

AIDS-HILFE KÖLN

# MED-INFO

Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

Ausgabe 65

Aktualisierte Neuauflage Dezember 2007

## HIV-Therapie

### Antiretrovirale Therapiestrategien

#### Zu dieser Ausgabe:

Die Behandlung der HIV-Infektion hat sich in den letzten Jahren rasant entwickelt.

Zwar ist es heute möglich, den Krankheitsverlauf entscheidend zu verbessern. Auch ist es für viele einfacher geworden, eine Therapie konsequent einzuhalten. Einer der Gründe dafür ist, dass sehr viel weniger Tabletten genommen werden müssen als noch vor einigen Jahren. Es gibt auch mehr Kombinationsmöglichkeiten durch eine höhere Anzahl verfügbarer Medikamente. Gleichzeitig fällt es aber nicht nur Menschen mit HIV und AIDS, sondern auch Ärzten, die sich täglich mit diesem Thema beschäftigen, schwer, den Überblick über die komplexen Zusammenhänge zu bewahren.

In diesem MED-INFO soll in leicht verständlicher Sprache eine aktuelle Übersicht über den Stand der antiretroviralen Therapie gegeben werden.

# Was ist HIV? Was ist AIDS?

HIV ist die Abkürzung für ‚Humanes Immundefizienz Virus‘, d.h. menschliches Abwehrschwäche-Virus. HIV ist der Erreger von AIDS, was wiederum die Abkürzung für ‚Acquired Immunodeficiency Syndrome‘ ist und übersetzt ‚erworbenes Abwehrschwäche-Syndrom‘ heißt.

Eine Ansteckung mit HIV kann durch ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einem HIV-infizierten Menschen oder durch die Übertragung von HIV-haltigem Blut z.B. durch Bluttransfusion oder durch die gemeinsame Benutzung von Nadeln beim intra-venösen-Drogengebrauch erfolgen.

Um zu verstehen, warum und wie HIV einerseits krank macht und wie andererseits die Medikamente gegen HIV wirken, ist es hilfreich, sich den Vermehrungs- und Lebenszyklus von HIV klar zu machen.

HIV kann sich wie alle Viren nicht alleine vermehren, weil es mit einigen dafür notwendigen Werkzeugen und Bausteinen nicht ausgestattet ist. Es braucht deshalb Zellen, in die es eindringen und die es benutzen kann, um die eigenen Bestandteile zu vervielfältigen, aus denen dann neue Viren zusammengesetzt werden.

## Wie kommt HIV in die Körperzellen?

Im Körper dockt HIV an bestimmte Körperzellen an. Hierbei verbindet sich die Virushülle mit ‚Andockstellen‘ auf der Zelloberfläche, den Rezeptoren. Die Rezeptoren, die HIV zum Andocken braucht, sind der CD4-Rezeptor und die Korezeptoren (CCR5 und CXCR4). HIV kann nur solche Zellen infizieren, die diese Rezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen; das sind vor allem die T-Lymphozyten (T-Helferzellen), eine spezielle Untergruppe von Abwehrzellen, andere Abwehrzellen

(Makrophagen) und einige weitere Körperzellen, z.B. im Gehirn.

Wenn HIV an die Zelle angedockt hat, wirft es einen Anker aus, mit dem es sich in der Zelloberfläche einhakt. Durch das Aufrollen seiner Ankerkette nähert sich das Virus der Zelloberfläche an. Liegen Virushülle und Zelloberfläche aneinander, verschmelzen sie miteinander. Dieser Vorgang wird Fusion genannt.

## Wie vermehrt sich HIV?

In der Zelle wirft das Virus seine Hülle ab und setzt dadurch sein Erbgut frei. Das Virus-Erbgut muss in das Erbgut der Zelle eingeschleust werden, damit nun die Zelle aus diesem Erbgut neues Virusmaterial produzieren kann. Das Viruserbgut liegt bei HIV als eine einzelsträngige Kette, der RNA vor. Das Erbgut der Körperzelle dagegen ist eine doppelsträngige, ineinander verdrehte Kette (DNA). Das Viruserbgut (RNA) muss zunächst in eine für die Zelle lesbare Form (DNA) umgewandelt werden. Das besorgt das Enzym Reverse Transkriptase, das die RNA im Prozess der reversen Transkription in DNA umschreibt. Enzyme sind Eiweißmoleküle, die jeweils bestimmte chemische Reaktionen im Organismus ermöglichen, z.B. bei der Verdauung, der Energiegewinnung oder der Vermehrung von Zellen. Hat die Reverse Transkriptase die Virus-RNA in DNA umgewandelt, wird diese in den Kern der Zelle eingeschleust und dort

mithilfe eines weiteren Enzyms, der sogenannten ‚Integrase‘, in die DNA der Zelle eingebaut. Nun beginnt die Zelle, statt aus der eigenen DNA Baupläne für eigene Bausteine abzulesen, das Viruserbgut in Baupläne umzusetzen und danach Virusbestandteile herzustellen. Die einzelnen Virusbestandteile werden dann noch in der Zelle mithilfe der sogenannten Protease zurechtgeschnitten und zusammengesetzt.

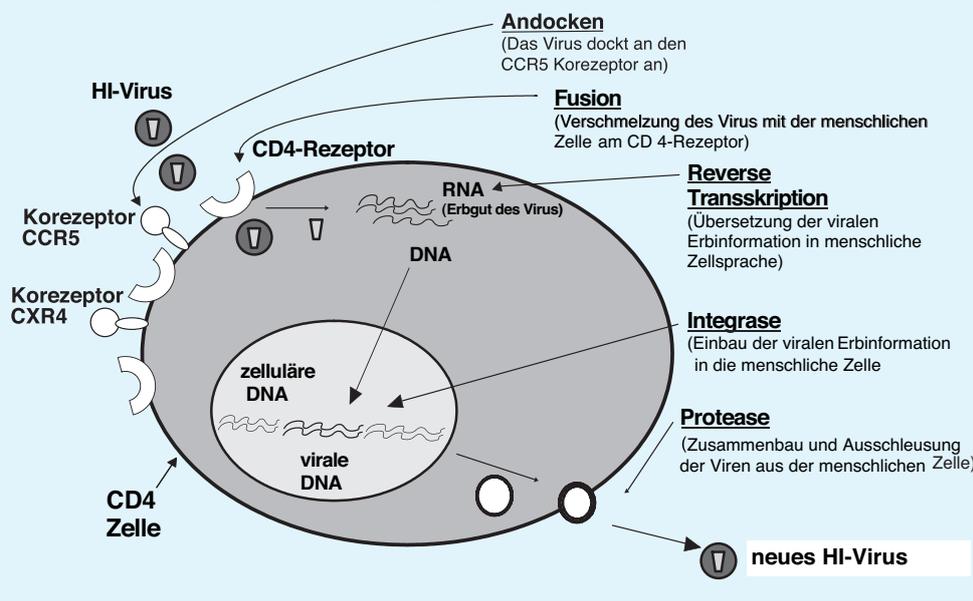
Die neu gebildeten Viruspartikel knospen schließlich von der Zelloberfläche aus, werden so freigesetzt und können neue Zellen infizieren. Aus einem Virus, das die Zelle ursprünglich infiziert hat, gehen so zahlreiche neue Viren hervor. Man hat errechnet, dass auf diese Weise am Tag mehrere Milliarden neue Viren im Körper gebildet werden.

## Wie macht HIV krank?

Die infizierten Zellen, die statt für sich selbst nur noch für die Virusvermehrung arbeiten, gehen schließlich zugrunde. Das bedeutet, dass die für die Funktion und Koordinierung der Immunabwehr des Körpers sehr wichtigen Helferzellen, die hauptsächlich vom Virus infiziert werden, immer weniger werden. Eine Zeit lang kann der Körper den Mangel noch durch Nachschub an Zellen aus-

gleichen, die Helferzellzahl bleibt stabil oder fällt nur sehr langsam ab. Nach einiger Zeit sind die Reserven aber erschöpft und die Immunabwehr bricht schrittweise zusammen. Dadurch wird der Körper angreifbar für Infektionen durch Viren, Pilze und andere Erreger, aber auch Tumore können sich unbehelligt von der Immunkontrolle entwickeln. Diese Erkrankungen werden als ‚opportunistische Erkrankungen‘ bezeichnet, weil sie die Schwäche des Abwehrsystems ausnutzen. Opportunistische Erkrankungen markieren das Stadium AIDS und sind letztlich der Grund dafür, dass HIV zum Tode führen kann.

### Vermehrungsschritte des HI-Virus



## Wie verläuft die HIV-Infektion?

Nachdem HIV in den Körper eingedrungen ist, vermehrt es sich zunächst sehr stark und das Immunsystem startet eine starke Gegenreaktion. Manche Menschen bemerken in dieser Phase, 2-6 Wochen nach Infektion, Symptome wie Müdigkeit und allgemeine Schwäche, Fieber, Lymphknotenschwellungen und Hautausschläge. Bei den meisten Infizierten verläuft diese akute Infektion jedoch unbemerkt oder die Symptome werden für einen grippalen Infekt gehalten.

Wenige Wochen nach der Infektion hat sich ein Gleichgewicht zwischen Virus und Körperabwehr eingestellt und die Virusvermehrung hat ein relativ stabiles Niveau erreicht. Dieses Niveau wird ‚viraler set-point‘ genannt. Er ist für jeden Men-

schen unterschiedlich und wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Die Höhe des viralen set-point hat offenbar Einfluss auf den Verlauf der HIV-Erkrankung. Die ständige Virusvermehrung und das Absterben der infizierten Zellen führen nun über Jahre zu einer langsam fortschreitenden Schwächung des Immunsystems. Wie schnell oder wie langsam dieser Prozess abläuft, ist von Mensch zu Mensch sehr verschieden und wahrscheinlich von vielen Faktoren abhängig. Im Mittel dauert es 5-10 Jahre, bis der Immundefekt so schwer geworden ist, dass AIDS-Erkrankungen auftreten. Dieses Stadium ist durch eine zunehmend geringere Helferzellzahl und einen Anstieg der Virusvermehrung gekennzeichnet.

# Wie kann der Arzt feststellen, wie die HIV-Infektion bei mir verläuft?

Für die Beurteilung des Verlaufes der HIV-Infektion muss einerseits aufmerksam auf Anzeichen und Beschwerden der Erkrankung geachtet werden. Andererseits helfen verschiedene Laborwerte bei der Beurteilung des Krankheitsstadiums. Das ist zum einen der Immunstatus, hier vor allem die Helferzellzahl, und zum anderen die Menge von HIV im Blut, auch als Viruslast bezeichnet.

Die Helferzellzahl wird im Blut gemessen. Sie wird als Zahl der Helferzellen pro Mikroliter ( $\mu\text{l}$ ) Blut angegeben. Die Helferzellzahl fällt schon bei ansonsten gesunden Menschen sehr unterschiedlich aus. Als normal wird eine Helferzellzahl über  $500/\mu\text{l}$  angesehen. Bei einer Helferzellzahl unter  $200/\mu\text{l}$  besteht ein hohes Risiko für opportunistische Erkrankungen, das umso mehr ansteigt, je niedriger die Helferzellzahl sinkt.

Die Viruslast sagt etwas über die Aktivität der HIV-Infektion aus. Je stärker sich das Virus im Körper vermehrt, desto höher ist die Viruslast. Eine verstärkte Virusvermehrung geht zu Lasten des Immunsystems und erhöht damit das Risiko eines

Fortschreitens der HIV-Infektion. Die Viruslast wird anhand der Anzahl von Exemplaren des Viruserbgutes, der HIV-RNA, pro ml Blut bestimmt. Man spricht dabei von Kopien der HIV-RNA.

Die heute üblichen sensiblen Testverfahren können schon 20-50 HIV-RNA-Kopien pro ml Blut nachweisen. Einen Normwert für die Höhe der Viruslast gibt es nicht. Bei den meisten HIV-Infizierten stellt sich die Viruslast auf einem bestimmten, im Verlauf zunächst relativ stabilem Niveau ein (viraler set point, s.o.). Als hoch wird eine Viruslast über 50.000-100.000 Kopien/ml Blut eingestuft.

Für die Beurteilung all dieser Faktoren ist viel Erfahrung in der Betreuung und Behandlung HIV-infizierter Menschen erforderlich. Es erscheint deshalb sinnvoll, sich über den Verlauf der Infektion und insbesondere für das Für und Wider eines Therapiebeginns im Einzelfall **mit einer Ärztin/ einem Arzt zu beraten, die/der Erfahrung in der Behandlung HIV-Infizierter hat.**

# Was bewirkt die HIV-Therapie?

Die antiretrovirale Therapie, auch ART genannt, zielt darauf ab, durch eine Hemmung der Virusvermehrung das Immunsystem vor dem fortgesetzten Angriff durch das Virus zu schützen. Es gehen dann keine Helferzellen mehr zugrunde und funktionsfähige Zellen können nachwachsen. So kann verhindert werden, dass das Immunsystem immer schwächer wird und schließlich opportunistische Erkrankungen auftreten.

Seit Mitte der achtziger Jahre gab es zunächst einzelne Medikamente mit antiretroviraler Wirkung. Durch ihren Einsatz bei Menschen mit HIV und AIDS konnte zunächst ein momentaner Stillstand der Erkrankung erzielt werden. Jedoch konnte mit diesen Einzelsubstanzen kein dauerhafter Therapieerfolg im Sinne einer Lebensverlängerung

erreicht werden, weil es unter der Einnahme von nur einer Substanz in der Regel zu einem raschen Therapieversagen kommt. Trotz fortgesetzter Einnahme des Medikamentes kommt es dann wieder zu einer Virusvermehrung und zu einem erneuten Abfall der Helferzellzahl und damit zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Ursache dieses Therapieversagens ist dabei in der Regel eine Resistenzentwicklung (siehe unten).

Ein Durchbruch in der HIV-Therapie wurde Mitte der neunziger Jahre erzielt, da neue Medikamente mit anderen Wirkweisen verfügbar waren. Durch die Kombination dieser Medikamente mit unterschiedlichen Angriffspunkten konnte die Virusvermehrung vollständiger und damit auch dauerhafter unterdrückt werden. Das hat dazu

geführt, dass dort, wo diese Medikamentenkombinationen heute verfügbar sind, d.h. vor allem in westlichen Industrienationen, sehr viel weniger Menschen mit HIV/AIDS neue opportunistische Erkrankungen erleiden und an den Folgen der HIV-Infektion sterben.

Heilung, in dem Sinne, dass die Medikamente das Virus vollständig zum Verschwinden bringen, kann mit der Therapie bis heute jedoch nicht erreicht werden. Allerdings kann das Fortschreiten der Erkrankung zu AIDS und Tod heute schon wirksam aufgehalten werden.

Das Ziel der antiretroviralen Therapie ist dabei, zunächst die Virusvermehrung so stark zu unterdrücken, dass die Viruslast nicht mehr gemessen werden kann. Die Viruslast liegt dann also unter der Nachweisgrenze. Je besser und je länger die Viruslast so unterdrückt wird, desto besser kann sich das Immunsystem erholen, da keine neuen Viren mehr gebildet werden können, die die Abwehrzellen befallen und absterben lassen.

## Wie wirken die antiretroviralen Medikamente?

1. **nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)**
2. **nukleotidische reverse Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI)**
3. **nicht-nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)**
4. **Protease-Inhibitoren (PI)**
5. **Fusions-Inhibitoren (FI)**
6. **Korezeptorblocker**
7. **Integrasehemmer**

Die zurzeit verfügbaren antiretroviralen Medikamente greifen in den Vermehrungszyklus von HIV ein und unterbrechen ihn. Nach ihren Angriffspunkten und ihrem Wirkmechanismus können mittlerweile sieben Substanzklassen unterschieden werden:

**Nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)** blockieren das Umschreiben der Virus-RNA in DNA. Sie sind den DNA-Bausteinen, den Nukleinsäuren, sehr ähnlich, aber mit ihnen nicht identisch, weshalb sie auch Nukleosidanaloga (analog = ähnlich/entsprechend) genannt werden. Wenn sie als Tablette eingenommen werden, werden sie durch die Darmzellen aufgenommen und in den Blutkreislauf abgegeben. Von dort gelangen sie in die Zelle. In der Zelle werden sie zunächst aktiviert. In aktivierter Form bieten sie sich nun wie die zelleigenen Nukleinsäuren der reversen Transkriptase zur DNA-Produktion an. Wann immer nun aber ein solches Nukleosidanaloga statt einer echten Nukleinsäure in den wachsenden DNA-Strang eingebaut wird, wird die DNA-Kette instabil und bricht ab. So entsteht keine vollständige und funktionierende DNA-Kopie der Virus-RNA. Das Viruserbgut kann also nicht mehr in das Erbgut der Zelle eingebaut wer-

den und infolgedessen auch nicht durch die Zelle vermehrt und in Baupläne für Virusbestandteile umgesetzt werden. So wird die Produktion neuer Viren unterbunden.

**Nukleotidische reverse Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI)** wirken genauso wie die NRTI. Aufgrund ihrer chemischen Eigenschaft entfällt jedoch ein Aktivierungsschritt in der Zelle. Außerdem sind sie sozusagen etwas sperriger als NRTI und fallen deshalb nicht so einfach aus der DNA-Kette wieder heraus, wodurch die NRTI-Wirkung z.T. aufgehoben werden kann.

Auch **nicht-nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)** hemmen die Umwandlung von Virus-RNA in DNA. Sie haben aber eine andere chemische Struktur. Sie ähneln den zelleigenen Nukleinsäuren nicht. Sie binden einfach direkt an das Enzym an und blockieren so seine Wirkung.

**Protease-Inhibitoren (PI)** haben dagegen einen anderen Angriffspunkt. Sie binden sich an die Protease. Das ist das Enzym, das die in der Zelle gebildeten Virusbestandteile zurechtschneiden und zusammenbauen soll. Durch die Bindung blockieren sie diese Wirkung und die gebildeten

Virusbestandteile können nicht zu neuen infektiönsfähigen Viren zusammengesetzt werden. Es entstehen lediglich unreife Viruspartikel, die keine neuen Zellen infizieren können.

**Fusions-Inhibitoren (FI)** greifen schon dort an, wo sich das Virus an eine Zielzelle anlagert und in sie eindringen will. Wie im Vermehrungszyklus erläutert, dockt HIV zunächst an die Rezeptoren der Zielzelle an und wirft dann seinen Anker, das GP 41-Molekül, aus. Der Fusions-Inhibitor bindet sich nun an das GP 41 und blockiert das Aufrollen der Ankerkette. HIV kann also nicht mit der Zellhülle verschmelzen (fusionieren).

**Korezeptorblocker** greifen noch einen Schritt früher ein. Sie besetzen bestimmte Andockstellen für das Virus auf der Oberfläche der Körperzelle. Ein Virus kann hier dann nicht mehr andocken, um in die Zelle einzudringen. Bisher hat sich ein Blocker für den CCR 5-Korezeptor bewährt und steht für die Behandlung zur Verfügung.

**Integrasehemmer** binden und blockieren das Enzym Integrase. Dadurch kann das Virus nicht mehr in das Erbgut der Körperzelle eingebaut werden, was eine Voraussetzung für die Virusvermehrung ist.

## Wie ist eine antiretrovirale Therapie aufgebaut?

Wie die Geschichte der HIV-Therapie gelehrt hat, sind Behandlungen mit einzelnen Substanzen nicht geeignet, die Virusvermehrung nachhaltig zu unterdrücken und damit das Immunsystem zu schützen. Kombinationen mehrerer Medikamente sind deshalb der Standard, seit entsprechende Substanzen zur Verfügung stehen. Weil die Kombinationstherapien so unvergleichlich besser wirksam sind, wurden sie als ‚hochaktive antiretrovirale Therapie‘ (HAART) bezeichnet.

Die Auswahl unterschiedlicher Kombinationen von Medikamenten für die HAART ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. Dabei gibt es nicht die eine für alle PatientInnen gute Lösung, sondern es muss jeweils eine an die Situation angepasste Lösung gefunden werden, die dann auch vom Standard abweichen kann.

**Expertengremien empfehlen für bisher nicht behandelte PatientInnen folgende Kombinationen:**

1. zwei verschiedene NRTI + ein NNRTI
2. zwei verschiedene NRTI + ein PI (geboostert)
3. drei verschiedene NRTI

Die Basis der Therapie bilden also NRTI. Damit werden entweder ein NNRTI oder ein PI oder ein dritter NRTI kombiniert. Dreifach-NRTI-Kombinationen werden heute nur noch als Therapie der dritten Wahl betrachtet und sollten nur eingesetzt werden, wenn andere Kombinationen nicht in Frage kommen. In einigen Studien haben Dreifach-NRTI-Kombinationen gegenüber den anderen Therapieansätzen schlechtere Therapieerfolge gezeigt. Bei Therapien mit PI ist in den meisten Fällen eine ‚Boosterung‘ zu empfehlen.

## Was bedeutet Boosterung von PI?

Eine wichtige Voraussetzung für eine funktionierende antiretrovirale Therapie ist, dass die eingesetzten Medikamente in ausreichender Menge im Blut vorliegen, damit sie die Virusvermehrung möglichst vollständig unterdrücken und so Resistenzbildungen vermeiden können. Hierfür ist eine regelmäßige Einnahme sehr wesentlich. Wenn eine Dosis nicht rechtzeitig oder gar nicht eingenommen wird, fällt der Medikamentenspiegel im Blut ab. Ein unzureichender Spiegel ermöglicht die Vermehrung von Viren und begünstigt die Entstehung von Resistenzen. Unzureichende Medikamentenspiegel können aber auch andere Ursachen haben. Andere Medikamente können die Aufnahme der antiretroviralen Medikamente hemmen oder ihren Abbau in der Leber beschleunigen. Manche Medikamente werden, je nachdem, ob man etwas dazu isst, besser oder schlechter aus dem Darm aufgenommen. Und schließlich ist die Verarbeitung mancher Medikamente durch den Körper an sich günstiger oder ungünstiger. All dies wirkt sich auf den Medikamentenspiegel im Blut aus.

Manche PI erreichen nur unsichere, stark schwankende Medikamentenspiegel, weil sie nicht gut genug aus dem Darm aufgenommen oder sehr rasch wieder abgebaut werden. Deshalb mussten sie häufig mit bestimmten Essensvorschriften und unter genauer Einhaltung der Zeit eingenommen werden. Man hat dann erkannt, dass man den Abbau der PI in der Leber verlangsamen und dadurch deren Spiegel im Blut erhöhen und stabilisieren kann. Das wird mit ‚Boosterung‘ bezeichnet. Besonders stark kann der Abbau in der Leber durch schon sehr niedrige Dosen des PI Norvir® (Ritonavir) gehemmt werden. Die Einnahme vieler PI kann erheblich vereinfacht werden, indem sie mit einer geringen Dosis Norvir kombiniert werden. Die tägliche Einnahmehäufigkeit und die Pillenzahl können reduziert werden und Essensvorschriften fallen weg. Und trotzdem werden höhere und weniger schwankende Medikamentenspiegel im Blut erreicht.

## Welche Aspekte spielen bei den Therapiestrategien noch eine Rolle?

Verschiedene Faktoren spielen bei der Auswahl der jeweiligen Therapiestrategie und einzelner Substanzen eine wichtige Rolle, z.B. bekannte Medikamentenunverträglichkeiten, das Stadium der HIV-Erkrankung mit Viruslast und Helferzellzahl, begleitende medikamentöse Behandlungen, aber auch Vorlieben und Wünsche von PatientInnen und ihre Lebensumstände. Für manche Menschen ist es wichtig, möglichst wenige Pillen zu schlucken, oder sie wollen oder können bestimmte Nebenwirkungen keinesfalls hinnehmen, weil sie z.B. im Schichtdienst arbeiten oder anderweitig beruflich eingespannt sind. Wenn gleichzeitig wegen anderer Erkrankungen Medikamente eingenommen werden, müssen mögliche Wechselwirkungen mit den HIV-Medikamenten berücksichtigt werden. So ist nicht jede Therapie für jeden gut und geeignet, sondern es muss jeweils die beste Therapie für den Einzelnen gesucht werden. Und nicht immer erweist sich die erste Wahl als die beste, Anpassungen und Umstellungen können erforderlich sein.

Bei vorbehandelten PatientInnen kann die Auswahl der neuen Kombinationstherapie durch die vorherige Therapie eingeschränkt sein. Muss eine Therapie allein aufgrund von Verträglichkeitsproblemen gewechselt werden, hat ansonsten aber gut gewirkt, stehen prinzipiell alle anderen Medikamente zur Verfügung.

Muss jedoch die Therapie umgestellt werden, weil sie die Virusvermehrung nicht mehr vollständig unterdrücken konnte, bedeutet das, dass das Virus wahrscheinlich gegen manche Medikamente unempfindlich, das heißt, resistent geworden ist. Die neue Therapie muss also Medikamente enthalten, gegen die keine Unempfindlichkeit besteht. Die Auswahl der Medikamente für die Nachfolgetherapie sollte anhand einer sogenannten Resistenzanalyse erfolgen. Hiermit kann überprüft werden, gegen welche Medikamente Unempfindlichkeiten vorliegen und welche dagegen noch wirken sollten.

## Wie entstehen Resistenzen?

Die Entstehung von Resistenzen ist einer der wichtigsten Gründe, warum die Therapie nicht mehr funktioniert.

Im Körper von HIV-positiven Menschen werden täglich Milliarden neue Viren produziert. Bei der Vermehrung treten laufend auch Fehler auf, d.h. einige neue Kopien des Virus unterscheiden sich geringfügig von den anderen. Hier spricht man von „Mutanten“. Diese haben manchmal andere Eigenschaften als das Ausgangsvirus, der so genannte „Wildtyp“. HIV kann sich auch an den Stellen verändern, an denen die Medikamente eigentlich die Vermehrung unterbinden sollen (wenn z. B. nicht

genügend Wirkstoff im Blut vorhanden ist). Es „passen“ die antiretroviralen Medikamente nicht mehr richtig und die Wirkung versagt. Diese Mutanten vermehren sich dann ungehindert weiter, obwohl man Medikamente einnimmt. Dies bedeutet, dass man Resistenzen gegen bestimmte Medikamente entwickelt hat. Wenn sich Resistenzen entwickelt haben, wird sich HIV wesentlich schneller (weil ungehindert durch Medikamente) vermehren und der Gesundheitszustand wird sich wahrscheinlich verschlechtern.

Unregelmäßigkeit bei der Medikamenteneinnahme (also schlechte Compliance) ist eine der Hauptursachen für die Entwicklung von Resistenzen.

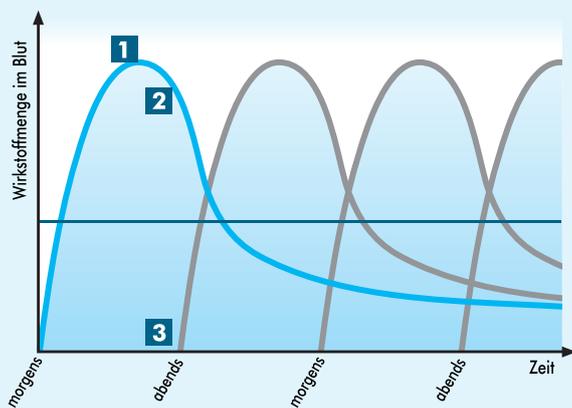


Abb. 1a: Einnahme nach Vorschrift

Wirkstoffmenge die minimal benötigt wird, um die Virusvermehrung zu unterdrücken

Unter Anwesenheit des Medikamentes kann es zur Virusvermehrung und Bildung von Resistenzen kommen

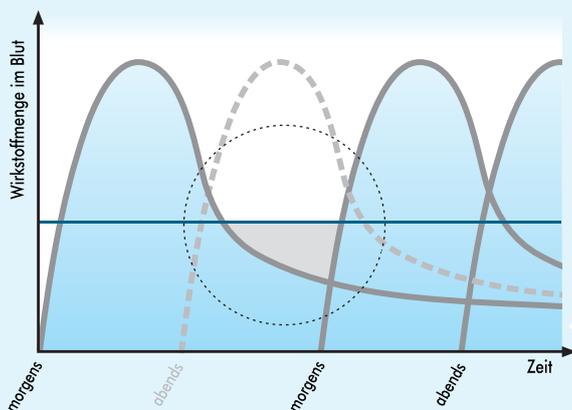


Abb. 1b: Auslassen einer Dosis

### Abb. 1: Einnahme von Medikamenten

- 1** Kurz nach der Einnahme des Medikamentes ist die Konzentration im Blut maximal hoch
- 2** Das Medikament wird im Körper abgebaut, die Konzentration sinkt ab
- 3** Zeit für die nächste Einnahme damit die Medikamentenmenge im Blut nicht so niedrig wird, dass die Vermehrung von HIV nicht mehr ausreichend gebremst wird

# Wann sollte eine antiretrovirale Therapie begonnen werden?

## Surf-Tipp:

Die aktuellen ‚Deutsch-Österreichischen Richtlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion‘ können im Internet nachgelesen werden unter [www.daignet.de](http://www.daignet.de) oder [www.rki.de](http://www.rki.de).

Die Frage, was der richtige Zeitpunkt zur Einleitung einer antiretroviralen Therapie ist, ist nicht unumstritten. Die Empfehlungen verschiedener nationaler und internationaler Expertengremien fallen im Detail zum Teil unterschiedlich aus und verändern sich im Laufe der Jahre durch jeweils neue wissenschaftliche Erkenntnisse.

Nachdem hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapien überhaupt erstmals verfügbar geworden waren, verfolgte man zunächst die Strategie ‚hit hard and early‘, das heißt ‚früh und kräftig zuschlagen‘. Man wollte den Verfall des Immunsystems möglichst frühzeitig verhüten. Relativ bald wurden aber die Probleme dieser hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) deutlich: große Pillenzahlen, komplizierte Einnahmeverfahren und eine häufig schlechte Verträglichkeit. Hinweise auf mögliche Langzeitnebenwirkungen, das heißt, Nebenwirkungen, die erst nach Jahren der Behandlung Probleme bereiten könnten, ließen Bedenken hinsichtlich einer mitunter jahrzehntelangen Medikamenteneinnahme aufkommen. Relativ rasch wurde auch das Problem der Resistenzbildung mit Therapieversagen deutlich. In der Folge wurde deshalb der Therapiebeginn eher hinausgezögert, zumal im natürlichen Krankheitsverlauf das Risiko, wirklich krank zu werden, im Allgemeinen erst bei fortgeschrittenem Helferzellverlust ansteigt.

Mittlerweile wird wieder eher ein früherer Therapiebeginn befürwortet. Denn es wurde beobachtet, dass Komplikationen durch die HIV-Infektion, aber auch nicht HIV-bedingte Komplikationen seltener auftreten, wenn eine HIV-Therapie noch bei höheren Helferzellen begonnen wurde.

Eine eindeutige und dringende Empfehlung zur Einleitung einer antiretroviralen Therapie wird gegeben, wenn Beschwerden einer fortgeschrittenen HIV-Infektion oder opportunistische Erkrankungen bestehen, das heißt, die HIV-Infektion symptomatisch geworden ist. Bei PatientInnen ohne Krankheitssymptome richten sich die Empfehlungen nach der Schwere des Immundefektes bzw. nach der Aktivität der HIV-Vermehrung.

- In jedem Falle besteht die Empfehlung zur antiretroviralen Therapie, wenn die Helferzellzahl unter 200/μl liegt, weil dann das Risiko für opportunistische Erkrankungen unmittelbar sehr hoch ist.
- Liegt die Helferzellzahl zwischen 200 und 350/μl wird ebenfalls in der Regel eine antiretrovirale Therapie empfohlen, und zwar umso eindeutiger, je höher die Viruslast ist.
- Bei einer Helferzellzahl über 350/μl wird eine antiretrovirale Therapie vor allem dann empfohlen, wenn die Viruslast sehr hoch ist, das heißt, über 50.000-100.000 Kopien/ml liegt. Bei eher niedriger Viruslast (unter 50.000 Kopien/ml) empfehlen die Experten eher Zurückhaltung.

Eine Therapieentscheidung sollte bei grenzwertigen Befunden nicht von **einer** Messung allein abhängig gemacht werden. Stattdessen sollte die Entwicklung beobachtet werden. Tendenziell fallende Helferzellen- oder anhaltend hohe Viruslastwerte würden dann eher für die Einleitung einer Therapie sprechen.

Es gibt Überlegungen, auch dann eine antiretrovirale Therapie zu empfehlen, wenn eine HIV-Infektion kurz nach der Ansteckung, also in der akuten Infektion entdeckt wird. In dieser Phase baut das Immunsystem nämlich zunächst eine breite Gegenwehr gegen das Virus auf. Mit der Zeit zerstört das Virus dann jedoch nach und nach diese Immunabwehr. Es gibt Hinweise darauf, dass die Unterdrückung der Virusvermehrung durch eine antiretrovirale Therapie in dieser akuten Phase verhindern kann, dass die Gegenwehr abbröckelt. Ob eine solche frühe Therapie langfristigen Nutzen für die Betroffenen bringt und wie die frühe Therapie optimal gestaltet werden sollte, ist jedoch noch nicht gesichert. Deshalb sollte die Behandlung der akuten HIV-Infektion möglichst im Rahmen von Studien erfolgen.

## Was ist Compliance?

Compliance (engl.) spielt für die HIV-Therapie seit der Verfügbarkeit der neuen Kombinationstherapien

(ART = Antiretrovirale Therapie) eine besondere

Rolle. Der Begriff Compliance (manche benutzen

auch den Begriff „Adhärenz“) bezeichnet in der Medizin die Einhaltung von Therapiezielen, die gemeinsam von Patient und Arzt erstellt werden.

Insbesondere chronische Erkrankungen mit komplizierten

Therapieplänen wie die HIV-Infektion, erfordern eine aktive und lang anhaltende Beteiligung

der Patienten bei der Therapieplanung und der Behandlungsdurchführung. Compliance bedeutet jedoch nicht nur, dass man als Patient den ärztlichen Anweisungen Folge leistet, sondern

kann als gelungene Kooperation zwischen Arzt und Patient interpretiert werden. Sie beruht auf einer vertrauensvollen Beziehung und schließt eine eigenverantwortliche und aktive Beteiligung der Patienten bei der Planung und Durchführung der Behandlung ein. Compliance steht also für die Fähigkeit und Bereitschaft als Patient aktiv bei der Behandlung mitzumachen.

## Wie genau muss ich mich an die Einnahmenvorschriften halten?

Eine wichtige Voraussetzung für das dauerhafte Funktionieren der antiretroviralen Therapie: Die eingesetzten Medikamente müssen in ausreichender Menge im Blut vorhanden sein, damit die Virusvermehrung möglichst vollständig unterdrückt wird. Wenn eine Dosis nicht eingenommen wurde, fällt der Wirkstoffspiegel im Blut ab und die Viren können sich vermehren.

Es lässt sich nicht ganz genau sagen, wie viel Einnahmefehler unproblematisch sind, da dies von verschiedenen Faktoren abhängt. Einige Studien haben bewiesen, dass eine sehr hohe Compliance die wichtigste Voraussetzung für eine dauerhaft erfolgreiche Behandlung ist. Hohe Compliance

bedeutet, dass die Medikamente auf Dauer regelmäßig und vollständig eingenommen werden, also:

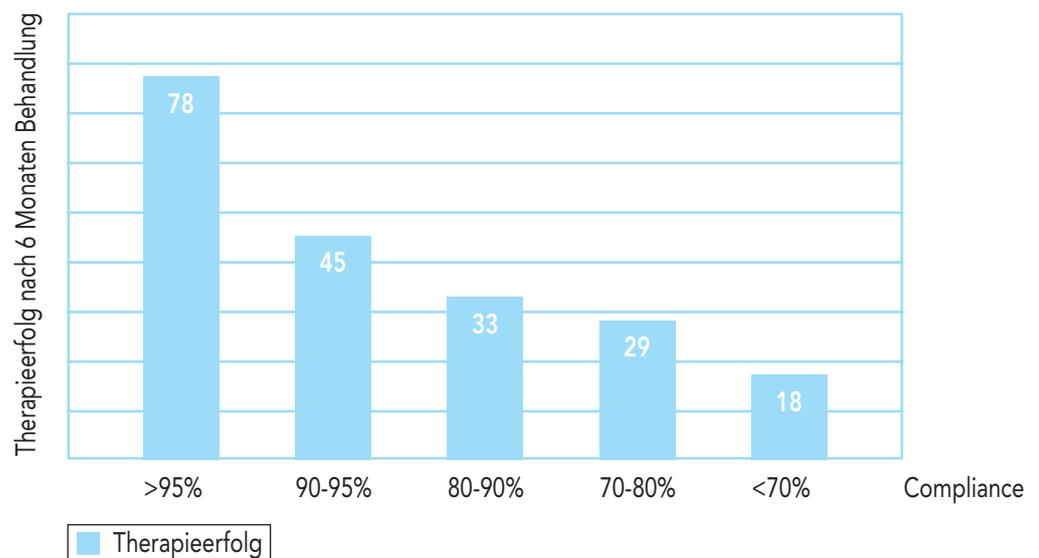
- zum richtigen Zeitpunkt und im richtigen Rhythmus (d.h. immer exakt zur selben Tageszeit),
- die richtige Menge an Medikamenten (nicht mehr und nicht weniger als vorgeschrieben),
- in der richtigen Form (mit Flüssigkeit, mit oder ohne Nahrungsmittel).

Was für jeden Einzelnen in diesem Zusammenhang „richtig“ bzw. „vorgeschrieben“ bedeutet, ist das, was der/die HIV-Positive mit dem Arzt besprochen hat.

Eine der wichtigsten Studien zu HIV und Compliance hat gezeigt, dass die Compliance über 95 % liegen sollte (über 95% aller verordneten Medikamente müssen korrekt eingenommen werden), damit die Behandlung langfristig erfolgreich ist. Bei einer Therapie, die zweimal täglich eingenommen wird, bedeutet dies, dass man höchstens

drei Einnahmen pro Monat vergessen bzw. falsch einnehmen darf und bei einer einmal täglich eingenommenen Therapie („Once Daily“) sogar nur einmal pro Monat.

Die folgende Abbildung fasst die Ergebnisse dieser Studie zusammen. (Patterson et al., 2000)



Die Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie erfolgreich ist (Viruslast unter der Nachweisgrenze), fällt schon erheblich ab, wenn die Compliance unter 95% liegt. Dieses sehr hohe Ausmaß an Compliance ist nicht leicht zu erreichen.

Inzwischen ist bekannt, dass es Kombinationstherapien gibt, die mehr oder weniger stark

auf Compliance-Schwankungen reagieren. Man spricht allgemein von mehr oder weniger „verzeihenden“ Therapien. Welche Therapie individuell am besten geeignet ist, muss jeder gemeinsam mit dem Arzt besprechen. Bei der Vorbereitung der Kombinationstherapie ist es daher sehr wichtig, mit seinem Behandler zu besprechen, für welchen „Compliance-Typ“ man sich selbst hält.

## Wie viele Pillen muss ich schlucken?

Prinzipiell ist die antiretrovirale Therapie eine Kombination mehrerer verschiedener Medikamente. Welche Kombination gewählt wird und wie viele Pillen damit jeweils einzunehmen sind, ist von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängig.

Es leuchtet ein und ist in wissenschaftlichen Untersuchungen bewiesen worden, dass weniger Pillen einfacher zu schlucken sind. Einfache Einnahmebedingungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass die Pillen regelmäßig und richtig eingenommen werden. Deshalb hat man viel an diesen Einnahmebedingungen gearbeitet. Es ist in der

Regel heute möglich, Tabletten zweimal täglich, das heißt, nur morgens und abends einzunehmen. Durch die ‚Boosterung‘ kann die Pillenzahl bei PI-Therapien vielfach reduziert werden. Bei neu entwickelten Medikamenten achtet man darauf, dass die Pillenzahl möglichst gering ist. Einige schon bekannte Medikamente wurden neu bearbeitet, so dass sich die einzunehmende Menge oder die Einnahmehäufigkeit reduziert hat. Auch sind Kombinationspillen, bei denen eine Tablette gleich mehrere Medikamente enthält, entwickelt worden.

## Wie lange muss ich die antiretrovirale Therapie einnehmen?

Ist im Verlauf der HIV-Infektion eine antiretrovirale Therapie wegen Krankheitssymptomen oder niedrigen Helferzellen notwendig geworden, muss die Therapie nach heutigem Stand der Kenntnis ein Leben lang eingenommen werden. Ein Absetzen der Therapie würde nämlich in den meisten Fällen relativ rasch zu einem Anstieg der Viruslast und zu einem Abfall der Helferzellzahl zurück auf die Werte vor dem Therapiestart führen. Der erzielte Therapieerfolg wäre wieder verloren.

Es gibt jedoch verschiedene Überlegungen, die in Zukunft auf die Frage, wie lange antiretrovirale

Medikamente eingenommen werden müssen, Einfluss nehmen könnten. So werden Wirkstoffe untersucht, die unabhängig von einer antiretroviralen Wirkung das Immunsystem stärken können, z.B. das sogenannte Interleukin 2 (IL 2). Durch ihren Einsatz könnte also der Beginn einer antiretroviralen Therapie hinausgezögert oder eine laufende Therapie unterbrochen werden. Ähnliche Überlegungen richten sich auf den Einsatz von Impfstoffen, die sich jedoch erst in einem frühen Stadium der Entwicklung befinden.

## Sind Therapiepausen möglich?

Unter Therapiepausen versteht man in der Regel ein vorübergehendes Absetzen der antiretroviralen Therapie. Sie werden aus unterschiedlichen Gründen durchgeführt. Zum Beispiel von Patient/innen selbst, weil sie ihrer Medikamente einfach überdrüssig sind und nach Monaten und Jahren der Therapie einfach mal nicht an die Medikamente denken wollen. Manchmal zwingen schwere Unverträglichkeitsreaktionen auf die Medikamente oder andere Erkrankungen dazu, die Therapie auszusetzen.

Therapiepausen gehen immer mit dem Risiko für Resistenzbildung einher, da das Absetzen der Medikamente zu einem Wiederanstieg der Viruslast führt und gleichzeitig vorübergehend unzureichende Medikamentenspiegel bestehen. Besonders groß erscheint diese Gefahr bei wiederholtem unkontrolliertem An- und Absetzen. Außerdem bergen Therapieunterbrechungen das Risiko, dass sich das Immunsystem verschlechtert und Krankheitssymptome zum Ausbruch kommen.

Es gibt aber auch Überlegungen, Medikamentenpausen strategisch einzusetzen, also absichtlich durchzuführen. Dann spricht man von strukturierten Therapiepausen, auf englisch ‚structured treatment interruptions‘ (STI).

Welche Konzepte liegen strukturierten Therapiepausen zugrunde? Bei der akuten, frischen HIV-Infektion soll durch die Therapieunterbrechung erneut Virusvermehrung zugelassen werden, um das Immunsystem zur Gegenwehr anzuregen und selbst etwas gegen die Infektion zu unternehmen. Das Ziel besteht in einer stabileren Immunabwehr, die dann länger ohne antiretrovirale Therapie auskäme. Ob dies wirklich bei einer nennenswerten Zahl von PatientInnen längerfristig gelingt, muss noch weiter untersucht werden. Bei einer bereits länger bestehenden HIV-Infektion funktioniert diese Strategie jedenfalls nicht, da hier in der Regel keine großen Reserven vorhanden sind, die zur erneuten Gegenwehr angeregt werden könnten. Das haben Studien bereits gezeigt.

Ein Ziel von Therapiepausen in der chronischen Infektion kann die Rückbildung von Resistenzen sein. Nimmt man den Medikamentendruck vom Virus können die resistenten Viren wieder vom ursprünglich überwiegend nicht resistenten Virustyp, dem sogenannten Wild-Typ verdrängt werden. Die Wirkung einer neuen Therapie ist auf diesen Wild-Typ-Virus wiederum besser, so dass die Viruslast stärker fällt. Allerdings verschwinden die resistenten Viren in der Therapiepause nicht vollständig, sondern ziehen sich nur vorübergehend zurück. Unter einer neuen Therapie kommen sie dann früher oder später wieder zum Vorschein. Der Nutzen dieses Vorgehens ist also fraglich.

Ein anderes Ziel der Therapiepause bei der chronischen Infektion kann darin bestehen, Medikamente aufzuheben oder Langzeitnebenwirkungen zu verringern. Die HIV-Therapie wird ein Leben lang gebraucht, das kann heute Jahrzehnte bedeuten. Im Verlauf können Medikamente ihre Wirksamkeit durch Resistenzbildung verlieren oder chronische Nebenwirkungen entwickeln. Deshalb wäre es wünschenswert, Medikamente und Behandlungszeit einzusparen. Ob das gelingt, sollte in einer großen internationalen Studie, der sogenannten SMART-Studie untersucht werden. Hier wurde die antiretrovirale Therapie bei höheren Helferzellen abgesetzt und nach einem Helferzellabfall wieder angesetzt. Im Vergleich zu PatientInnen, die die Therapie ununterbrochen

einnehmen, kam es bei denen, die Therapiepausen einlegten, jedoch häufiger zu ernsthaften Erkrankungen. Die Studie wurde wegen dieses Erkenntnis vorzeitig abgebrochen. Entsprechend können Therapieunterbrechungen als Strategie heute nicht empfohlen werden. Eine Therapiepause in der chronischen Infektion kann insbesondere bei niedriger Helferzellzahl oder, wenn schon einmal AIDS-Erkrankungen bestanden haben, gefährlich sein, weil das plötzlich allein gelassene Immunsystem sich gegen Krankheitserreger nicht mehr schützen kann und so opportunistische Erkrankungen auftreten können. Therapiepausen scheinen aber auch nicht direkt HIV-bedingten Krankheiten Vorschub leisten zu können – auch das wurde in der SMART-Studie beobachtet. Was genau dabei vor sich geht, ist noch unklar. Eine wichtige Rolle könnte aber eine starke, durch die Virusinfektion hervorgerufene Entzündungsreaktion spielen, die die Organe schädigt.

Jede Therapieunterbrechung sollte also wohl überlegt sein und unbedingt mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden. Die unbehandelte HIV-Infektion verläuft tödlich und Medikamente können diesen Verlauf verhindern. (Siehe auch MED-INFO-Broschüre Nr. 60 ‚Therapiepausen‘)

# Was, wenn die Therapie versagt?

Ein Therapieversagen liegt vor, wenn die antiretroviralen Medikamente die Virusvermehrung nicht mehr unterdrücken können. Die Viruslast steigt dann wieder an und in der Folge wird sich auch die Anzahl der Helferzellen wieder vermindern.

Ein Therapieversagen kann viele Gründe haben.

Die Medikamente müssen in ausreichender Menge im Blut vorhanden sein, damit sie die Virusvermehrung vollständig unterdrücken können. Hierfür ist in erster Linie die richtige und regel-

mäßige Einnahme entscheidend. Andere Medikamente können die Aufnahme und den Abbau der HIV-Medikamente beeinflussen, so dass die eingenommene Menge unter Umständen nicht ausreicht, um vollständig wirksam zu sein. Eine unter Medikamenten fortlaufende Virusvermehrung führt zur Entstehung von Resistenzen.

Bei einem Therapieversagen müssen diese Möglichkeiten bedacht und gegebenenfalls überprüft werden.

## Wann sollte eine Resistenztestung bei einem Therapieversagen durchgeführt werden?

Eine Resistenztestung ist prinzipiell bei jedem Therapieversagen angezeigt. Sie dient dazu, festzustellen, ob eine Resistenzbildung dem Therapieversagen zugrunde liegt. Andererseits ist

sie notwendig, um eine möglichst wirksame Folgetherapie zu planen. (s. MED-INFO-Broschüre Nr.39 ‚Resistenzen‘).

## Was kommt nach einem Therapieversagen?

Ziel ist, die Virusvermehrung möglichst wieder vollständig zu unterdrücken und das Immunsystem dadurch zu schützen.

Besteht einfach ein Problem mit der regelmäßigen Einnahme, sollte mit dem Arzt überlegt werden, ob die Therapie vereinfacht werden kann, z.B. durch eine Verminderung der Pillenzahl, durch ein Auswechseln von Medikamenten, die nicht gut vertragen werden, oder durch andere Einnahmezeitpunkte.

Sind Resistenzen der Grund für das Therapieversagen, muss die Therapie umgestellt werden. Es sollten Medikamente ausgewählt werden, die

trotz der Resistenzbildung das Virus noch unterdrücken können. Dabei richtet man sich, wenn möglich, nach den Befunden der Resistenztestung sowie nach den bisher verwendeten Medikamenten. Die neue Therapie nach einem Therapieversagen durch Resistenzbildung ist nur dann stark und dauerhaft genug, wenn sie mindestens zwei wirksame Medikamente, man sagt auch zwei „aktive Substanzen“, enthält. Die Virusunterdrückung gelingt also nur dann gut, wenn der Druck von zwei Seiten kommt. Andernfalls weicht das Virus dem einseitigen Druck durch erneute Resistenzentwicklung aus.

# Welche Medikamente stehen zur antiretroviralen Therapie heute zur Verfügung?

In den verschiedenen Medikamentenklassen stehen unterschiedlich viele einzelne Substanzen zur Verfügung. Insgesamt sind bis heute 19 antiretroviral wirksame Medikamente in Deutschland

verfügbar. Wir werden hier in der Regel die Handelsnamen der Medikamente verwenden, weil das der Name ist, unter dem sie verschrieben und eingenommen werden.

<b>NRTI</b> Retovir® (AZT) Videx® (ddl) Epivir® (3TC) Zerit® (d4T) Ziagen® (ABC) Emtriva® (FTC)	<b>NNRTI</b> Sustiva® (EFV) Viramune® (NVP) Rescriptor® (DLV)	<b>PI</b> Invirase® (SQV hg) Fortovase® (SQV sg) Norvir® (RTV) Cirxivan® (IDV) Viracept® (NFV) Agenerase® (APV) Kaletra® (LPV/r) Reyataz® (ATV) Telzir® (FPV) Aptivus (TPV) Prezista (DRV)	<b>FI</b> Fuzeon® (T20)	<b>Korezeptorblocker</b> Celsentri (MVC)	<b>Integrasehemmer</b> Isentress (RGV)
<b>NtRT</b> Viread® (TDF)					

# Welche Besonderheiten und Nebenwirkungen haben die einzelnen antiretroviralen Medikamente?

## NRTI (Nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren)

NRTI bilden heute weiterhin die Basis der antiretroviralen Therapie. In der Regel werden zwei Substanzen dieser Medikamentenklasse mit einem NNRTI oder einem PI kombiniert.

Neben jeweils substanzspezifischen Nebenwirkungen ist den NRTI im Wesentlichen eine Eigen-

schaft gemein. Wie beschrieben, wirken sie als falsche DNA-Bausteine hemmend auf die reverse Transkriptase des Virus. Jedoch ist diese Wirkung nicht ganz ausschließlich gegen das Virus-Enzym gerichtet. NRTI hemmen auch jeweils unterschiedlich stark die  $\gamma$ -Polymerase (sprich: Gamma-Polymerase) der sogenannten Mitochondrien in Körperzellen. Die Mitochondrien stellen die Energie für den Stoffwechsel, das Wachstum und die Vermehrung der Körperzellen her, sie werden des-

halb auch als die ‚Kraftwerke‘ der Zellen bezeichnet. Zu diesem Zweck sind die Mitochondrien mit komplizierten, miteinander verketteten Enzymen ausgestattet. Mitochondrien haben ein eigenes, von der Zelle, für die sie arbeiten, unabhängiges Erbgut, die mitochondriale DNA. Die mitochondriale DNA enthält die Information für die Enzyme zur Energiegewinnung in den Mitochondrien. Die Übertragung dieser Information in die Baupläne für die Enzyme übernimmt die  $\gamma$ -Polymerase.

NRTI hemmen nun nicht ausschließlich die reverse Transkriptase in der Umwandlung von Virus-RNA in -DNA, sondern sie hemmen auch ebendiese  $\gamma$ -Polymerase beim Erstellen der Enzym-Baupläne. Mit der Zeit entsteht so ein Mangel an diesen wichtigen Enzymen und die Mitochondrien können die Energie für die Zelle nicht mehr nachliefern. Die Zellen funktionieren schlechter und sterben schließlich ab. Das führt z.B. zum Schwund und zur Umverteilung von Fettgewebe unter der Haut (Lipoatrophie), zu Störungen an Nerven- und Muskelgewebe (Neuropathie bzw. Myopathie) sowie der Leberfunktion.

Und weil Mitochondrien die Energie z.T. aus Laktat gewinnen, staut sich dieses bei einer Störung der Mitochondrien im Körper an. Das Laktat wird ersatzweise anders abgebaut, wobei Säure entsteht. Das kann dazu führen, dass der Körper ‚übersäuert‘, was zu neuen Schäden an den Organen führen kann. Diese Störung der Mitochondrienfunktion wird auch mitochondriale Toxizität genannt.

Die verschiedenen NRTI hemmen die gamma Polymerase dabei unterschiedlich stark und offenbar auch unterschiedlich stark in verschiedenen Körperzellen.

#### **Retrovir (Azidothymidin, AZT)**

war das erste zugelassene antiretrovirale Medikament. Retrovir ist eines der Medikamente, das auch im Gehirn wirken kann, da es die Grenze zwischen Blut und Gehirngewebe, die sogenannte Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Retrovir verursacht häufig Übelkeit, die jedoch meist in den ersten Behandlungswochen nachlässt. Des Weiteren kann Retrovir eine Anämie verursachen. Das ist ein Mangel an rotem Blutfarbstoff, dem Hämoglobin, durch Hemmung der Blutbildung im Knochenmark. Dieser macht sich bemerkbar durch Schwäche, Müdigkeit, Blässe der Haut und Kurzatmigkeit. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind deshalb wichtig.

Seltener kommt es auch zu einem Mangel an weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten). Ein Mangel an Leukozyten führt zu einer vermehrten Anfälligkeit gegenüber Infekten, ein Mangel an Thrombozyten, wenn er ausgeprägt ist, erhöht die Blutungsneigung.

Retrovir verursacht eher eine mäßiggradige mitochondriale Toxizität, die sich typischerweise auf die Muskulatur auswirkt. In der Regel nach längerer Anwendung kann es zu einer Schwäche der Muskulatur z.T. mit muskelkaterartigen Beschwerden kommen.

Die übliche Retrovir-Dosis beträgt 250 mg morgens und abends (1 – 0 – 1). Entsprechende Kapseln stehen zur Verfügung. Retrovir ist mit je 300mg in den Kombinationstabletten Combivir und Trizivir enthalten.

#### **Videx (Didanosin, DDI)**

ist ebenfalls ein seit Jahren in der HIV-Therapie bewährter NRTI. Videx muss in den meisten Kombinationen nur einmal täglich mit einer Kapsel à 400 mg (1 – 0 – 0) und nüchtern eingenommen werden, um eine möglichst gute Aufnahme aus dem Darm zu gewährleisten.

Videx hat eine relativ ausgeprägte mitochondriale Toxizität, die sich hier typischerweise im Sinne einer Neuropathie zeigt. In der Regel nach längerer Anwendung kann es zu Kribbelgefühlen und Taubheit oder auch einer verstärkten Schmerzempfindlichkeit im Bereich von Füßen und Händen kommen.

Außerdem kann Videx eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse, eine Pankreatitis, verursachen. Eine Pankreatitis macht sich fast immer durch bohrende Schmerzen im Oberbauch, die sich gürtelförmig bis in den Rücken ziehen können, bemerkbar. Häufig sind die Schmerzen von Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des Stuhlgangs begleitet.

Andere Medikamente, wie der NtRTI Viread und das zur Hepatitis C-Therapie eingesetzte Ribavirin, führen zu erhöhten Wirkspiegeln von Videx, wodurch sich das Risiko für Nebenwirkungen erhöht. Die Kombination mit Ribavirin sollte deshalb vermieden werden. Bei gemeinsamer Anwendung mit Viread muss die übliche Videx-Dosis von 400 mg täglich auf 250 mg täglich reduziert werden.

### Epivir (Lamivudin, 3TC)

hat im Allgemeinen eher wenige Nebenwirkungen. Gelegentlich treten Kopfschmerzen und Blähungen am Anfang der Therapie auf. Epivir kann zweimal täglich mit je 150 mg (1 – 0 – 1) oder einmal täglich mit 300 mg (1 – 0 – 0) eingenommen werden. Epivir ist in den Kombinationstabletten Combivir, Kivexa und Trizivir enthalten. Epivir wirkt auch gegen das Hepatitis B-Virus (HBV) und bietet sich deshalb zur Behandlung der Koinfektion von HIV mit HBV an.

### Zerit (Stavudin, d4T)

birgt ähnlich wie Videx ein eher hohes Risiko für mitochondriale Toxizität. Es scheint relativ häufig im Zusammenhang mit Lipodystrophie zu stehen. Typisch ist auch die Auswirkung auf das Nervengewebe im Sinne einer Neuropathie. Üblicherweise wird Zerit morgens und abends in Form einer Kapsel eingenommen (1 – 0 – 1). Zerit muss an das Körpergewicht angepasst werden, Menschen mit über 70 kg erhalten üblicherweise 40 mg morgens und abends, Menschen unter 70 kg nur 30 mg morgens und abends. Zerit überwindet die Blut-Hirn-Schranke.

### Ziagen (Abacavir, ABC)

kann aufgrund seiner etwas anderen chemischen Struktur unter Umständen noch wirken, wenn Resistenz gegen andere NRTI besteht, ist aber auch für die erste Behandlung zugelassen. Ziagen überwindet die Blut-Hirn-Schranke.

Ziagen kann mit 300 mg zweimal täglich (1 – 0 – 1) oder mit 600 mg einmal täglich eingenommen werden. Ziagen ist in den Kombinationstabletten Kivexa und Trizivir enthalten. Es ist im Allgemeinen gut verträglich. Etwa 4 % der Behandelten entwickeln jedoch eine sogenannte Überempfindlichkeitsreaktion. Das ist eine Art Allergie, die sich mit Krankheitsgefühl, Temperaturerhöhungen, grippeartigen Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit, Übelkeit, Durchfall und Erbrechen sowie einem fleckigen Hautausschlag meist zwischen zehn Tagen und drei Wochen nach Behandlungsbeginn bemerkbar macht. Die Therapie mit Ziagen muss dann abgesetzt werden, weil es sonst zu sehr schweren, auch tödlichen

Verläufen kommen kann. Ist es **einmal** zu einer Überempfindlichkeitsreaktion gekommen, darf Ziagen **niemals wieder** eingenommen werden, weil es dann sehr rasch zu schweren Reaktionen kommen kann. Die Überempfindlichkeit gegen Ziagen ist genetisch bedingt. Durch einen Bluttest, der diese genetische Eigenschaft nachweist, kann vor einem Therapiebeginn untersucht werden, ob ein Risiko für eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht.

### Emtriva (Emtricitabin, FTC)

ist chemisch sehr eng verwandt mit Epivir. Es wird nur einmal täglich als Kapsel eingenommen (1 – 0 – 0). Auch Emtriva wirkt gegen Hepatitis B. Emtriva ist in Kombination mit dem NtRTI Viread in Truvada enthalten, das ebenfalls nur einmal täglich als Tablette eingenommen werden muss. Gemeinsam mit Viread und Sustiva ist Emtriva auch in Atripla enthalten, das seit Januar 2008 in Deutschland zugelassen ist.

## NtRTI (Nukleotidische reverse Transkriptase-Inhibitoren)

### Viread (Tenofovir, TDF)

ist vielfach noch bei Resistenzen gegen NRTI wirksam, aber auch in der ersten antiretroviralen Kombinationstherapie zugelassen. Viread wird nur einmal täglich als Tablette à 245 mg eingenommen (1 – 0 – 0), möglichst zu einer Mahlzeit, da das die Aufnahme verbessert.

Als NtRTI hemmt Viread die  $\gamma$ -Polymerase nicht, so dass es keine mitochondriale Toxizität bewirkt. Es kann deshalb bei entsprechenden Problemen mit NRTI als Ersatz dienen. Bei einer Vorschädigung der Nieren kann Viread die Nierenfunktion weiter verschlechtern. Zu beachten ist, dass Viread zum Teil wesentliche Wechselwirkungen mit anderen HIV-Medikamenten aufweist, so dass der Arzt gegebenenfalls die Dosierung dieser Medikamente anpassen muss. Für Viread konnte eine gute Wirksamkeit gegen die Hepatitis B gezeigt werden.

## NRTI- bzw. NtRTI-Kombinationspräparate

Kombinationspräparate ermöglichen Pillen einzusparen. Sie können alle Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen aufweisen.

Die folgende Tabelle zeigt die verfügbaren festen NRTI-Kombinationen und ihre Einnahmeweise.

PRÄPARAT	ENTHÄLT	EINNAHME
Combivir	Retrovir + Efavir	1-0-1 Tabletten
Kivexa	Efavir + Ziagen	1 Tablette täglich
Truvada	Emtriva + Viread	1 Tablette täglich
Trizivir	Retrovir + Efavir + Ziagen	1-0-1 Tabletten

Trizivir kann als eine vollständige Kombinationstherapie eingesetzt werden. Der Therapieerfolg erscheint jedoch gerade bei schlechten Ausgangswerten und auf Dauer weniger gut zu sein. Deshalb wird empfohlen Trizivir nur einzusetzen, wenn eine andere Kombination nicht möglich erscheint, weil es besonders auf eine geringe Tablettenzahl ankommt oder das Risiko für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sehr hoch erscheint.

## NNRTI (Nicht-nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren)

NNRTI bilden einen wichtigen Baustein in der antiretroviralen Therapie. Sie sind aufgrund einer geringen Pillenzahl und relativ bequemer Einnahmевorschriften verhältnismäßig einfach anzuwenden. Sie erreichen vergleichsweise lang anhaltend hohe Wirkspiegel, so dass sie keiner Boosterung bedürfen. Typische Nebenwirkungen der Wirkstoffklasse sind allergische Hautausschläge sowie Erhöhungen der Leberwerte.

NNRTI sind relativ anfällig für eine Resistenzbildung. Eine einzelne Veränderung im Viruserbgut kann den NNRTI-Angriffspunkt so verändern, dass es zu einer Resistenz gegen alle NNRTI kommt. Stabile Wirkspiegel durch regelmäßige Einnahme und gut wirksame Kombinationspartner sind bei der Therapie mit NNRTI deshalb sehr wichtig.

### Sustiva (Efavirenz, EFV)

wird für eine erste antiretrovirale Kombinationstherapie empfohlen. Sustiva wird nur langsam im Körper abgebaut, so dass eine einmal tägliche Einnahme von 600 mg ausreicht (0 – 0 – 1).

Sustiva verursacht Nebenwirkungen am zentralen Nervensystem (ZNS) im Sinne von Schwindel, Konzentrations- und Koordinationsstörungen, lebhaften Träumen bis hin zu Albträumen. Diese Nebenwirkungen sind sehr unterschiedlich ausgeprägt und werden sehr unterschiedlich erlebt. Es wird prinzipiell empfohlen, die Tagesdosis vor dem Schlafengehen einzunehmen, da man dann viel von den Nebenwirkungen sozusagen überschläft. Für gewöhnlich lassen diese Nebenwirkungen nach den ersten 14 Tagen der Behandlung nach. Sehr selten treten Psychosen und schwere Depressionen, manchmal auch schon früh, in der Behandlung auf. Es hat einige Selbstmordversuche in diesem Zusammenhang gegeben. Es scheint deshalb Vorsicht geboten, wenn jemand bereits Probleme mit Psychosen, Ängsten oder Depressionen hatte.

Sustiva kann außerdem eine Allergie mit einem rot-fleckigen Hautausschlag verursachen. Nicht immer muss Sustiva deswegen abgesetzt werden, sondern eine antiallergische Therapie kann helfen, die Allergie trotz fortgesetzter Einnahme abklingen zu lassen.

Selten tritt eine schwerere Leberschädigung unter Sustiva auf. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen von Sustiva lohnt es sich, die Medikamentenspiegel im Blut zu messen. Bei sehr hohen Spiegeln kann eine Dosisreduktion zu einer Besserung der Beschwerden führen.

**Viramune (Nevirapin, NVP)**

ist der erste zugelassene NNRTI. Die übliche Dosierung von Viramune beträgt zweimal täglich 200 mg (1 – 0 – 1). Auch eine einmal tägliche Einnahme von 400 mg (2 – 0 – 0) scheint wirksam und sicher zu sein. Derzeit wird deshalb an einer Pille mit 400 mg Wirkstoff gearbeitet.

Viramune weist keine ZNS-Nebenwirkungen auf. Es führt etwas häufiger zu allergischen Hautausschlägen. Auch Leberwertveränderungen bis hin zu schweren Leberschädigungen treten häufiger auf. Bei Menschen mit bereits bestehenden schwereren Leberschäden, z.B. durch eine chronische Hepatitis, muss der Einsatz von Viramune deshalb engmaschig überwacht werden. Das Risiko für Unverträglichkeitsreaktionen erscheint auch erhöht, wenn die Behandlung bei höheren Helferzellzahlen begonnen wird (insbesondere bei

Frauen). Seitdem dies bekannt geworden ist, soll Viramune nicht bei Frauen mit mehr als 250 Helferzellen bzw. Männern mit mehr als 450 Helferzellen eingesetzt werden. Da sich der Abbau von Viramune im Verlauf der ersten Wochen der Therapie langsam selbst ankurbelt, wird auch zur Verringerung des Risikos für allergische Reaktionen zunächst mit einmal 200 mg pro Tag begonnen und erst nach zwei Wochen auf 400 mg täglich erhöht.

**Rescriptor (Delavirdin, DLV)**

wird in Deutschland nur sehr selten eingesetzt, da es gegenüber den beiden anderen verfügbaren NNRTI keine wesentlichen Vorteile bietet. Es ist zudem in Deutschland nicht zugelassen. Rescriptor muss dreimal täglich mit je 2 Tabletten à 200 mg eingenommen werden (2 – 2 – 2). Rescriptor kann zu schweren Hautreaktionen führen.

## NRTI und NNRTI Kombinationspräparat

PRÄPARAT	ENTHÄLT	EINNAHME
Atripla	Emtriva, Viread	1 Tablette täglich

Sustiva ist in dem Kombinationspräparat Atripla enthalten. Atripla enthält außerdem den NRTI Emtriva und den NtRTI Viread, so dass mit einer Tablette einmal täglich eine komplette Kombinationstherapie durchgeführt werden kann.

**PI (Protease-Inhibitoren)**

PI sind eine bedeutende Säule der antiretroviralen Therapie. Ihre hohe antiretrovirale Wirksamkeit vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit sehr niedriger Helferzellzahl und bei sehr hoher Viruslast ist unbestritten.

PI wurden zunächst als hauptsächliche Verursacher des Lipodystrophie-Syndroms angesehen. Das hat sich im Verlauf wissenschaftlicher Untersuchungen aber relativiert. Fest steht, dass PI (manche mehr, andere weniger) Auswirkungen auf den Stoffwechsel, vor allem den Fett- und Zuckerstoffwechsel haben. Schon relativ bald nach Therapiebeginn ist bei vielen Patient/innen eine Erhöhung der Blutfettwerte, vor allem von Triglyceriden und etwas geringer auch Cholesterin

zu beobachten. Es ist bekannt, dass langfristig erhöhte Blutfette, v.a. das Cholesterin, das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall erhöhen. In manchen Studien konnte tatsächlich ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Behandlung mit PI und Herz-Kreislauferkrankungen beobachtet werden. Eine wesentlich Rolle scheinen dabei jedoch auch andere gleichzeitig bestehende Risikofaktoren wie u.a. das Rauchen und die ‚Zuckerkrankheit‘ (Diabetes mellitus) zu spielen. Bei Patient/innen mit generell erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen ergeben sich heute verschiedene Möglichkeiten. Der Einsatz eines PI könnte vermieden (z.B. NNRTI statt PI) oder ein solcher PI gewählt werden, der möglichst wenig Stoffwechselveränderungen verursacht. Des Weiteren wird bei deutlichen Blutfetterhöhungen unter einer PI-Therapie eine fett senkende Behandlung empfohlen. Bei einigen Behandelten kommt es unter PI auch zu einer Zuckerstoffwechselstörung bis hin zu einem Diabetes mellitus, weshalb die Blutzuckerwerte regelmäßig, möglichst nüchtern kontrolliert werden müssen.

### **Invirase (Saquinavir hardgel, SQV hg)**

war einer der ersten in Deutschland verfügbaren PI. Invirase allein erreicht nur sehr unzuverlässige Wirkspiegel, so dass es heute immer mit Norvir kombiniert werden sollte. Um die Einnahme zu vereinfachen, wurde mittlerweile eine 500-mg-Tablette entwickelt, so dass die übliche Dosierung heute mit zwei Tabletten à 500 mg morgens und abends mit je einer Kapsel Norvir (2/1 – 0 – 2/1) beträgt. Magen-Darm-Beschwerden, wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle, sind die häufigsten Nebenwirkungen, bessern sich aber oft mit der Zeit von selbst.

### **Fortovase (Saquinavir softgel, SQV sg)**

war nach den schlechten Erfahrungen mit den Wirkspiegeln von Invirase, bevor die Boosterung eingeführt war, entwickelt wurden. Fortovase enthält denselben Wirkstoff anders verpackt, so dass die Aufnahme aus dem Darm verbessert ist. Fortovase wird in der Kombination mit Norvir mit zweimal fünf Kapseln plus je eine Norvir (5/1 – 0 – 5/1) eingenommen. Auch bei Fortovase stehen Magen-Darm-Probleme, wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Völlegefühl und Durchfall, im Vordergrund. Da diese unter Invirase weniger ausgeprägt sind, wird heute wieder bevorzugt Invirase statt Fortovase eingesetzt.

### **Norvir (Ritonavir, RTV)**

wird heute wegen der schlechten Verträglichkeit und der großen Pillenzahl nur noch selten als einzelner PI eingesetzt. Allein gegeben beträgt die Pillenzahl sechs morgens, sechs abends (6 – 0 – 6) und sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Norvir verursacht häufig Übelkeit und Durchfall. Typisch ist auch ein taubes Gefühl um den Mund. Sein Stellenwert besteht heute vor allem in der Boosterung anderer PI, wofür nur ein bis zwei Kapseln á 100mg benötigt werden.

### **Crixivan (Indinavir, IDV)**

muss ungeboostert dreimal täglich mit je zwei Kapseln à 400 mg streng nüchtern eingenommen werden (2 – 2 – 2). Trotzdem sind die Wirkspiegel damit häufig nicht ausreichend sicher. Durch die Kombination mit niedrig dosiertem Norvir (100 mg) werden sehr viel höhere Wirkspiegel erreicht. Dadurch kann die Einnahme von Crixivan auf zwei Kapseln morgens und abends reduziert werden (2/1 – 0 – 2/1) und muss nicht mehr nüchtern erfolgen. Während der Einnahme von Crixivan ist unbedingt auf eine ausreichende Trinkmenge (mindestens 1,5-2 Liter täglich) zu achten, da es

sonst zur Bildung von Crixivankristallen in der Niere kommen kann, die zu Nierenkoliken und zu einer Einschränkung der Nierenleistung führen können. Crixivan verursacht außerdem bei einigen Behandelten Hautveränderungen, wie eine trockene Haut und trockene Lippen und einwachsende Zehen- oder Fingernägel. Diese Nebenwirkungen treten insbesondere bei hohen Crixivan-Wirkspiegeln, also z.B. bei der Boosterung mit Norvir, häufiger auf. In vielen Fällen kann wohl die Crixivandosis durch Überprüfung der Wirkspiegel auf 600 mg oder sogar 400 mg plus Norvir-Boosterung reduziert werden.

### **Viracept (Nelfinavir, NFV)**

wurde 2007 in Deutschland vom Markt genommen, da es bei der hiesigen Produktion zu Verunreinigungen mit möglicherweise krebserzeugenden Stoffen gekommen war. Viracept unterliegt stark schwankenden Wirkspiegeln in Abhängigkeit von der Art der Einnahme. Es muss unbedingt mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden, sonst kann es aus dem Darm nicht ausreichend aufgenommen werden. Viracept kann dreimal täglich mit je drei Tabletten à 250 mg (3 – 3 – 3) oder zweimal täglich mit je fünf Tabletten (5 – 0 – 5) eingenommen werden.

### **Agenerase (Amprenavir, APV)**

ist eine Möglichkeit, wenn es unter anderen PI zu einem Therapieversagen gekommen ist, da es auch bei Resistenzen gegen andere PI noch wirksam sein kann. Früher war die Anwendung wegen einer hohen Pillenzahl problematisch. Um die Einnahme zu erleichtern, ist eine neue Form erarbeitet worden, das Fosamprenavir, das in Deutschland als Telzir zugelassen wurde.

### **Telzir (Fosamprenavir, FPV)**

wird viel besser aus dem Darm aufgenommen und dann zum Wirkstoff Amprenavir umgewandelt. Die Pillenzahl konnte so erheblich reduziert werden: eine Tablette Fosamprenavir à 700 mg plus eine Kapsel Norvir jeweils morgens und abends. Typische Nebenwirkungen unter Agenerase/Telzir sind Übelkeit und Durchfall sowie ein allergischer Hautausschlag, der in der Regel nach 2-3 Wochen nach Therapiebeginn auftritt und selten schwer wird.

### **Kaletra (Lopinavir /Ritonavir, LPV/r)**

ist der erste PI, bei dem die Boosterung mit Norvir sozusagen bereits fest eingebaut ist. Neben dem Wirkstoff Lopinavir enthält es bereits eine kleine Menge Norvir. Die übliche Dosierung von Kaletra beträgt mittlerweile zwei Tabletten morgens und abends (2 – 0 – 2). Insbesondere wegen seiner stabil hohen Wirkspiegel hat Kaletra ein geringeres Risiko für eine Resistenzbildung. Deshalb wird es zur Erstbehandlung empfohlen. Kaletra ist vielfach aber auch noch wirksam, wenn bereits Resistenzen gegen andere PI vorliegen, da viele Veränderungen am Virus erforderlich sind, um es gegen Kaletra resistent werden zu lassen. Kaletra verursacht relativ häufig Übelkeit und Durchfall, die jedoch in der Regel nach wenigen Wochen deutlich nachlassen.

Zu beachten ist, dass NNRTI bei gleichzeitiger Anwendung den Abbau von Kaletra beschleunigen, so dass die Kaletra-Dosis erhöht werden muss.

### **Reyataz (Atazanavir, ATV)**

ist in Deutschland seit 2004 zugelassen. Reyataz muss nur einmal täglich eingenommen werden. Es kann ungeboostert mit zwei Kapseln à 200 mg (2 – 0 – 0) oder in Kombination mit einer Kapsel Norvir mit zwei Kapseln à 150 mg (2/1 – 0 – 0) eingenommen werden. Durch die Boosterung findet man auch bei Reyataz stabilere Wirkspiegel. Reyataz ist in Deutschland bisher nur zur Therapie von vorbehandelten Patienten zugelassen, wirkt aber auch gut bei zuvor nicht behandelten. Mit einer Zulassung zur Therapie von unbehandelten Patienten ist bald auch in Deutschland zu rechnen.

Die Besonderheit von Reyataz ist, dass es gegenüber den bisher verfügbaren PI einen geringeren Einfluss auf die Blutfettwerte und den Zuckerstoffwechsel hat. Reyataz blockiert in der Leber den Abbau des Bilirubin, das wiederum beim Abbau des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin entsteht. Das wird an einem Anstieg des Bilirubinwertes im Blut erkennbar. Bei einem deutlichen Anstieg lagert sich das Bilirubin in den Augen und der Haut ab, wodurch eine Gelbfärbung sichtbar werden kann. Das ist an sich harmlos und zeigt keineswegs eine Leberschädigung an, kann aber dennoch sehr störend sein.

### **Aptivus (Tipranavir, TPV)**

Tipranavir ist ein neuer PI, der bei stark vorbehandelten Patienten mit resistentem Virus eine ganz gute Wirksamkeit gezeigt hat. Tipranavir bringt dann am meisten, wenn es noch mit anderen wirksamen Medikamenten kombiniert werden kann. Die Tagesdosis Tipranavir sind 2 Kapseln à 250 mg morgens und abends plus jeweils 2 Kapseln Norvir (2/2 – 0 – 2/2). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden. Des Weiteren wurden Blutfetterhöhungen und Leberwerterhöhungen, vor allem bei zusätzlicher Leberschädigung durch Alkohol oder eine Hepatitis beobachtet.

### **Prezista (Darunavir, DRV)**

Prezista ist ebenso ein neuer PI, der für resistent gewordene Viren entwickelt wurde. Prezista muss mit Norvir geboostert werden. Die übliche Dosierung beträgt je zwei Tabletten à 300 mg morgens und abends mit je einer Kapsel Norvir (2/1 – 0 – 2/1) und sollte möglichst zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei den bekannten Nebenwirkungen stehen wie bei allen PI Magen-Darm-Beschwerden und Blutfetterhöhungen im Vordergrund.

## **Fusions-Inhibitoren**

### **Fuzeon (Enfuvirtide, T20)**

ist der erste Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse. Weil Fuzeon einen völlig anderen Angriffspunkt hat, wirken sich Resistenzen gegen andere antiretrovirale Medikamente nicht direkt auf die Wirksamkeit von Fuzeon aus. Jedoch hält die gute Wirksamkeit von Fuzeon nur in Kombination mit anderen wirksamen antiretroviralen Medikamenten an. Fuzeon sollte daher möglichst noch mit ein bis zwei anderen wirksamen Medikamenten eingesetzt werden.

Fuzeon muss zweimal täglich mit je 90 mg unter die Haut ins Fettgewebe (subkutan) gespritzt werden, da es bei der Aufnahme über den Darm z.B. aus einer Tablette zersetzt werden würde. Die Fuzeon-Lösung muss jeweils aus einem Pulver und Lösungswasser selbst gemischt und dann spätestens nach 12 Stunden verwendet werden. Bei fast allen Behandelten treten an den Einstichstellen Entzündungen auf, im Sinne von Rötungen und Knotenbildung, die gelegentlich schmerzhaft sind und einige Tage anhalten können.

## Korezeptorblocker

### Celsentri (Maraviroc, MVC)

ist der erste zugelassene Korezeptorblocker. Wegen der neuartigen Wirkweise schränken zuvor erworbene Resistenzen die Wirksamkeit von Celsentri nicht ein. Celsentri blockiert den CCR5-Rezeptor. Es gibt auch HIV-Stämme, die den anderen Korezeptor CXCR4 benutzen, so dass Celsentri hier keinen Effekt hätte. Daher muss vor der Verordnung von Celsentri durch einen Bluttest geprüft werden, ob das Virus den CCR5-Rezeptor benutzt.

Celsentri muss morgens und abends als Tablette à 300 mg eingenommen werden. Eine Boosterung ist nicht erforderlich. Die Verträglichkeit erscheint derzeit sehr gut, wobei Langzeitdaten noch fehlen. In der Entwicklungsphase von Celsentri gab es den Verdacht auf eine mögliche Leberschädigung. Obwohl spätere Studien das nicht mehr gezeigt haben, sollten die Leberwerte regelmäßig überwacht werden. Zu beachten sind zahlreiche mögliche Wechselwirkungen von Celsentri mit anderen antiretroviralen Medikamenten, die teilweise eine Dosiserhöhung von Celsentri erfordern.

## Integraseinhibitoren

### Isentress (Raltegravir, RGV)

ist in Deutschland seit Januar 2008 zugelassen und das erste Medikament in seiner Wirkstoffklasse. Da auch hier eine neuartige Wirkweise zugrunde liegt, besteht noch eine gute Wirksamkeit, wenn gegen andere Medikamente bereits Resistenzen vorliegen. Isentress benötigt keine Boosterung und muss morgens und abends als Tablette à 400 mg eingenommen werden. Relevante Wechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Medikamenten sind nicht bekannt. Die Verträglichkeit von Isentress erscheint sehr gut. In den bisherigen Studien wurde keine typischen Nebenwirkungen beobachtet. Langzeitbeobachtungen liegen jedoch noch nicht vor.

# Andere Medikamente und neue Entwicklungen

Mit den heute verfügbaren Medikamenten kann schon viel erreicht werden. Neuentwicklungen werden aber stets benötigt werden, vor allem mehr Medikamente mit geringerer Pillenzahl und nur einmal täglicher Einnahme, mehr Kombinationspräparate sind deshalb notwendig. Medikamente mit weniger Nebenwirkungen und vor allem geringeren Langzeitnebenwirkungen werden gebraucht. Weitere Medikamente mit Wirkung gegen resistente Viren müssen entwickelt werden. Und schließlich müssen die Medikamente billiger werden, damit Menschen in der ganzen Welt und nicht nur in den reichen Industrienationen von ihrem Einsatz profitieren können.

Neue Medikamente in praktisch allen derzeit verfügbaren Klassen, aber auch ganz neue Wirkungsweisen befinden sich in der Entwicklung. Der NNRTI TMC 125, der für den Einsatz gegen

NNRTI-resistente Viren entwickelt wurde, steht vor der Zulassung.

Ein anderes Therapieprinzip, nämlich die direkte Beeinflussung des Immunsystems durch das sogenannte Interleukin 2 (IL 2), befindet sich auch und bisher mit Erfolg in der Erprobung. Durch das Spitzen von IL 2 über je eine Woche im Abstand von 6-8 Wochen steigt die Zahl der Helferzellen bei vielen Behandelten deutlich an. Nach etwa drei Behandlungen bleibt die Helferzellzahl dann bei vielen häufig über Monate auf deutlich höherem Niveau stabil. Die Wirkung ist am besten, wenn die Helferzellen zuvor noch nie allzu niedrig gewesen sind. Allerdings ist IL 2 ziemlich nebenwirkungsreich. Die Anwendung geht mit grippearartigen Symptomen wie Fieber, Gliederschmerzen, Schwäche und Wassereinlagerungen einher.

## Notizen

**IMPRESSUM:**

**MED-INFO**  
Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

herausgegeben von der  
AIDS-Hilfe Köln e.V.  
Beethovenstraße 1  
Tel.: 0221/ 20 20 30  
in Zusammenarbeit mit der  
Deutschen AIDS-Hilfe e.V.

**Text der 1. Fassung:**

Dr. J.-C. Wasmuth, Universitätsklinik Bonn  
Überarbeitung und Ergänzung der Neuauflage:  
Dr. Esther Voigt, Universitätsklinik Bonn

**Redaktionsgruppe****Leitung:**

Carlos Stemmerich  
Ehrenamtliche Mitarbeit:  
Andrea Czekanski  
Christoph Feldmann  
Ira Grothe  
Eckhard Grützediek  
Sascha Hendricksen  
Daniela Kleiner  
Sebastian Kurscheid

**V.i.S.d.P.:**

Carlos Stemmerich

**Gesamtherstellung:**

Prima Print, Köln  
Auflage 4000

**Hinweis:**

Das MED-INFO  
ist bei der Deutschen AIDS-Hilfe e.V. zu bestellen  
Tel: 030-690087-0  
Fax: 030-690087-42  
www.aidshilfe.de

**Bestellnummer dieser Ausgabe: 140065**

**Folgende Ausgaben der MED-INFO-Reihe sind aktuell:**

- Nr. 32: PCP
- Nr. 33: Toxoplasmose
- Nr. 34: Kaposi-Sarkom
- Nr. 35: Zytomegalie (CMV)
- Nr. 37: Lymphome (Bestellnummer: 140001)
- Nr. 38: Sexuelle Störungen (Bestellnummer: 140002)

- Nr. 39: Resistenzen (Bestellnummer: 140003)
- Nr. 40: Magen-Darm-Beschwerden  
(Bestellnummer: 140004) – Neuauflage 2004!
- Nr. 41: Haut und HIV (Bestellnummer: 140005)
- Nr. 44: HIV und Hepatitis B (Bestellnummer: 140009)
- Nr. 45: Fettstoffwechselstörungen  
(Bestellnummer: 140011)
- Nr. 46: HIV und Depressionen (Bestellnummer: 140012)
- Nr. 47: Neurologische Erkrankungen  
(Bestellnummer: 140013)
- Nr. 48: Lipodystrophie (Bestellnummer: 140014)
- Nr. 49: Medikamentenstudien (Bestellnummer: 140015)
- Nr. 50: Laborwerte (Bestellnummer: 140016)
- Nr. 51: HIV und Hepatitis C (Bestellnummer: 140017)
- Nr. 52: HIV und Niere (Bestellnummer: 140018)
- Nr. 53: Compliance – Umgang mit der HIV-Therapie –  
(Bestellnummer: 140019)
- Nr. 54: HIV und Reisen (Bestellnummer 140054)
- Nr. 55: HIV und Immunsystem (Bestellnummer 140055)
- Nr. 56: Wechselwirkungen der HIV-Therapie mit  
freiverkäuflichen Medikamenten  
(Bestellnummer 140056)
- Nr. 57: HIV und Kopfschmerz (Bestellnummer 140057)
- Nr. 58: Stress, Stressbewältigung und HIV  
(Bestellnummer 140058)
- Nr. 59: Mund, Rachen, Zähne und HIV  
(Bestellnummer 140059)
- Nr. 60: Therapiepausen (Bestellnummer 140060)
- Nr. 61: Müdigkeit, Fatigue, Burnout bei HIV/AIDS  
(Bestellnummer 140061)
- Nr. 62: Feigwarzen (Bestellnummer 140062)
- Nr. 63: HIV und Gehirn (Bestellnummer 140063)
- Nr. 64: Vorsorge und Kontrolluntersuchungen  
(Bestellnummer 140064)
- Nr. 65: HIV-Therapie (Bestellnummer 140065)

Alle MED-INFO-Broschüren sind auf der  
neuen Homepage : [www.HIV-MED-INFO.de](http://www.HIV-MED-INFO.de)  
einzusehen und als PDF-Datei runterzuladen

Das MED-INFO dient der persönlichen Information und  
ersetzt nicht das Gespräch mit einem Arzt des Vertrauens

Geschützte Warennamen, Warenzeichen sind aus Grün-  
den der besseren Lesbarkeit nicht besonders kenntlich  
gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann  
nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Wa-  
rennamen handelt. Wie jede Wissenschaft ist die Medizin  
ständigen Entwicklungen unterworfen. Alle Angaben in