg/dl
LDL-Cholesterin		90 - 190 mg/dl
Metabolische Hormone		
GLP-1		
Glukagon		
Adiponectin		

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 5, Seite 4/5: Tag 14 +/- 2 → 2. Insulinclamp-Untersuchung

Datum Zeit :

Laborparameter	Gemessener Wert (nach 12 h Karenz)	Referenzbereich
Urin-Stix		
Spezifisches Gewicht		1,005 – 1,030 g/ml
Leukozyten		negativ
Nitrit		negativ
pH-Wert		pH 5-7
Eiweiß		negativ
Glucose		negativ
Ketonkörper		negativ
Urobilinogen		normal
Bilirubin		negativ
Blut		negativ

CASE REPORT FORM

Participant Number:

Visite 5, Seite 5/5: Tag 14 +/- 2 → 2. Insulinclamp-Untersuchung

Datum Zeit :

Clampmessung				
Zeit in min	Glukose	Kalium	Insulin im Serum	C-Peptid
0				
5				
10				
Nach 10 min Priming-Phase 20% Glukose Lsg infundiert (Ziel-Bluglukose-Spiegel 90 +/- 5mg/dl)				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				
70				
75				
80				
85				
90				
95				
100				
105				
110				
115				
120				

CASE REPORT FORM

Participant Number:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------

AE/SAE	
AE/SAE-Bezeichnung	
Schweregrad	<input type="checkbox"/> ₁ Leicht <input type="checkbox"/> ₂ Mittelschwer <input type="checkbox"/> ₃ Schwer <input type="checkbox"/> ₁ Death <input type="checkbox"/> ₂ Life-threatening <input type="checkbox"/> ₃ Persistent or symptomatic disability or incapacity <input type="checkbox"/> ₄ Hospitalisation or prolongation of hospitalisation <input type="checkbox"/> ₅ Congenital anomaly or birth defect <input type="checkbox"/> ₆ Other important medical event
Beginn	<input type="text"/>
Ende	<input type="text"/> ODER <input type="checkbox"/> weiterhin vorliegend
Therapie	<input type="checkbox"/> ₁ Keine <input type="checkbox"/> ₂ Medikament <input type="checkbox"/> ₃ nicht-medikamentös <input type="checkbox"/> ₄ nicht-medikamentös und Medikament
Vorgehen mit dem Studienmedikament	<input type="checkbox"/> ₁ Dosis unverändert <input type="checkbox"/> ₃ Medikament zeitweise gestoppt <input type="checkbox"/> ₄ Medikament gestoppt <input type="checkbox"/> ₉₉ NK
Ergebnis	<input type="checkbox"/> ₁ komplette Rekonvaleszenz <input type="checkbox"/> ₂ in der Rekonvaleszenz-Phase <input type="checkbox"/> ₃ Spätfolgen <input type="checkbox"/> ₄ anhaltende Beschwerden <input type="checkbox"/> ₅ tödlich <input type="checkbox"/> ₉₉ NK
Zusammenhang mit dem Studienmedikament	STRIBILD <input type="checkbox"/> Truvada <input type="checkbox"/> LPV/r <input type="checkbox"/> DRV/r <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> ₁ sicher <input type="checkbox"/> ₂ wahrscheinlich <input type="checkbox"/> ₃ möglich <input type="checkbox"/> ₄ unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> ₅ unabhängig <input type="checkbox"/> ₆ NK
SUSAR	<input type="checkbox"/> ₁ Ja <input type="checkbox"/> ₂ Nein

Bemerkungen	

CASE REPORT FORM TEMPLATE
FINAL STUDY OUTCOME

Participant Number:

Outcome der Studie	
Proband schloß die Studie ab <input type="checkbox"/>	Datum: <input style="width: 100px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>
Wenn frühzeitig abgebrochen, dann ab dem Datum:	<input style="width: 100px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>
Ursache für den frühzeitigen Studienabbruch:	<input type="checkbox"/> ₁ Non-compliance <input type="checkbox"/> ₂ AE/SAE <input type="checkbox"/> ₃ Einverständniserklärung zurückgezogen <input type="checkbox"/> ₅ Lost to follow-up <input type="checkbox"/> ₆ weitere _____
Anmerkungen:	<div style="border-bottom: 1px solid black; height: 20px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 20px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 20px;"></div>
Investigator's Statement: I have reviewed the data recorded in this CRF and confirm that the data are complete and accurate	
Investigator (Full name): _____	
Investigator Signed? <input type="checkbox"/>	
Signature Date:	<input style="width: 100px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Roland M. Schmid, dem ärztlichen Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar, herzlich für die Möglichkeit danken, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Der größte Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. Christoph D. Spinner, für die Überlassung des Themas, für seinen fachlichen Rat und seine Unterstützung zu jeder Zeit. Er motivierte mich vom ersten bis zum letzten Tag meiner Dissertation und beriet mich in allen erdenklichen Fragen. Sein stets offenes Ohr für anfallende Probleme und sowie konstruktive Kritik verliehen mir die Ausdauer, meine Dissertation fertigzustellen.

Ganz herzlich danken möchte ich auch dem ganzen Team der AG Infektiologie, welches mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Außerdem gilt mein herzlicher Dank den Mitarbeitern der MucResearch GmbH. Sie hatten stets ein offenes Ohr für die Beantwortung von zahlreichen organisatorischen Fragen und kamen mir in Vielem flexibel entgegen.

Mein besonderer Dank gilt den Probanden, die sich bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. Die Studie und somit meine Dissertation waren nur durch ihre Mithilfe möglich.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mich zu jedem erdenklichen Zeitpunkt meines Studiums unterstützt haben und mir damit diese Dissertation erst ermöglicht haben.

Auch meinen Geschwistern möchte ich auf diesem Wege für ihre stetige Unterstützung, ihre Motivation und ihren Rückhalt danken.