

Ausgabe 29 · Dezember 2000

## WAS SOLL DAS MED-INFO?

Das AIDS-MED-INFO wird alle 3–6 Monate herausgegeben und ist als Loseblattsammlung gedacht. Stellvertretend sollen „dumme Fragen“ zu HIV und AIDS gestellt werden. Wissen ist eine wichtige Voraussetzung für den selbstbewussten Umgang mit der eigenen Erkrankung.

Alle bisher erschienenen Ausgaben der MED-INFO-Reihe können bei den regionalen AIDS-Hilfe angefordert werden.

## ANTIRETROVIRALE THERAPIESTRATEGIEN (HAART = HOCH AKTIVE ANTI-RETROVIRALE THERAPIE)

### ZU DIESER AUSGABE

Die Behandlung der HIV-Infektion hat in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung erlebt. Nicht nur Menschen mit HIV und AIDS, sondern auch Ärzten, die sich täglich mit diesem Thema beschäftigen, fällt es schwer, den Überblick über die komplexen Zusammenhänge zu bewahren. In diesem AIDS-MED-INFO soll in leicht verständlicher Sprache eine aktuelle Übersicht über den Stand der antiretroviralen Therapie gegeben werden.

Heute ist es möglich, den Krankheitsverlauf entscheidend zu verbessern. Die Häufigkeit von Erkrankungen

und Todesfälle durch AIDS hat stark abgenommen. Die Diagnose einer HIV-Infektion ist nicht mehr gleichbedeutend mit einem Todesurteil. Im Gegenteil, viele Menschen mit HIV und AIDS haben durch die medikamentöse Behandlung wieder eine echte Lebensperspektive.

Im folgenden Kapitel werden die wichtigsten Begriffe und das dazugehörige Grundlagenwissen der HIV-Infektion erläutert.

### 1 WAS IST HIV? WAS IST AIDS?

HIV steht für „Human Immunodeficiency Virus“ und heißt in der Übersetzung „Menschliches Abwehrschwäche Virus“. Viren sind wie Pilze und Bakterien Kleinstlebewesen (= Mikroorganismen). Im Unterschied zu Pilzen und Bakterien können sich Viren nur vermehren, indem sie in Zellen eines anderen Lebewesens eindringen. Dieses Lebewesen wird

als Wirt bezeichnet, seine Zellen sind die sog. Wirtszellen. Das Virus baut seine eigenen Erbanlagen in die Erbanlagen der Wirtszelle ein. Nach diesem Einbau können neue Viren entstehen, die von der Wirtszelle gebildet werden. Die Wirtszellen werden dabei meist geschädigt oder gehen zugrunde.

Ein Virus befällt dabei selten alle Zellen des Körpers, sondern jede Virusart bevorzugt bestimmte Zellen. Das HIV befällt vor allem die sogenannten T-Helferzellen (= CD4-Zellen oder auch CD4-T-Lymphozyten). Die T-Helferzellen sind ein Teil des körpereigenen Abwehrsystems (= Immunsystem), zu dem noch eine Vielzahl von anderen Zellgruppen gehören. Durch den Befall mit HIV werden die T-Helferzellen zerstört, und es kommt zu einer Störung im Immunsystem. Krankheitserreger, mit denen das Immunsystem sonst spielend fertig wird, können nun nicht mehr richtig bekämpft werden. Das Immunsystem bekommt dabei nicht nur Probleme mit neuen Erregern, die von außen kommen, sondern gerade mit Erregern, die seit vielen Jahren im Körper sind und dort „schlafen“, weil das Immunsystem sie in Schach hält. Wenn das Immunsystem schwächer wird, „wachen“ diese Erreger auf, und können Krankheiten verursachen. Man nennt das dann „Opportunistische Infektion“, weil die Erreger die Gelegenheit (= Opportunität) ergreifen, wieder aktiv zu werden und der Kontrolle durch das Immunsystem zu entkommen.

Solche opportunistischen Infektionen, als Zeichen der Immunschwäche, treten nicht sofort nach der Ansteckung (=Infektion) mit HIV auf, sondern meist erst nach einigen Jahren. Erst wenn opportunistische Infektionen auftreten, spricht man von AIDS (=„Acquired Immune Deficiency Syndrome“; deutsch: „Erworbenes Immunschwäche-Syndrom“). AIDS ist also ein Zeitabschnitt im Laufe der HIV-Infektion, wenn die Abwehrschwäche weit fortgeschritten ist und Erkrankungen auftreten. Früher war AIDS der letzte Zeitabschnitt im Laufe der HIV-Infektion. Heutzutage kann die Abwehrschwäche durch die Behandlung mit Medikamenten wieder verbessert werden, so dass dieses Stadium wieder verlassen werden kann. Trotzdem spricht man weiterhin davon, daß sich der Betroffene im „Stadium AIDS“ befindet, auch wenn die Abwehrschwäche wieder besser geworden ist. Das ist zwar verwirrend, aber auf diese Weise kennzeichnet man den schlechtesten Stand, den man einmal hatte - auch wenn dies zur Zeit vielleicht gar nicht mehr zutrifft.

Die meisten Menschen bemerken eine Ansteckung mit HIV nicht. Einige Tage oder Wochen nach der Infektion kann sich ein Beschwerdebild entwickeln, das einer Grippe ähnelt. Es können Fieber, Müdigkeit, Schluckbeschwerden, Übelkeit, Durchfall, Lymphknotenschwellungen oder ein Hauthausschlag auftre-

ten. Man spricht dann auch von einem akutem HIV-Syndrom. Diese Beschwerden werden jedoch meist nicht mit HIV in Verbindung gebracht, sondern man denkt, man habe eine Grippe.

Nach der Infektion mit HIV und dem Auftreten des akutem HIV-Syndroms, kommt eine Phase, in der sich das Virus im Körper befindet, der betroffene Mensch sich aber völlig gesund und leistungsfähig fühlt. Trotzdem kann er das Virus an andere weitergeben! Diese Zeit wird „klinische Latenzphase“ genannt und kann viele Jahre dauern. Auch wenn man nichts davon merkt: Es passiert sehr viel im Körper. Täglich wird eine große Menge HIV gebildet, die vom Immunsystem wieder abgebaut wird. Es besteht ein Gleichgewicht zwischen der Virusbildung und dem Abbau des Virus. Irgendwann ist das Immunsystem nicht mehr in der Lage, dieses Gleichgewicht zu halten. Das Virus „gewinnt“ den Kampf, und die Zahl der Viren im Blut steigt an. In der Folge kommt es zur Schwächung des Immunsystems. Eine beginnende Immunschwäche zeigt sich an der Abnahme der T-Helferzellen. Je niedriger die Zahl der T-Helferzellen ist, desto wahrscheinlicher kommt es zum Auftreten von Krankheitsbeschwerden. Die Zahl der Viren (= Viruslast) und die Zahl der T-Helferzellen können im Blut gemessen werden (siehe Abschnitt „Was ist, wenn eine HIV-Infektion neu festgestellt wird?“).

#### Zusammenfassend kann man sagen:

- HIV ist der Name für das Virus.
- Eine HIV-Infektion ist das Tragen des Virus im Körper – unabhängig davon, ob man sich krank fühlt oder nicht.
- AIDS ist ein Zeitabschnitt der HIV-Infektion, und zwar in der Regel viele Jahre nach der eigentlichen Ansteckung. Es bedeutet, dass die Immunschwäche soweit fortgeschritten ist, dass AIDS-Erkrankungen auftreten.

Die wichtigste Maßnahme gegen HIV ist die Verhinderung der Übertragung. Das gilt sowohl für Personen, die nicht mit HIV infiziert sind, als auch für diejenigen, die das Virus in sich tragen. Schutz vor einer Übertragung – und damit Schutz für sich selbst und für andere – bietet in erster Linie „Safer Sex“ (Gebrauch von Kondomen). Auch die Benutzung von gemeinsamen Spritzbestecken beim Drogengebrauch, sollte vermieden werden – „Safer Use“. Eine Impfung, die eine Ansteckung mit HIV verhindern könnte, gibt es bislang nicht.

Für Menschen, die mit HIV infiziert sind, gibt es aber mittlerweile eine Reihe von Medikamenten, mit denen die Erkrankung behandelt werden kann. Geheilt werden kann sie jedoch noch nicht! In jedem

Fall – auch mit Behandlung – bleibt HIV im Körper und kann an andere weitergegeben werden.

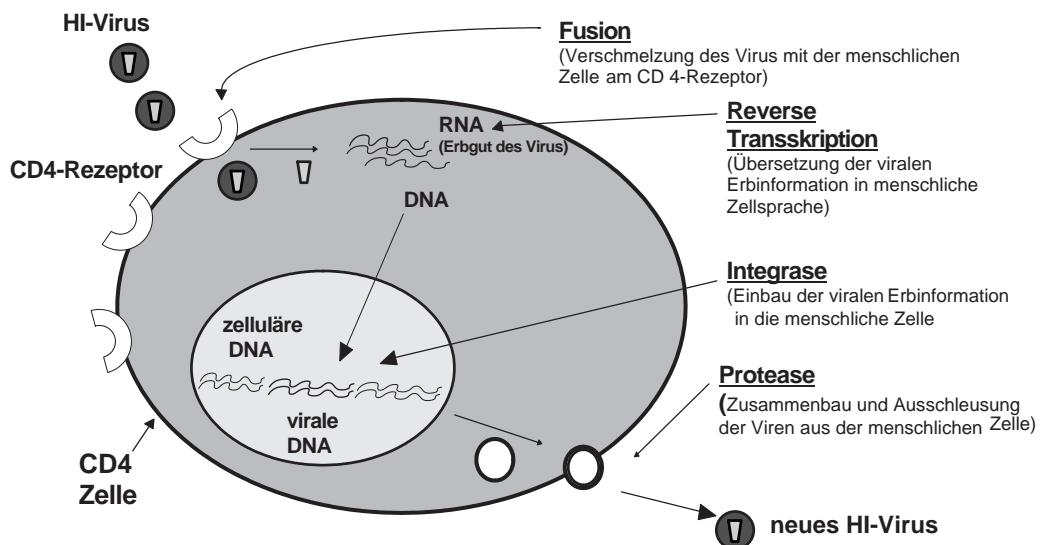
Die Medikamente wirken, indem sie die Vermehrung von HIV hemmen. Ziel einer „modernen“ Therapie ist es, die Virusvermehrung für möglichst lange Zeit vollständig zu unterdrücken. Das bedeutet, dass kein Virus im Blut mehr nachweisbar ist. Die Viruslast ist dann negativ oder richtiger ausgedrückt „unter der Nachweisgrenze“. In der Folge steigen dann die Helferzellen, als Zeichen für eine Erholung der Immunfunktion an. Weil die Medikamente so stark wirken, dass sie die Virusvermehrung nahezu komplett unterdrücken können, wird die HIV-Therapie auch als „Hoch Aktive Anti-Retrovirale Therapie“ (= HAART) bezeichnet.

**2  
WAS KANN  
MAN GEGEN DAS  
HIV MACHEN?**

Vermehrungsschritt	Hemmung durch:
Wenn HIV in den Körper eingedrungen ist, „sucht“ es seine Zielzellen. Es „findet“ die Zellen über Eigenschaften auf der Oberfläche, nämlich den CD4-Rezeptor auf den T-Helferzellen. An diesen Rezeptor bindet das Virus (= Andocken). Dann Verschmelzen die Hülle des Virus und die Hülle der Zelle (= Fusion), so dass das Virus in die Zelle eindringen kann.	Fusions-Inhibitoren
In der Zelle verliert es seine Hülle, so dass die Erbanlage von HIV (RNA) frei in der Zelle liegt. Damit eine Neubildung von HIV erfolgen kann, muß diese Erbanlage jetzt in die menschliche Erbanlage (DNA) eingebaut werden. Die Erbanlage von HIV ist in einer anderer „chemischen Sprache“ geschrieben als die der menschlichen Wirtszelle. Daher muss die Erbinformation des Virus zunächst in die Sprache der menschlichen Zelle „übersetzt“ werden, bevor der Einbau erfolgen kann. Diese Übersetzung wird Reverse Transkription genannt und von einem Hilfsstoff (= Enzym) übernommen, der entsprechend Reverse Transkriptase heißt (abgekürzt RT).	Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
Jetzt kann HIV, das mittlerweile in der Sprache der Zelle vorliegt, in die Erbanlage der Wirtszelle eingebaut werden. Dieser Vorgang wird von einem Hilfsstoff namens „Integrase“ durchgeführt.	Integrase-Inhibitoren
Wenn der Einbau erfolgreich abgeschlossen ist, werden Einzelteile neuer Viren in großer Zahl hergestellt. Damit diese Viren zusammengebaut und aus der Zelle ausgeschleust werden können, ist ein weiterer Hilfsstoff notwendig, den HIV selbst mitbringt - die sog. „Protease“. Nach der Ausschleusung suchen die Viren neue Zielzellen und der Vermehrungszyklus beginnt von neuem.	Protease-Inhibitoren

**3  
WIE UND WO  
WIRKEN DIE  
MEDIKAMENTE  
GENAU?**

# Vermehrungsschritte des HI-Virus



An jedem Schritt der Virusvermehrung ist eine Blockierung durch Medikamente vorstellbar. Bislang kommen in der Behandlung nur Medikamente zum Einsatz, die zu der Familie der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (RTI) und der Familie der Protease-Inhibitoren (= PI) gehören (Inhibitor = Hemmer). In der Familie der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren gibt es zwei „Unterfamilien“. Zum einen werden die sogenannten „Nukleosidalen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren“ (= NRTI) verwendet. Zum anderen die sogenannten „Nicht-Nukleosidalen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren“ (= NNRTI). Beide hemmen den

gleichen Wirkstoff, die Reverse Transkriptase. Sie unterscheiden sich jedoch durch ihren chemischen Aufbau und die Art, wie sie die Reverse Transkriptase hemmen. Alle Medikamente, die derzeit in Deutschland erhältlich sind, sind im Abschnitt „Welche Medikamente gibt es im einzelnen?“ ausführlich beschrieben. Medikamente aus den anderen Familien werden derzeit entwickelt.

Soweit die theoretischen Grundlagen. Jetzt wird es praktisch.

## 4

### WIE FUNKTIONIERT EINE BEHANDLUNG DER HIV-INFektION?

Grundsätzlich müssen zwei verschiedene Situationen unterschieden werden, wenn über die Behandlung der HIV-Infektion nachgedacht wird:

Zum einen die Behandlung von Patienten, bei denen eine HIV-Infektion neu festgestellt wird (bzw. das erste Mal notwendig wird) – das ist die sog. Erstbehandlung oder First-Line-Therapie.

Zum anderen die Behandlung von Patienten, die bereits einmal HIV-Medikamente erhalten haben und bei denen die Therapie jetzt geändert werden muß – das ist die sog. Zweitbehandlung oder Second-Line-Therapie. Wenn die Behandlung zum wiederholten Mal geändert werden muß, spricht man von Third-Line-Therapie oder sogar Rettungstherapie (= Salvage-Therapie). Beide Situationen werden im folgenden getrennt betrachtet.

## 5

### WAS IST, WENN EINE HIV-INFektION NEU FESTGESTELLT WIRD?

Wenn bei einer Person eine HIV-Infektion neu festgestellt wird, müssen zwei entscheidende Fragen beantwortet werden:

1. Ist eine Behandlung gegen HIV notwendig?
2. Wenn ja: Womit sollte behandelt werden?

#### 1. IST EINE BEHANDLUNG GEGEN HIV NOTWENDIG?

Damit diese Frage beantwortet werden kann, müssen die Anzahl der T-Helferzellen und die Menge von HIV im Blut (= Viruslast) bestimmt werden. Außerdem muß eine umfassende ärztliche Untersuchung erfolgen. Mit der Bestimmung der Helferzellzahl und der Viruslast läßt sich der Zustand des Immunsystems recht gut

beurteilen. Wie oben erläutert, gehen die Helferzellen im Laufe der HIV-Infektion verloren. Als normal gilt, wenn mehr als 500 Helferzellen pro  $\mu\text{l}$  Blut (= Mikroliter; 1 millionstel Liter) vorhanden sind. Allerdings ist es schwierig, einen echten Normwert wie bei anderen Laborwerten anzugeben, weil die Werte bei gesunden Menschen extrem unterschiedlich sind. So gibt es durchaus Menschen, die weniger als 500 Helferzellen pro  $\mu\text{l}$  haben, aber völlig gesund sind. Die meisten gesunden Menschen haben aber etwa 700-800 Helferzellen pro  $\mu\text{l}$  Blut. Je weniger Helferzellen im Blut gefunden werden, desto schlechter funktioniert das Immunsystem. Besonders kritisch ist es, wenn die Helferzellen weniger als 200 pro  $\mu\text{l}$  Blut betragen. Dann steigt das Risiko an opportunistischen Infektionen zu erkranken stark an.

Neben der Anzahl der Helferzellen ist die Bestimmung der Virusmenge im Blut, also der Viruslast, sehr wichtig. Die Viruslast gibt Auskunft darüber, wie schnell sich das Virus im Körper vermehrt. Je höher die Viruslast ist, desto schneller vermehrt sich HIV. Und je schneller sich HIV vermehrt, desto schneller schreitet die HIV-Erkrankung voran. Die Viruslast ist daher ein Meßwert, mit dem man vorhersagen kann, wie schnell sich eine Immunschwäche entwickeln kann und wie der Verlauf der Erkrankung sein könnte. Normalwerte gibt es für die Viruslast nicht. Generell gilt: je höher die Viruslast, desto schlechter die Immunabwehr (weil dann ja das Virus aktiver ist). Zur Orientierung kann man sich merken, dass eine Viruslast von über 100.000 Kopien pro ml Blut (= Milliliter; 1 tausendstel Liter) als sehr hoch gilt. Eine Viruslast zwischen 30.000 und 100.000 Kopien pro ml wird als mäßig hoch eingestuft. Und eine Viruslast unter 30.000 Kopien pro ml ist relativ niedrig. Wenn eine Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten durchgeführt wird, ändert sich die Aussagekraft der Viruslast ein wenig. Dann geht es nämlich in erster Linie darum, den Erfolg der Behandlung zu beurteilen.

Neben der Bestimmung der beiden genannten Labormeßwerte ist aber auch eine sorgfältige Untersuchung durch einen Arzt unentbehrlich. Denn Laborwerte können nicht zeigen, wie es einem Menschen wirklich geht und wie man sich fühlt. (Aus diesem Grund werden Helferzellen und Viruslast in der medizinischen Fachsprache übrigens als „Surrogatmarker“ (= Stellvertreter) bezeichnet. Damit wird ausgedrückt, dass sie nur eine indirekte Auskunft über den wirklichen Zustand eines Menschen geben.)

Auch wenn die Labormeßwerte bestimmt wurden und eine Untersuchung erfolgte, kann nicht immer eine eindeutige Antwort gegeben werden, ob eine Behandlung der HIV-Infektion notwendig ist. Und oft verwirrt es den Betroffenen, wenn verschiedene Ärzte unterschiedliche Empfehlungen aussprechen. Selbst ausgewiesene Spezialisten auf dem Gebiet der HIV-Infektion sind sich nicht immer ganz einig. Es gibt nur zwei Situationen, wann die Frage, ob eine Behandlung notwendig ist, eindeutig beantwortet werden kann:

Wenn eine Person eine symptomatische HIV-Infektion hat, ist eine Behandlung notwendig. „Symptomatisch“ bedeutet, dass Symptome und Beschwerden aufgetreten sind, die auf eine Immunschwäche zurückzuführen sind - beispielsweise eine Gürtelrose, unerklärtes Fieber, Mundpilz (=Soor), Thrombopenie (=Erniedrigung der Blutplättchen). Insbesondere gilt die Notwendigkeit zur Behandlung, wenn eine AIDS-definierende Erkrankung aufgetreten ist.

Wenn keine Zeichen einer Immunschwäche bestehen, die Helferzellen noch in einem ausreichenden Bereich liegen (höher als 350/ $\mu\text{l}$ ) und die Viruslast niedrig ist (weniger als 30.000/ml), ist in der Regel eine Behandlung nicht unbedingt erforderlich. Allerdings muß der Verlauf der Infektion regelmäßig kontrolliert werden, um eine Verschlechterung der Werte und des Immunsystems nicht zu verpassen. Denn es soll ja gar nicht erst zu einer gefährlichen Verschlechterung kommen.

Wenn die Situation nicht so eindeutig ist, wird es schwieriger. Dazu wurden Grenzwerte für Helferzellen und Viruslast festgelegt, bei deren Überschreiten in der Regel eine Behandlung der HIV-Infektion begonnen werden sollte: Wenn die Helferzellen unter 350 pro  $\mu\text{l}$  fallen oder wenn die Viruslast über 30.000 Kopien pro ml steigt. Man muß aber wissen, dass diese Grenzwerte kein Gesetz sind. Vor kurzer Zeit noch galt, dass man eine HIV-Infektion möglichst früh behandeln sollte. Da wurde eine Behandlung zu einem viel früheren Zeitpunkt begonnen, beispielsweise bei einer messbaren Viruslast höher als 10.000 Kopien pro ml unabhängig von der Anzahl der Helferzellen. Dieses Konzept nannte man „Hit hard and early“ (frei übersetzt: „Behandle früh und kräftig“). Auch heute noch gibt es Situationen, in denen ein früher Therapiebeginn sinnvoll sein kann. Im Laufe der Zeit lernte man jedoch verschiedene Nebenwirkungen vor allem die Langzeitnebenwirkungen der HIV-Medikamente kennen, die weiter unten noch

näher beschrieben werden. Darum wurde man zurückhaltender in der Behandlung. Und es zeigte sich, dass auch eine Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt noch ausreichend ist. Das Behandlungsziel, einer Verringerung von Erkrankungen und Tod, kann auch dann gut erreicht werden. So warten manche Ärzte mittlerweile, bis die Helperzellen auf 300 pro  $\mu$ l sinken. Allerdings sollen sie auch nicht darunter sinken. Dieses Konzept – dass gewartet wird, bis eine Behandlung unbedingt notwendig ist – wird „Hit hard and wisely“ genannt (frei übersetzt: „Behandle kräftig, aber mit Verstand“). In der letzten Zeit setzt sich dieses Konzept immer mehr durch. Noch immer gibt es beide Positionen – diejenigen, die einen sehr frühen Beginn der Therapie befürworten, und diejenigen, die eine abwartende Haltung bevorzugen. Für beide Positionen gibt es gute Gründe, keine von beiden Seiten kann beweisen, wer recht hat. Vergleichende Studien gibt es nicht. Bis auf die beiden oben genannten Situationen gibt es also kein „Richtig“

oder „Falsch“! Eine Entscheidung zu einem Beginn der Behandlung kann nur im offenen Gespräch zwischen Patient und Arzt getroffen werden.

Oft kann man eine Entscheidung auch nicht auf eine einzige Messung stützen. Was macht man zum Beispiel, wenn jemand sich wohl fühlt, völlig normale Helperzellen hat, und „nur“ die Viruslast bei 70.000 Kopien/ml liegt? Behandeln? Warten? Nach den Empfehlungen müßte ja eine Behandlung starten, weil die Viruslast über 70.000 Kopien/ml liegt. Auf der anderen Seite könnte der Wert der Viruslast ja auch ein „Ausrutscher“ sein (z.B. durch eine Grippe). Hier helfen Kontrolluntersuchungen weiter. Es ist also unmöglich, die Entscheidung für eine Behandlung in ein Schema zu pressen. Sie kann nur für jeden individuell getroffen werden. Dennoch faßt Tabelle 1 die derzeit geltenden international gültigen Behandlungsempfehlungen zusammen.

**Tabelle 1: Behandlungsempfehlungen**

Symptome	CD4-Zellen	Viruslast	Behandlung
Ja	egal	egal	Ja
Nein	mehr als 500	weniger als 10.000	Nein
Nein	weniger als 350	egal	Ja*
Nein	egal	mehr als 30.000	Ja*
Nein	zwischen 350-500	zwischen 10.000-30.000	Unklar*

*\*in diesen Situationen ist die Empfehlung nicht eindeutig und von einer Vielzahl von Faktoren abhängig.*

Ein wichtiger Punkt muß bei der Entscheidung zu einem Therapiebeginn noch berücksichtigt werden: Die obigen Überlegungen sind völlig wertlos, wenn man gar keine Therapie will! Man muß hinter der Therapie stehen und sie innerlich bejahen – oder zumindest davon überzeugt sein, dass es der richtige Weg ist, den man einschlägt. Auch viele persönliche Dinge spielen eine Rolle. Einige fühlen sich sicherer, wenn sie früh mit einer Behandlung beginnen und haben wenig Angst vor den Nebenwirkungen. Andere wollen lieber noch etwas warten - z.B. weil sie nicht „zum Patienten werden möchten“, da sie sich völlig gesund fühlen.

Wenn die Entscheidung zu einem Therapiebeginn gefallen ist, muß die zweite wichtige Frage beantwortet werden:

## 2. Womit sollte behandelt werden?

Eines kann mit Sicherheit beantwortet werden – eine Kombination muß es sein! Auf keinen Fall sollte nur mit einem Wirkstoff behandelt werden! Und nur in Ausnahmefällen sollte es eine Zweierkombination sein!

Als es zu Anfang der HIV-Behandlung noch nicht so viele Medikamente gab, hat man erst mit einem Medikament alleine und später mit Kombinationen aus zwei Medikamenten behandelt. Dabei zeigte sich, dass das einfach nicht ausreichte, das Virus langfristig zu kontrollieren. Zu schnell entwickelten sich Resistenzen gegen die Medikamente. Erst die Einführung der Dreifachkombination (= Triple-Therapie) mit zwei Nukleosidanalogen (= NRTI) und einem Protea-

sehemmer (= PI) brachte den Durchbruch. Mit diesen Dreifachkombinationen nahm die Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeit durch HIV ab. Deswegen galt bis vor kurzem noch, dass eine HIV-Behandlung immer mit einer Kombination aus zwei Nukleosidanaloga und einem Proteasehemmer erfolgen muß. In den letzten beiden Jahren hat sich dieses Gesetz jedoch gelockert, weil verschiedene Studien gezeigt haben, dass eine Behandlung auch mit anderen Kombinationen erfolgreich sein kann. „Erlaubt“ sind folgenden Kombinationen (s. Tabelle 2):

**Tabelle 2: Empfohlene Kombinationen von HIV-Medikamenten für die First-Line-Therapie**

Kombination aus:

2 NRTI + 1 PI (+ 1 PI\*)

2 NRTI + 1 NNRTI

3 NRTI

2 NRTI + 1 NNRTI + 1 PI

NRTI = Nukleosidaler-Reverse-Transkriptase-Inhibitor

NNRTI = Nicht-Nukleosidaler-Reverse-Transkriptase-Inhibitor

PI = Protease-Inhibitor

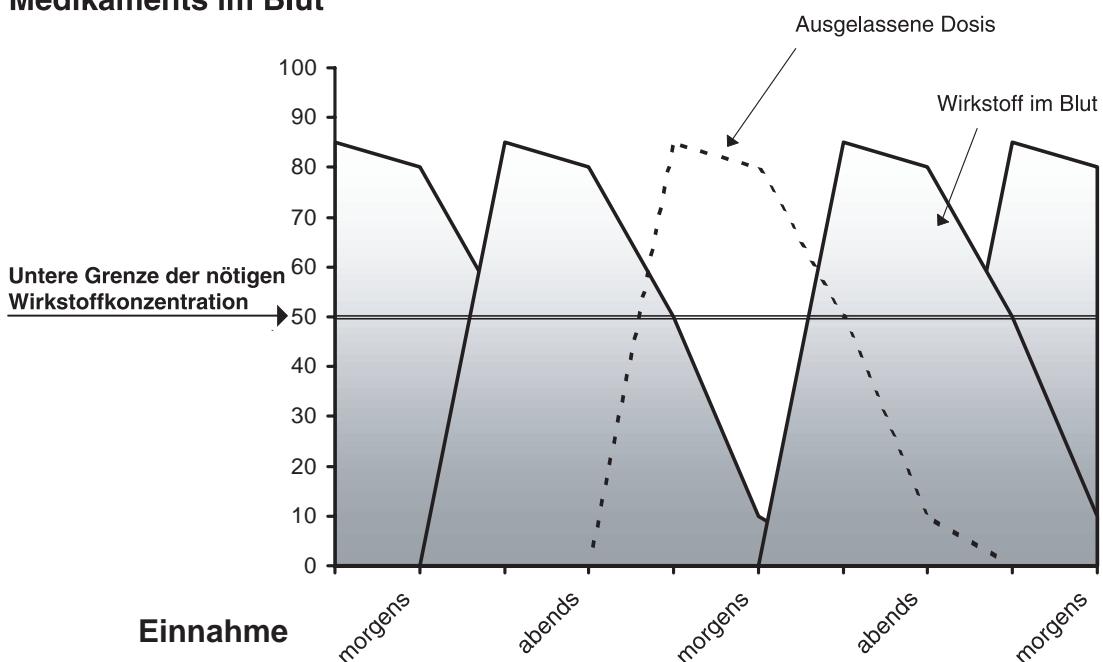
\* Norvir kann als sogenannter Doppel-PI hinzugefügt werden (siehe folgende Erläuterung).

Zu diesen Kombinationen müssen noch zwei Anmerkungen gemacht werden:

- Prinzipiell können alle zur Verfügung stehenden Medikamente gewählt und kombiniert werden. Einige Medikamente dürfen jedoch nicht miteinander kombiniert werden. Dazu gehören:
- Retrovir + Zerit (weil die beiden sich in ihrer Wirkung gegenseitig aufheben)
- Hivid + Zerit und Hivid + Videx (weil die Nebenwirkungen sich sonst potenzieren)
- Proteasehemmer werden heute so gut wie gar nicht mehr alleine gegeben. Sie werden fast immer als sogenannte Doppel-PI Therapie eingesetzt. Das bedeutet folgendes:

Alle Proteasehemmer werden durch die Leber abgebaut. Dieser Abbau geschieht durch einen Hilfsstoff (= Enzym; in diesem Fall das sog. Cytochrom P450 System). Wenn nun zwei Proteasehemmer gleichzeitig gegeben werden, aber nur ein solches Enzymsystem zur Verfügung steht, können die Medikamente nicht mit der gleichen Geschwindigkeit wie vorher abgebaut werden. Daher steigen die Spiegel beider Proteasehemmer im Blut. Diese Tatsache ermöglicht es, dass durch die hohen Blutspiegel generell eine zweimal tägliche statt einer dreimal täglichen Einnahme möglich ist. Außerdem bestehen keine Einschränkungen mehr bezüglich des Essens – man muß also nicht mehr nüchtern sein, sondern die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten.

## Wirkstoffkonzentration des Medikaments im Blut



Welche Medikamente – unter Berücksichtigung der genannten Regeln – letztendlich gewählt werden, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab:

- Vor-/ Begleiterkrankungen (Hepatitis, Diabetes, Darmerkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, opportunistische Infektionen)
- Einnahmemodus: Wie paßt die Kombination in meinen Alltag? (Arbeitszeit, Schichtarbeit, Reisen)
- Zu erwartende Nebenwirkungen
- Andere Medikamente, die eingenommen werden müssen / Drogengebrauch
- Gesamtanzahl der Tabletten/Kapseln
- Häufigkeit der Einnahme (wünschenswert 1-2 x täglich)
- Größe der einzelnen Tabletten/Kapseln
- Kontraindikationen, d.h. Situationen, die den Einsatz eines Medikaments verbieten
- Resistenzen, die bei der Infektion übertragen wurden und vorliegen, obwohl noch nie ein Medikament eingenommen wurde (sogenannte Primärresistenzen)

Auch bei der Wahl der Medikamente gibt es kein „Richtig“ oder „Falsch“! Jede mögliche Kombination hat ihre eigenen Vor- und Nachteile, die jeder mit seinem Arzt besprechen muß, um die für sich passende Kombination zu finden.

Ganz entscheidend ist: Die erste Kombination ist die **WICHTIGSTE** ! Denn: Fehler, die hier gemacht werden, haben gravierende Auswirkungen auf den weiteren Therapieverlauf.

Deswegen sollte bei der Wahl ersten Kombination folgendes beachtet werden:

- Sie sollte ausreichend stark (potent) sein.
- Sie sollte in die individuelle Lebenssituation passen (damit die notwendigen Einnahmeschemata eingehalten werden können).
- Der behandelnde Arzt muß auf diesem Gebiet über großes Fachwissen verfügen.

Das erste Ziel der Behandlung ist es, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken. Auf dem Befund steht dann, dass die Viruslast „negativ“ oder „weniger als 50 Kopien/ml“ ist. Dabei ist zu bedenken, dass Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze nicht bedeutet, dass kein HIV im Blut mehr vorhanden ist, sondern lediglich, dass im Test kein

HIV gefunden wurde. Die Empfindlichkeit der Tests liegt heute meist bei 50 Kopien pro ml. Einige Tests können sogar noch 20 Kopien pro ml messen. Aber alles, was unter diese Grenze liegt, verpasst der Test. Es kann also durchaus sein, dass noch 19 Viruskopien pro ml im Blut sind. Und über die HIV-Menge außerhalb des Blutes (z.B. in Lymphknoten, im Gehirn, Sperma und Vaginalsekret) kann die Messung der Viruslast auch keine Auskunft geben. Das Ziel der Senkung unter die Nachweisgrenze sollte spätestens drei Monate nach dem Beginn mit der antiretroviralnen Therapie erreicht sein. Wenn man sehr hohe Viruslastwerte zu Anfang hat, kann es aber auch länger dauern.

Das zweite und eigentlich wichtigere Ziel ist es, dass die Helferzellen ansteigen. Ein Anstieg der Helferzellen zeigt die Erholung der Immunfunktion an. Hier muss man Geduld haben! Die Helferzellen sind nicht innerhalb von Wochen verschwunden – dann kann man auch nicht erwarten, dass sie nur wenige Wochen nach Therapiebeginn wieder da sind. Ein Anstieg der Helferzellen zieht sich über Monate, manchmal gar über Jahre hin. Je niedriger die Helferzellen zu Beginn der Therapie waren, desto länger kann ein Anstieg dauern.

Das dritte und alles entscheidende Ziel der Behandlung ist es, dass der Krankheitsverlauf gebessert wird. Und dieses Ziel lässt sich mit den Kombinationstherapien erreichen! In den letzten Jahren hat die Häufigkeit von schwerwiegenden, AIDS-definierenden Erkrankungen stark abgenommen. Damit hat auch die Todeshäufigkeit an AIDS sehr abgenommen. Und den meisten Patienten geht es mit den Kombinationstherapien sehr gut. Viele können wieder einem normalen, geregelten Leben nachgehen, arbeiten oder einer Ausbildung nachgehen. Die Lebensperspektive hat sich wesentlich verbessert.

Abschließend sei noch bemerkt: Bei dem großen Erfolg und der Bedeutung, die die HIV-Medikamente haben, wird leicht übersehen, dass es auch noch viele andere Dinge gibt, die man aktiv für die eigene Gesundheit und das eigene Wohlbefinden tun kann. Dazu können für jeden Menschen sehr unterschiedliche Dinge gehören, z.B. gut und regelmäßig zu essen oder sich körperlich zu bewegen.

## WARUM MUß DIE BEHANDLUNG ÜBERHAUPT GEÄNDERT WERDEN?

Die Kombinationstherapie muß in erster Linie dann geändert werden, wenn die Vermehrung von HIV nicht ausreichend unterdrückt werden kann, d.h., wenn die Viruslast nicht unter der Nachweisgrenze ist. Man spricht dann davon, dass „die Therapie versagt“. Man muß dazu aber wissen, dass es sehr viele Patienten gibt, die über viele Jahre die gleiche Kombination einnehmen und mit großem Erfolg behandelt werden. Besonders wenn es mit der Erstbehandlung gelingt, die Viruslast erfolgreich zu kontrollieren, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass man diese Kombination für einen langen Zeitraum nehmen kann und keine Angst vor einem Therapieversagen haben muß.

Es gibt verschiedene Gründe, die dazu führen, dass die Virusvermehrung nicht ausreichend unterdrückt werden kann, dass sich ein Therapieversagen entwickelt. Ein Problem ist, dass die Kombinationstherapie nach einer gewissen Zeit an Wirkung verlieren kann. Der Grund für den Wirkungsverlust liegt darin, dass sich mit der Zeit Untergruppen von HIV im Körper bilden können, die unempfindlich (= resistant) gegen das eingenommene Medikament sind. Eine Entwicklung von unempfindlichem HIV (= Resistenzentwicklung) macht sich durch eine wieder steigende Viruszahl im Blut, eine sinkende T-Helferzellzahl oder das Auftreten neuer Krankheitsbeschwerden bemerkbar. Auch wenn die Medikamente nicht regelmäßig oder in der falschen Menge eingenommen werden, kann die Viruslast nicht ausreichend gesenkt werden. Bei einer „falschen“ Einnahme der Tabletten sind nämlich die Mengen der Medikamente im Blut nicht ausreichend, um die Vermehrung des Virus zu unterdrücken. Das Problem der unregelmäßigen Tabletteneinnahme wird im medizinischen Sprachgebrauch als „Adhärenz“ oder „Compliance“ bezeichnet und im nächsten Abschnitt genauer erklärt.

Ein weiterer Grund, der zu ungenügenden Spiegeln der HIV-Medikamente im Blut und damit einer ungenügenden Hemmung der Virusvermehrung führen kann, sind andere Medikamente, die sich mit den HIV-Medikamenten nicht vertragen. Man nennt dieses Phänomen Wechselwirkungen. Andere Medikamente, die eingenommen werden müssen (z.B. gegen Tuberkulose), können die Konzentration der HIV-Medikamente im Blut verringern, so dass sie nicht mehr ausreichend wirken. Der umgekehrte Fall ist auch möglich – durch andere Medikamente können die Konzentrationen der HIV-Medikamente

erhöht werden, so dass mehr Nebenwirkungen auftreten.

Ein ganz wichtiger Grund schließlich, warum eine Behandlung abgebrochen oder verändert werden muß, können Nebenwirkungen eines Medikaments sein. In vielen Fällen treten unerwünschte Wirkungen wie z.B. Übelkeit oder Kopfschmerzen nicht so stark auf, daß die Behandlung abgebrochen werden muß. Bei einigen Mitteln kommt es nur zu Beginn zu stärkeren Beschwerden, die im Laufe der Zeit etwas nachlassen. In einigen Fällen sind die Beschwerden aber so belastend, dass der Betreffende das Mittel nicht weiter einnehmen kann oder will. In diesem Fall sollte man zum Arzt gehen und mit ihm überlegen, welches andere Medikament besser geeignet ist. Dagegen ist es ungünstig, einfach eine Pause z.B. von ein paar Tagen einzulegen. Es gibt also nur zwei sinnvolle Möglichkeiten: entweder die Behandlung konsequent weiterzumachen oder aber die Behandlung zu beenden bzw. umzustellen.

## UND WIE WIRD DIE BEHANDLUNG JETZT GEÄNDERT?

Alle die genannten Gründe, die natürlich fließend ineinander übergehen und oft nicht scharf voneinander getrennt werden können, können dazu führen, dass die Behandlung geändert (= umgestellt) werden muß. Dabei gibt es einige Regeln, die beachtet werden müssen. Grundsätzlich gilt, dass

- alle Medikamente getauscht werden sollten (wenn möglich),
- die Familie gewechselt werden sollte (d.h. wenn zuerst ein NNRTI gegeben wurde, dann einen PI einzusetzen),
- alle Medikamente, die einmal eingenommen wurden, berücksichtigt werden müssen,
- mögliche Resistenzen, die gemessen wurden, berücksichtigt werden sollten,
- berücksichtigt werden sollte, was für Folgemöglichkeiten es noch gibt,
- und dass alle anderen Punkte, die bei der Erstbehandlung genannt wurden (Begleiterkrankungen, andere Medikamente usw.) genauso berücksichtigt werden müssen.

Bei der Vielzahl von Faktoren, die in die Entscheidung für eine neue Therapie hineinspielen, ist es unmöglich, konkrete Empfehlungen für Therapieumstellungen zu geben. Das kann nur im Einzelfall gemeinsam entschieden werden. Generell gilt, dass (genau wie in der First-Line-Therapie) Kombinationen von mindestens drei verschiedenen Medikamenten eingesetzt werden müssen. Manchmal werden

## 6 WAS IST, WENN DIE BEHANDLUNG DER HIV-INFektION GEÄNDERT WERDEN MUß?

## 7 GIBT ES SCHWIERIGKEITEN MIT DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE?

Ja, aber für alle dieser Schwierigkeiten gibt es Hilfen und Lösungsmöglichkeiten. Die folgende ausführliche Erklärung darf nicht davon ablenken, wie gut und erfolgreich die HIV-Behandlung ist! Diese Schwierigkeiten können auch kein Grund sein, sich gegen eine Therapie zu entscheiden, die lebensrettend ist.

Ein Teil der Probleme der antiretroviralen Therapie sind im vorangehenden Abschnitt angesprochen worden und sollen noch einmal geordnet erläutert werden. Zu allererst denken die meisten bei Schwierigkeiten mit der Therapie an Nebenwirkungen. Bei Nebenwirkungen unterscheidet man heute **Kurzzeit- und Langzeitnebenwirkungen**:

### KURZZEITNEBENWIRKUNGEN

Unter Kurzzeitnebenwirkungen versteht man Nebenwirkungen, die zu Beginn der Einnahme auftreten. Oft sind es Nebenwirkungen, die nach einiger Zeit verschwinden, wenn sich der Körper an die Medikamente gewöhnt hat. Manchmal bleiben Nebenwirkungen aber auch bestehen und begleiten einen, solange man das Medikament nimmt. Weil jeder Mensch die auftretenden Nebenwirkungen anders erlebt, kann nur er selbst beurteilen, ob sie für ihn erträglich sind oder nicht. Auch spielen viele persönliche Dinge eine Rolle. Für jemanden, der z.B. voll berufstätig ist, wird eine tagsüber auftretende Müdigkeit vielleicht belastender sein, als für jemanden, der

sogar Kombinationen verwendet, bei denen fünf, sechs oder mehr Medikamente eingesetzt werden und die als MEGA-HAART bezeichnet werden.

Auch wenn sich diese Regeln sehr verwirrend anhören – mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten ist es beinahe immer möglich, eine individuelle Kombination zu finden, mit der der Krankheitsverlauf beeinflusst werden und Erfolge erzielt werden können.

Es ist sehr wünschenswert, wenn von Anfang an klar ist, was für Möglichkeiten bestehen, wenn einmal eine Therapieumstellung notwendig werden sollte. Ein solches Vorgehen wird als „Therapiestrategie“ bezeichnet, weil bereits bei der aktuellen Therapie klar ist, wie die Therapie danach aussehen könnte. In der Praxis wird einem aber oft ein Strich durch die Rechnung gemacht, weil irgendetwas dazwischen

kommt – z.B. eine bestimmte Nebenwirkung. Deswegen sind Strategien nur begrenzt allgemein gültig, sondern entscheidend ist immer die Situation des einzelnen.

Leider kann es auch einmal Situationen geben, in denen eine Umstellung der Therapie schwierig oder gar unmöglich ist (z.B. wegen Begleiterscheinungen). Das kann besonders bei Patienten, die schon viele Kombinationen hatten und jetzt eine Salvage-Therapie (Rettungs-Therapie) haben, passieren. In einer solchen Situation kann es sinnvoll sein, die „versagende“ Therapie trotzdem weiter zu nehmen! Man weiß nämlich mittlerweile, dass die Viren, die unter dem Druck der Medikamente gebildet werden, nicht so „fit“ sind. Wenn man die Medikamente ganz wegließe, wären die Viren fitter und aggressiver. Diese Tatsache spiegelt sich in einem besseren Krankheitsverlauf wieder.

---

nicht ganztägig arbeitet. Eine genaue Schilderung der einzelnen Nebenwirkungen finden sich in den Abschnitten über die einzelnen Medikamente. Jeder sollte wissen, worauf man achten muß und wann es ratsam ist, sofort zum Arzt zu gehen.

So ganz richtig ist der Begriff der Kurzzeitnebenwirkungen übrigens nicht: Prinzipiell können nämlich auch die Kurzzeitnebenwirkungen nach einer längeren Zeit der Einnahme eines Medikaments auftreten (z.B. eine Schädigung der Nerven = Neuropathie). Man nennt diese Nebenwirkungen dennoch so, um sie von den neu entdeckten Langzeitnebenwirkungen zu unterscheiden.

### LANGZEITNEBENWIRKUNGEN

Nach den anfänglichen Erfolgen mit den HIV-Medikamenten gab es bald eine Ernüchterung, weil festgestellt wurde, dass die Medikamente Nebenwirkungen verursachen können, die erst nach einer längeren Zeit der Einnahme auftreten. Zu Anfang wurden diese Nebenwirkungen vor allen Dingen mit den Proteasehemmern in Verbindung gebracht. In der Folge zeigte sich aber, dass auch andere HIV-Medikamente (wahrscheinlich sogar alle) diese Nebenwirkungen verursachen können. Vielleicht ist sogar HIV selbst mit dafür verantwortlich.

Bei diesen Langzeitnebenwirkungen handelt es sich in erster Linie um eine Änderung der Figur. Dabei wird

das Unterhautfettgewebe der Arme, Beine und manchmal auch der Wangen abgebaut und an anderen Körperstellen, dem Bauch, dem Nacken, bei Frauen auch den Brüsten angebaut. Es handelt sich also um eine Störung der Fettverteilung (= Lipodystrophie). Bei einer solchen Fettverteilungsstörung bleibt in aller Regel das Gesamtgewicht konstant, und auch der Anteil des Fettes an der Körperzusammensetzung ändert sich nicht. (Näheres hierzu im AIDS-MED-INFO Nr. 30 - „Das HIV assoziierte Lipodystrophie-Syndrom“ ).

### **ADHÄRENZ/COMPLIANCE**

In den letzten zwei Jahren haben immer mehr Studien gezeigt, dass eine regelmäßige Einnahme der Medikamente absolut wichtig für einen anhaltenden Erfolg der HIV-Behandlung ist. Eine regelmäßige Einnahme der Medikamente, zur richtigen Zeit, im richtigen Rhythmus, in der vorgeschriebenen Menge, in der vorgeschriebenen Form (mit Flüssigkeit, zu Mahlzeiten etc.) wird im medizinischen Sprachgebrauch als „Adhärenz“, oder als „Compliance“ bezeichnet. Die Adhärenz ist umso besser, je „richtiger“ die Medikamente eingenommen werden. Es gibt Untersuchungsergebnisse, die besagen, dass die Adhärenz größer als 95% sein sollte – dass also über 95% aller verordneten Medikamente korrekt eingenommen werden sollten – damit die Behandlung langfristig erfolgreich ist. 95% ist ein extrem hoch gestecktes Ziel! Eine möglichst gute Adhärenz/Compliance ist deswegen so wichtig, weil bei einer nicht korrekten Einnahme der Medikamente die Mengen der Medikamente im Blut nicht ausreichend sind, so dass die Vermehrung von HIV zum einen nicht vollständig unterdrückt werden kann und zum anderen HIV leichter Resistenzen entwickeln kann.

### **WECHSELWIRKUNGEN**

Unter Wechselwirkungen versteht man einen Einfluss von verschiedenen Medikamenten aufeinander, so dass die Mengen im Blut verändert werden (entweder eine Erhöhung oder eine Erniedrigung – beides ist möglich). Bei den HIV-Medikamenten sind hier besonders die Proteasehemmer und die NNRTI's betroffen, da die Medikamente aus diesen beiden Familien über die Leber abgebaut werden. Die Familie der NRTI's hat nicht so häufig Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

Besonders häufig sind Wechselwirkungen mit Schlafmitteln, Migränemitteln und Tuberkulosemitteln.

Auch Drogen, Methadon oder Polamidon können die HIV-Medikamente ungünstig beeinflussen. Die Zahl der Medikamente ist so umfangreich, dass sie hier nicht alle aufgeführt werden können. Es ist daher ratsam, den Beipackzettel der Medikamente genau zu lesen und sich bei seinem Arzt zu informieren, wenn man gleichzeitig andere Medikamente einnehmen will!

Die wichtigsten Medikamente, die man auf gar keinen Fall zusammen mit Proteasehemmern oder NNRTI's nehmen sollte, weil sonst lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen auftreten können, sind in Tabelle 3 zusammengefaßt:

**Tabelle 3: Medikamente, die nicht mit Proteasehemmern (PI) oder NNRTI genommen werden sollten**

Handelsname	Wirkstoff
Dormicum	Midazolam
Halcion	Triazolam
Hismanal	Astemizol
Propulsin, Alimix	Cisaprid
Rifa	Rifampicin
Teldane	Terfenadin
z.B. Dihytamin, Ergont, Cafergot	Ergotamin-Derivate

Für viel Aufregung hat im vergangenen Jahr Johanniskraut gesorgt. Johanniskraut ist ein Naturprodukt und wird von vielen bei Depressionen genommen. Es gab eine Untersuchung bei gesunden Probanden (= Arzneimitteltestpersonen), die gezeigt hat, dass Johanniskraut die Spiegel von Proteasehemmern im Blut senken kann. Zur Zeit wird empfohlen, Johanniskraut nicht mit HIV-Medikamenten gemeinsam einzunehmen. Dieses Beispiel ist deswegen so wichtig, weil es zum einen zeigt, dass auch Naturprodukte nicht völlig harmlos sind und zum anderen dass Medikamente, die lange Zeit von sehr vielen Menschen genommen wurden, auf einmal doch gewisse Probleme haben können.

Wichtig ist auch zu wissen, dass es Wechselwirkungen mit der Pille geben kann. HIV-positive Frauen (unter antiretroviraler Therapie), die mit der Pille verhüten und keinen „Safer Sex“ praktizieren (weil sie zum Beispiel einen positiven Partner haben), können sich nicht auf die Pille verlassen. Es müssen andere Methoden zur Empfängnisverhütung angewendet werden (z.B. Spirale).

Neben den Medikamenten in Tabelle 3, die wenn möglich nicht gemeinsam mit HIV-Medikamenten eingenommen werden sollten, gibt es, wie erwähnt, ein groÙe Menge von Medikamenten, bei denen die Dosierung, also die Anzahl der eingenommenen Tabletten geändert werden muÙ. Es kann daher nur

wiederholt werden, wie wichtig es ist, sich sorgfältig zu informieren, wenn man gleichzeitig andere Medikamente mit HIV-Medikamenten einnehmen muÙ oder will. (Weitere Informationen in der Broschüre: Wechselwirkungen bei HIV-Medikamenten, Hrsg. Deutsche AIDS-Hilfe/ Projekt Information)

## 8

### RESISTENZEN

Unter Resistzenzen versteht man Veränderungen des Virus, die dazu führen, dass die Medikamente an Wirkung verlieren. Wie oben erläutert ist die Entstehung von Resistzenzen einer der wichtigsten Gründe, warum eine Therapie nicht mehr funktioniert. Das Virus verändert bei einer Resistenzentwicklung die Stellen, an denen die Medikamente wirken, d.h. also die Hilfsstoffe (= Enzyme) „Reverse Transkriptase“ oder „Protease“. Die Veränderungen sind so minimal, dass das Virus selbst sich weiterhin vermehren kann und die beiden Enzyme normal funktionieren. Die antiretroviralen Medikamente jedoch „passen“ nicht mehr richtig und versagen.

Man kann nun diese Veränderungen des Virus auch messen, d.h. man kann eine Resistenzbestimmung durchführen. Dabei gibt es zwei Arten von Resistenzbestimmung – eine sogenannte genotypische Resistenzbestimmung und eine sogenannte phänotypische Resistenzbestimmung. Bei der genotypischen Resistenzbestimmung werden Veränderungen in der Erbsubstanz (= Genom) des Virus nachgewiesen. Bestimmte Veränderungen (= Mutationen) können mit Resistzenzen gegen bestimmte Medikamente einhergehen. Sie müssen es aber nicht! Es handelt sich deswegen um einen indirekten Nachweis von Resistzenzen.

Ein direkter Nachweis von Resistzenzen gelingt mit der phänotypischen Resistenzbestimmung, bei der die

Vermehrungsfähigkeit des Virus getestet wird, wenn man die verschiedenen Medikamente zum Virus dazu gibt. Dort, wo sich das Virus vermehren kann, liegt eine Resistenz gegen das jeweilige Medikament vor. Die phänotypische Resistenzbestimmung ist technisch sehr schwierig. Sie wird daher nur in wenigen Speziallabora durchgeführt und gelingt oft nicht.

Beide Arten der Resistenzbestimmung sind sehr teuer. Sie werden daher bisher (Stand: Dezember 2000) nicht routinemäßig von den Krankenkassen bezahlt, sondern es muÙ meist ein spezieller Antrag gestellt werden.

Wegen der vielen ungeklärten Fragen, wegen der schwierigen Interpretation der Befunde und nicht zuletzt wegen der hohen Kosten sind Resistenzbestimmungen noch keine Routinemethode, sondern gehören in die Hand von Spezialisten, die sie in ausgewählten Situationen einsetzen. Es ist aber ganz sicher, dass die Resistenzbestimmungen immer wichtiger werden.

Eine SchluÙbemerkung noch: Eine Resistenzbestimmung kann nur gelingen, wenn die Viruslast über der Nachweisgrenze ist! Denn wenn kein Virus in der Blutprobe ist, ist auch nichts da, was man messen könnte.

## 9

### SPIEGEL-BESTIMMUNGEN

Aus verschiedenen Gründen kann es zu ungenügenden Spiegeln der HIV-Medikamente im Blut kommen. In erster Linie sind das eine nicht vorschriftsmäßige Einnahme, Wechselwirkungen oder Aufnahmestörungen in den Körper (=Absorptionsstörungen). Umgekehrt können die Spiegel wegen Wechselwirkungen zu hoch sein und starke Nebenwirkungen hervorrufen. Wenn man den Verdacht hat, dass die Spiegel der HIV-Medikamente im Blut nicht richtig sind, kann man heutzutage von vielen Medikamenten die

Konzentration im Blut messen. Prinzipiell kann man die Spiegel von Proteasehemmern und NNRTI's messen. Die Spiegel von Nukleosidanaloga (= NRTI) werden nicht gemessen. Eine Spiegelbestimmung ist allerdings eine recht aufwendige Untersuchung, die heute noch nicht zur Routine gehört. Dennoch sind sie zukünftig eventuell eine wichtige Methode, um Probleme frühzeitig zu erkennen und Resistenzentwicklungen zu vermeiden oder zumindest zu minimieren.

Bei der Vielzahl von Medikamenten, die mittlerweile für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen sind, ist es schwierig, die Übersicht zu behalten. Besonders kompliziert ist es durch ein Wirrwarr von Namen, da jedes Medikament meist drei verschiedene Namen hat - einen Wirkstoffnamen und einen

Handelsnamen und eine Abkürzung. Manchmal wird auch noch eine Abkürzung verwendet, die aus der Entwicklungsphase des Medikamentes stammt. In der Tabelle 4 sind die verschiedenen Namen aller derzeit erhältlichen Medikamente zusammengefaßt.

**Tabelle 4: Antiretrovirale Medikamente, die in Deutschland erhältlich sind**

Handelsname	Wirkstoffname	Abkürzung
<b>NRTI</b>		
Retrovir	Zidovudin	AZT
Epivir	Lamivudin	3TC
Zerit	Stavudin	d4T
Videx	Didanosin	ddI
Hivid	Zalticabin	ddC
Ziagen	Abacavir	ABC
<b>NNRTI</b>		
Viramune	Nevirapin	NVP
Recriptor	Delavirdin	DLV
Sustiva	Efavirenz	EFV
<b>PI</b>		
Crixivan	Indinavir	IDV
Agenerase	Amprenavir	APV
Kaletra	Lopinavir	LPV
Fortovase /Invirase	Saquinavir	SQV
Viracept	Nelfinavir	NLV
Norvir	Ritonavir	RTV

Im folgenden werden nur die Handelsnamen der Medikamente genannt, da die Medikamente unter diesem Namen verordnet, verkauft und letztlich auch geschluckt werden.

Besonders die Aufzählung der möglichen Nebenwirkungen kann beim Durchlesen verständlicherweise Angst machen. Man muß dazu aber wissen, daß Nebenwirkungen keinesfalls auftreten müssen und schon gar nicht bei jedem. Selbst wenn Nebenwirkungen auftreten, sind sie oft nur gering ausgeprägt und einigermaßen erträglich. Man muß einige der Nebenwirkungen aber kennen, um bestimmte Symptome richtig einordnen und damit umgehen zu können. Da es keine Möglichkeit gibt vorherzusagen, ob überhaupt und wenn ja, welche von den Nebenwirkungen auftreten werden, bleibt nichts anderes übrig, als einfach einen Versuch zu starten. Sollte ein

Medikament, auch über die Anfangsphase hinaus, überhaupt nicht vertragen werden, gibt es meistens die Möglichkeit, auf andere Mittel auszuweichen. Damit das funktioniert, ist es wichtig, dass man regelmäßig zu seinem Arzt geht und offen mit ihm über Probleme mit den Medikamenten spricht. Nur dann können diese Probleme gemeinsam gelöst werden. Auch Gespräche mit anderen HIV-Positiven, die Erfahrungen mit Medikamenten haben und Kniffe im Umgang mit diesen kennen, können hilfreich sein. In vielen Fällen können AIDS-Hilfen Kontakte vermitteln.

Ein Hinweis noch: Im Falle einer Schwangerschaft müssen besondere Regeln beachtet werden. Hinweise dazu finden sich im AIDS-MED-INFO Nr. 13 „Schwangerschaft und AIDS“. Auch für Kinder gelten besondere Regeln.

## 11 1. NUKLEOSIDANALOGA (= NRTI)

### MEDIKAMENTE

#### RETROVIR

Retrovir war das erste Medikament gegen HIV, das zugelassen wurde. Schon 1987 wurde gezeigt, daß eine Behandlung mit Retrovir im Spätstadium der HIV-Infektion die Häufigkeit von opportunistischen Infektionen senken konnte. Wegen der schnellen Resistenzentwicklung war die Behandlung mit Retrovir alleine ohne Kombinationspartner aber nicht auf Dauer erfolgreich.

Retrovir überwindet die sogenannte „Blut-Hirn-Schranke“, d.h. es kann in das Gehirn gelangen und dort gegen HIV wirken. Es ist daher für Menschen geeignet, die unter einem Befall des Gehirns mit HIV leiden („HIV-Enzephalopathie“). Auch Zerit und Ziagen gelangen ins Gehirn, so dass zur Vorbeugung einer HIV-Enzephalopathie normalerweise jede Kombination eines dieser drei Medikamente enthält (weitere Hinweise hierzu im AIDS-MED-INFO Nr. 28 „Neurologische Erkrankungen“).

Retrovir darf nicht zusammen mit Zerit gegeben werden, weil die beiden Medikamente sich in ihrer Wirkung gegenseitig abschwächen.

In der Regel nimmt man Retrovir 250 mg zweimal täglich mit den Mahlzeiten (1-0-1)\*. Es kann aber auch unabhängig vom Essen eingenommen werden. Retrovir gibt es in Kapselform zu je 100 mg oder 250 mg. Es ist auch eine Kombination mit Epivir erhältlich – Combivir und eine Kombination mit Epivir und Ziagen – Trizivir .

Die wichtigste Nebenwirkung von Retrovir ist eine Blutbildungsstörung, die abhängig von der täglich eingenommenen Menge nach etwa 6 Wochen auftreten kann. Das bedeutet, dass im Knochenmark zu wenig Blutzellen gebildet werden und ein Mangel an roten und weißen Blutkörperchen (Erythrozyten und Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) auftritt.

Den Mangel an roten Blutkörperchen bezeichnet man als Blutarmut (= Anämie). Als Maß dafür gilt die Gesamtmenge des Blutfarbstoffs Hämoglobin im Blut

(Hb-Wert). Patienten, die von einer solchen Blutarmut betroffen sind, fühlen sich besonders schwach und müde. Die Haut ist meistens blasser als sonst. Wird hierbei ein bestimmter Hb-Wert unterschritten, müssen unter Umständen Bluttransfusionen verabreicht werden. Bevor es aber dazu kommt, wird meist Retrovir gegen ein anderes Medikament ausgetauscht.

Ein Mangel an Blutplättchen führt zu einer vermehrten Blutungsneigung, während der Mangel an weißen Blutkörperchen das Immunsystem schwächt.

Eine vergleichsweise häufige Nebenwirkung ist Übelkeit. Weiterhin können auftreten: Müdigkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verdauungsbeschwerden, Muskelschmerzen, Fieber, Haarausfall, Verfärbungen der Finger und Fußnägel.

Manchmal weiß man allerdings nicht genau, ob Beschwerden wie z.B. Müdigkeit oder Appetitlosigkeit durch das Medikament verursacht werden oder auf die Krankheit selbst zurückzuführen sind.

#### VIDEX

Videx ist das einzige Medikament aus der Familie der Nukleosidanalogika, das nüchtern genommen werden muß. Wird es gut vertragen, ist Videx eine gut wirksame Substanz. Die Dosierung von Videx richtet sich nach dem Körpergewicht:

Patienten mit mehr als 60 kg erhalten entweder einmal 400 mg pro Tag, oder zweimal 200 mg. Patienten weniger als 60 kg bekommen 250 mg einmal pro Tag, oder zweimal 125 mg. Bei jeder Einnahme müssen mindestens 2 Tabletten Videx genommen werden, weil die Tabletten einen Puffer für Magensäure enthalten und diese Puffermenge sonst nicht ausreicht.

Die Einnahme muß jedesmal auf nüchternen Magen geschehen, d.h. eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen. Es gibt als Neuentwicklung Videx - Kapseln, die weniger Nebenwirkungen als die älteren Tabletten haben, weil sie durch den Magen hindurch gehen und erst im Darm aufgelöst werden. Die Kapseln werden in Stärken von 400 mg, 250 mg, 200 mg und 125 mg geliefert. Die älteren Tabletten gibt es in 25, 50, 100, 150 und 200 mg. Sie müssen vor dem

Schlucken zerkaut oder vorher zerkleinert werden. Viele Leute haben dabei jedoch Probleme mit dem Geschmack. Hilfe kann die gleichzeitige Einnahme mit einem Traubenzucker oder mit z.B. Apfelsaft sein.

Als Alternative für Patienten, die Schwierigkeiten mit Kapseln oder Tabletten haben, gibt es Videx auch als Saft, der aus Videx-Pulver angerührt wird. Der Videx -Saft muß im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Zu den schwersten Nebenwirkungen gehört die Entzündung der Bauchspeicheldrüse (= Pankreatitis). Bei einer Bauchspeicheldrüsenentzündung muß Videx unbedingt abgesetzt werden, da sie lebensbedrohlich werden kann. Sie macht sich fast immer durch starke anhaltende Bauchschmerzen, die krampfartig sein können, bemerkbar. Häufig ziehen die Schmerzen gürtelförmig bis in den Rücken. Später kann der Stuhl lehmfarben bis fast weiß werden. Weil das Risiko für eine Bauchspeicheldrüsenentzündung durch Alkohol verstärkt wird, raten einige Ärzte dazu, während der Behandlung mit Videx auf Alkohol weitgehend zu verzichten.

In einigen Fällen kann Videx zu Nervenschädigungen (= periphere Neuropathie) führen, die sich als Kribbeln, Brennen oder Taubheitsgefühl in den Beinen oder Armen bemerkbar machen. Wenn die Behandlung mit Videx rechtzeitig unterbrochen wird, gehen diese Beschwerden wieder zurück. Videx kann seltener auch Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder einen Hautausschlag verursachen.

Videx darf nicht mit Hivid kombiniert werden, weil sonst die Nebenwirkungen zu ausgeprägt sein können.

## HIVID

Hivid gehört zu den ersten zugelassenen Nukleosidanaloga. Es wird üblicherweise mit Retrovir kombiniert. Mit Videx oder Zerit darf Hivid nicht kombiniert werden (wegen Kreuzresistenz und Verstärkung der Nebenwirkungen).

In der Regel werden 3x täglich eine Hivid -Tablette mit 0,75 mg verschrieben (1-1-1). Die Tabletten sollen zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Besteht eine schlechte Nierenfunktion (=Niereninsuffizienz) muß die Menge verringert werden, weil das Mittel dann weniger stark ausgeschieden wird.

Als Nebenwirkungen treten relativ häufig Störungen der Nerven in Füßen, Beinen oder Armen auf (=periphere Neuropathie), die sich als Kribbeln, Brennen oder Taubheitsgefühl äußern. Wenn diese Zeichen auftreten, sollte sofort ein Arzt aufgesucht werden. Nur wenn Hivid rechtzeitig abgesetzt wird, gehen die Nervenschädigungen wieder zurück (weitere Informationen hierzu im AIDS-MED-INFO Nr.28). Es kann allerdings einige Wochen, evtl. gar bis zu einem halben Jahr dauern, bis die Beschwerden völlig verschwunden sind. In einigen Fällen kommt es durch Hivid zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Hautausschlägen oder Entzündungen der Mundschleimhaut.

## EPIVIR

Epivir ist ein Bestandteil von fast jeder Kombinationstherapie, weil es eine sehr gut verträgliche Substanz ist, die sich gut kombinieren lässt.

Die Standarddosis von Epivir beträgt 150 mg zweimal täglich (1-0-1). Wichtig ist, dass diese Menge bei einer Einschränkung der Nierenfunktion angepaßt werden muß. Epivir kann nach neueren Daten auch einmal täglich eingenommen werden. Es gibt Epivir als Tabletten mit 150 mg oder als Sirup. Epivir kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Epivir ist sehr gut verträglich. Einige Personen klagen über Kopfschmerzen. In seltenen Fällen treten vorübergehend Übelkeit, Schlafstörungen, Durchfall oder Hautausschläge auf. Diese Nebenwirkungen sind meistens nicht so stark, dass die Einnahme von Epivir beendet werden muß

Epivir wirkt auch gegen Hepatitis B. Es wird daher oft bei Patienten, die eine chronische Hepatitis B haben, als Bestandteil der Kombination gewählt.

## COMBIVIR

Combivir ist eine feste Kombination aus den Substanzen Retrovir und Epivir. Eine Tablette Combivir enthält 300 mg Retrovir und 150 mg Epivir. Es werden zwei Tabletten am Tag eingenommen (1-0-1). Der Vorteil von Combivir besteht in der Verringerung der Tablettenzahl der Kombinationstherapie. Die übrigen Aspekte und Nebenwirkungen scheinen sich nicht von den einzelnen Substanzen zu unterscheiden.

## ZERIT

Zerit ist ein unverzichtbarer Bestandteil vieler Kombinationen geworden, da es eine sehr gut gegen HIV wirksame Substanz ist. Zerit ist in der Lage, die „Blut-Hirn-Schranke“ zu überwinden und im Gehirn gegen HIV zu wirken. Zerit darf nicht mit Retrovir kombiniert werden, weil sich die beiden Substanzen in der Wirkung aufheben.

Die Dosierung von Zerit ist abhängig vom Körpergewicht:

- Personen über 60 kg bekommen 40 mg zweimal täglich (1-0-1)
- Personen unter 60 kg erhalten 30 mg zweimal täglich (1-0-1).

Die Einnahme ist unabhängig vom Essen. Zerit gibt es in Kapseln zu 40 mg, 30 mg, 20 mg und zu 15 mg. Alternativ existiert auch eine Pulverform, die für Patienten in Frage kommt, die nicht so gut Tabletten schlucken können.

Ähnlich wie bei Videx und Hivid kann es während der Behandlung mit Zerit zu Störungen der Nerven in Füßen, Beinen oder Armen kommen (= periphere Neuropathie), die sich als Kribbeln, Brennen oder Taubheitsgefühl bemerkbar machen. Wenn die Behandlung mit Zerit rechtzeitig abgebrochen wird, gehen diese Beschwerden meistens wieder zurück. Daher ist es so wichtig, dass man diese Nebenwirkung kennt, um rechtzeitig mit seinem Arzt darüber sprechen zu können. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. In sehr seltenen Fällen wurde eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse beobachtet. Menschen, die bereits einmal eine periphere Neuropathie hatten, sind gefährdet, während einer Behandlung mit Zerit wieder daran zu erkranken.

## ZIAGEN

Das Medikament Ziagen ist ein neuer NRTI. Ziagen hat eine etwas andere chemische Grundstruktur als die bisher eingesetzten NRTI's. Es ist das erste sogenannte „Guanosin-Analogon“. Zunächst dachte man, dass es aus diesem Grund seltener zu Kreuzresistenzen mit anderen NRTI's kommen würde. In der Folge stellte sich jedoch heraus, dass mit steigender Anzahl der NRTI Mutationen (= Veränderungen in der Erbsubstanz) die Wirksamkeit von Ziagen abnimmt. Ziagen hat das lange geltende Gesetz widerlegt, dass Medikamente aus verschiedenen Familien miteinander kombiniert werden müssen: Es eignet sich auch für die Kombination mit zwei ande-

ren NRTI's wie z.B. Retrovir und Epivir. Für diese Kombination ist eine gute Wirksamkeit gegen HIV in der Ersttherapie festgestellt worden (wichtig - nur in der Ersttherapie). Diese Kombination ist vergleichbaren Kombinationen, die Proteasehemmer enthalten, vielleicht sogar überlegen. (Bei Patienten mit einer sehr hohen Viruslast vor Beginn der Therapie scheint diese Kombination jedoch nicht so gut zu wirken wie andere) Ziagen eignet sich deswegen gut für die Ersttherapie der HIV-Infektion. Wegen seiner starken Wirksamkeit wird es auch in Folgetherapien oft eingesetzt.

Die Standarddosierung beträgt zweimal täglich 300 mg Ziagen (1-0-1), unabhängig von den Mahlzeiten. In einer Tablette sind 300 mg Ziagen enthalten. Es ist auch als Saft erhältlich. Der Wirkstoff Ziagen wirkt auch im Gehirn, da es in der Lage ist die „Blut-Hirn-Schranke“ zu überwinden.

Insgesamt ist Ziagen sehr gut verträglich. Im Vergleich zu anderen HIV-Medikamenten müssen mit 3% der Patienten nur sehr wenige die Behandlung wegen Nebenwirkungen abbrechen. Es gibt aber eine schwerwiegende Nebenwirkung, die jeder kennen muß, der Ziagen einnimmt: In seltenen Fällen kann zu Beginn der Behandlung (d.h. meist zwischen der ersten und vierten Woche nach Beginn) eine Überempfindlichkeits-Reaktion (= Hypersensitivitäts-Reaktion; = HSR) auftreten. Dabei handelt es sich um eine Reaktion, die man sich als allergische Reaktion auf das Medikament vorstellen kann. Es können dabei auftreten: Hautausschlag, Fieber, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Luftnot, Husten, wunde Stellen im Mund- und Rachenbereich, Entzündung der Bindehaut (= Konjunktivitis). Nur wenn eine Kombination dieser Beschwerden vorliegt, handelt es sich auch wirklich um eine Überempfindlichkeitsreaktion. Darum sollte unbedingt der behandelnde Arzt aufgesucht werden, wenn man eine HSR vermutet. Auf keinen Fall sollte die Therapie eigenständig abgebrochen werden!

Diese Überempfindlichkeitsreaktion für sich ist nicht so gefährlich. Denn wenn das Medikament abgesetzt wird, bilden sich die Symptome innerhalb kurzer Zeit zurück. Es darf aber in der Zukunft auf keinen Fall wieder eingenommen werden. Denn dann kann es zu einer erneuten schweren Reaktion kommen, die im Extremfall innerhalb weniger Stunden zum Tod führen kann. Wie immer gibt es Ausnahmen: Es kann sein, dass trotz einer (vermuteten) Überempfindlichkeitsreaktion die Einnahme von Ziagen noch einmal notwendig wird, weil es sich nämlich um ein sehr gut

wirksames Medikament handelt. In so einer Situation kann unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen (vielleicht sogar einige Tage Überwachung im Krankenhaus) eine erneute Einnahme von Ziagen überlegt und durchgeführt werden.

Ein großes Problem besteht darin, dass ein Hautausschlag oder andere Symptome, die Teil einer Hypersensitivitäts-Reaktion sein könnten, auch auftreten können, ohne dass es sich um eine solche Reaktion handelt. Da es so schwer ist, das zu unterscheiden, gilt: Bei Auftreten von unklaren Symptomen innerhalb der ersten Zeit einer Einnahme von Ziagen unbedingt den Arzt aufsuchen!

Weitere Nebenwirkungen, die aber nicht schwerwiegend sind und eigentlich nie zum Abbruch der Ein-

nahme von Ziagen führen, können Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen oder Durchfall sein.

## TRIZIVIR

Trizivir ist eine feste Kombination aus den Substanzen Retrovir, Epivir und Ziagen. Eine Tablette Trizivir enthält 300 mg Retrovir, 150 mg Epivir und 300 mg Ziagen. Es werden zwei Tabletten am Tag eingenommen (1-0-1). Der Vorteil von Trizivir besteht in der Verringerung der Tablettenzahl der Kombinationstherapie. Die übrigen Aspekte und Nebenwirkungen scheinen sich nach dem derzeitigen Wissensstand nicht von den einzelnen Substanzen zu unterscheiden.

## 2. NICHT NUKLEOSIDALE REVERSE TRANSKRIPTASE INHIBITOREN (= NNRTI)

### VIRAMUNE

Viramune ist der erste zugelassene NNRTI. Es gibt verschiedene Studien, die belegen, dass Viramune in Kombination mit zwei NRTI's ähnlich gut wirksam ist wie eine Kombination aus 2 NRTI's und Proteasehemmer. Es eignet sich daher für die First-Line-Therapie, wird aber genauso auch in Folgetherapien eingesetzt. Viramune wird in einer Standarddosis von 200 mg morgens und abends eingenommen (1-0-1). Es wird ein Einschleichen der Dosis empfohlen (s.u.). Dabei ist die Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten. Viramune wird in Kapseln von jeweils 200 mg hergestellt. Interessant ist die Möglichkeit, dass die Gesamtmenge von Viramune auch einmal pro Tag genommen werden kann, also 2 Kapseln auf einmal (2-0-0). Hauptnebenwirkung von Viramune kann ein Hautausschlag sein, der in den ersten Tagen der Behandlung auftreten kann. Er kann selten auch noch einige Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Selten ist der Hautausschlag so schwerwiegend, dass die Behandlung abgebrochen werden muss. Meistens sind die Hautausschläge nur gering und verschwinden von selbst wieder. Grund für den Hautausschlag sind in erster Linie sehr hohe Blutkonzentrationen – gewissermaßen eine mangelnde „Gewöhnung“ des Körpers an Viramune. Viramune wird nämlich über die Leber abgebaut, und in den ersten Tagen ist dieser Abbau einfach noch nicht schnell genug. Erst nach

ein paar Tagen kommt die Leber richtig in Fahrt. Aus diesem Grund wird empfohlen, in den ersten zwei Wochen nur eine Kapsel Viramune pro Tag einzunehmen und nach zwei Wochen dann auf die endgültige Dosis von zwei Tabletten pro Tag zu steigern.

Wenn ein Hautausschlag sich wider Erwarten nicht von selbst zurückbildet, sondern stärker wird, muss Viramune abgesetzt werden. Zu den möglichen Beschwerden gehören dabei: Blasenbildung der Haut, Fieber, wunde Stellen im Rachen, Bindegautentzündung, Übelkeit, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl. In seltenen Fällen entwickelt sich das lebensbedrohliche „Steven-Johnson-Syndrom“.

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Viramune, die aber in der Praxis kaum eine Rolle spielen, können sein: Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber und Muskelschmerzen. Viramune kann zu einer Schädigung der Leber führen, so dass die Funktion der Leber durch Blutuntersuchungen regelmäßig überprüft werden sollte.

Wegen des Abbaus über die Leber hat Viramune zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (s. Wechselwirkungen).

### SUSTIVA

Das Medikament Sustiva ist aus der Gruppe der NNRTI's das jüngste. Mit Sustiva konnte endgültig bewiesen werden, dass andere Medikamentenklassen

genauso gut wirksam sein können wie Proteasehemmer. Es eignet sich daher für die Erstbehandlung genauso wie für Folgetherapien.

Ein Vorteil von Sustiva besteht darin, dass es nur einmal am Tag eingenommen werden muß. Es werden drei Kapseln unabhängig von Mahlzeiten eingenommen (0-0-3). Eine Kapsel Sustiva enthält 200 mg, so dass die Gesamtmenge pro Tag 600 mg beträgt (eine 600 mg Kapsel wird entwickelt). Es wird empfohlen, Sustiva vor dem Schlafengehen einzunehmen. Grund dafür sind die möglichen Nebenwirkungen, die weiter unten näher erläutert werden. Sustiva überwindet die Blut-Hirn-Schranke und wirkt daher auch im Gehirn gegen HIV. Als Alternative zu den Kapseln wird es bald eine Saftzubereitung geben.

Insgesamt ist Sustiva sehr gut verträglich, allerdings gibt es zwei Hauptnebenwirkungen, die im Einzelfall zum Abbruch der Therapie führen können: Hautreaktionen und Symptome, die das Gehirn betreffen. Bis zu der Hälfte derjenigen, die mit Sustiva beginnen, klagen über solche Nebenwirkungen. Wichtig ist zu wissen, dass sich diese Nebenwirkungen in den meisten Fällen von selbst nach kurzer Zeit zurückbilden (ca. zwei bis drei Wochen), ohne dass bestimmte Maßnahmen ergriffen werden müssen. Das liegt daran, dass Sustiva über die Leber abgebaut wird und dieser Abbau erst in Gang kommen muß (Sustiva wird von dem gleichen Enzymsystem wie die Proteasehemmer verarbeitet – Cytochrom P450). Wenn die Leber richtig arbeitet, verschwinden auch die Nebenwirkungen meist wieder.

Als Hautreaktion kann ein juckender, roter Hautausschlag auftreten. Er ist meist mild ausgeprägt. Ganz selten kann sich ein schwerer Hauausschlag ausbilden, der sich nicht von selbst zurückbildet und ein Absetzen des Medikaments erfordert. Wenn der Juckreiz zu stark ausgeprägt ist, können kurzzeitig Medikamente zur Linderung gegeben werden (Antihistaminika oder Kortison).

Die Symptome, die das Gehirn betreffen, können sehr unterschiedlich sein. Auftreten können Benommenheit, Schlaflosigkeit oder auch Schläfrigkeit, eine Hochstimmung oder eine Depression, abnorme Träume und Wahnvorstellungen (= Halluzinationen). Die Symptome sind fast immer mild ausgeprägt. Nur wenige Patienten mußten in den Studien wegen schwerer Nebenwirkungen die Therapie beenden (nämlich 2,6%). Zu diesen schweren Nebenwirkungen gehören allerdings auch stark ausgeprägte Depressionen, die in Einzelfällen bereits zu Selbst-

mordversuchen geführt haben. Wenn man früher einmal einen Selbstmordversuch unternommen hat, sollte man daher Sustiva nicht nehmen, oder zumindest extrem vorsichtig sein. Wenn man mit Sustiva beginnt, sollte man in den ersten Tagen nichts Wichtiges vorhaben. Hilfreich kann es auch sein, wenn jemand erreichbar ist, mit dem man sprechen kann, wenn Symptome auftreten, die einen beunruhigen. Und man sollte nicht auf die Idee kommen, in den ersten Tagen weniger Sustiva zu nehmen, um die Nebenwirkungen abzumildern. Leider wird dadurch auch die Wirkung gegen HIV abgeschwächt, und es wird die Entwicklung von Resistzenzen begünstigt. Unklar ist zur Zeit, ob ähnliche psychische Veränderungen, wie sie zu Anfang einer Behandlung mit Sustiva auftreten können, auch Langzeitfolgen der Behandlung sein können.

Weitere, weniger wichtige Nebenwirkungen von Sustiva sind Erhöhungen der Leberwerte oder sehr selten eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Erwähnenswert ist, dass die Verträglichkeit in Bezug auf den Magen-Darm-Trakt im Gegensatz zu vielen anderen antiretroviralnen Medikamenten hervorragend ist.

## SCRIPTOR

Scriptor ist in Deutschland nicht zugelassen, kann aber über die Internationale Apotheke bezogen werden, wenn die Verschreibung notwendig werden sollte. Da mit Sustiva und Viramune zwei sehr gut wirksame und erprobte Substanzen aus der Familie der NNRTI's zur Verfügung stehen, wird Scriptor in Deutschland nur in Ausnahmefällen verschrieben. Trotzdem folgt eine kurze Beschreibung der wichtigsten Merkmale von Scriptor :

Es gibt Scriptor-Tabletten mit jeweils 100 mg. Die tägliche Dosis beträgt drei mal 400 mg, d.h. es müssen alle acht Stunden vier Scriptor-Tabletten eingenommen werden (4-4-4). Die Tabletten können vor der Einnahme in einem kleinen Glas Wasser oder Orangensaft aufgelöst werden. Nach einigen Minuten sollte die Lösung gut gemischt und sofort getrunken werden. Scriptor benötigt ausreichend viel Säure im Magen, damit es vom Körper aufgenommen werden kann. Deshalb sollten Medikamente, die die Säuremenge im Magen beeinflussen weggelassen werden (Antazida, z.B. Maalox, Riopan oder Solugastril; H2-Blocker wie Zantic oder Pepdul. Auch die gleichzeitige Einnahme von Videx-Kautabletten ist wegen des Bestandteils an Antazidum problematisch). Durch das gleichzeitige Trinken eines sauren Geträn-

kes wie z.B. Orangensaft kann die Aufnahme von Rescriptor im Körper verbessert werden.

Die Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei Viramune. Zu Beginn der Behandlung können Hauausschläge auftreten, die häufig von selbst wieder verschwinden.

Selten kann sich ein so schwerer Hauausschlag ausbilden, dass es bedrohlich wird. Da Rescriptor viele Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten hat, ist es wichtig, dass der behandelnde Arzt weiß, welche Medikamente zusätzlich eingenommen werden.

### 3. PROTEASEHEMMER (= PI)

#### FORTOVASE/ INVIRASE

Fortovase und Invirase enthalten den gleichen Wirkstoff (nämlich Saquinavir), sind aber nicht exakt die gleichen Medikamente. Invirase gab es zuerst. Ein Problem des Medikamentes Invirase ist aber, dass nur ein geringer Teil des Wirkstoffs vom Körper aufgenommen wird und dadurch die Wirksamkeit gegen HIV nicht optimal ist. Der größte Teil des geschluckten Medikamentes wird wieder ausgeschieden. Deswegen wurde eine andere „Verpackung“ für das Medikament entwickelt, bei der höhere Spiegel im Blut erreicht werden. Dieses Medikament wird unter dem Namen Fortovase verkauft. Heutzutage wird fast nur noch Fortovase verschrieben. Invirase erhalten noch einige Patienten, die dieses Medikament seit längerer Zeit bekommen und bei denen es keinen Grund gibt, die Medikamente zu ändern. Die Herstellungsform von Fortovase heißt übrigens „Soft-Gel-Kapsel“, die von Invirase „Hard-Gel-Kapsel“.

Normalerweise sollen täglich dreimal 1200 mg Fortovase eingenommen werden, insgesamt also 3600 mg. Bei einem Inhalt von 200 mg Fortovase in einer Kapsel kommt man jeden Tag auf 18 Kapseln, jeweils morgens, mittags und abends sechs Stück (6-6-6). Alternativ ist eine Einnahme zweimal täglich, morgens und abends möglich. Dann müssen jeweils 8 Kapseln (=1600 mg) genommen werden (8-0-8). Diese große Anzahl von Kapseln ist ein Nachteil dieses Medikamentes. Fortovase wird daher fast ausschließlich in der Kombination mit Norvir als Doppel-PI Therapie eingesetzt. Die Dosierung beträgt dann 4 Kapseln Fortovase und 2 Kapseln Norvir morgens und abends (800mg Fortovase + 200mg Norvir ). In der Kombination mit Norvir verordnen viele Ärzte auch noch Invirase. Die möglichen Nebenwirkungen von Fortovase sind: Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen, Völlegefühl. Oft gehen diese Beschwerden nach einiger Zeit von selbst wieder zurück. In einigen Fällen kommt es zu einer Erhöhung der Leberwerte sowie des Blutzuckerspie-

gels. Daher sollten regelmäßige Blutuntersuchungen gemacht werden. Ein bekanntes Problem von Fortovase ist, dass die Kapseln undicht werden und auslaufen können. In diesen Fällen kommt es zu einer Verklebung der Kapseln mit dem Glasbehälter. Außerdem schmecken die ansonsten geschmacksneutralen Kapseln dann bitter. In diesen Fällen sollte die gesamte Packung in der Apotheke kostenlos umgetauscht werden.

#### NORVIR

Norvir ist ein sehr gut wirksamer Proteasehemmer. Leider sind die Nebenwirkungen von Norvir aber so häufig und so stark ausgeprägt, dass Norvir nicht mehr als alleiniger PI eingesetzt wird. Norvir wird dafür sehr häufig als Partner in einer Doppel-PI Kombination eingesetzt. Grund dafür ist, dass es den Abbau der anderen Proteasehemmer in der Leber hemmt und dadurch deren Konzentration im Blut erhöht.

Wenn Norvir in einer Doppel-PI Kombination eingesetzt wird, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: Entweder wird Norvir in einer „Baby-Dosis“ verwendet. Dann nimmt man in der Regel eine Kapsel Norvir, die 100 mg enthält (In Einzelfällen, wie etwa bei Crixivan, werden auch 200 mg verordnet). In dieser niedrigen Menge ist Norvir nicht selbst gegen HIV aktiv, sondern blockiert nur den Abbau der Partnersubstanz und erhöht deren Konzentration im Blut. Bei einer so geringen Menge treten auch keine Nebenwirkungen von Norvir auf. Die andere Möglichkeit ist, dass Norvir in einer etwas höheren Menge eingesetzt wird, so dass es gemeinsam mit der Partnersubstanz gegen HIV wirkt. Die Menge ist dann unterschiedlich und richtet sich nach dem Kombinationspartner. Dann können öfter einmal Erhöhungen der Leberwerte als Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Norvir doch einmal als alleiniger Proteasehemmer verschrieben wird, ist eine Dosis von zweimal täglich 600 mg notwendig (6-0-6). Norvir sollte zu einer Mahlzeit genommen werden, die ruhig fetthaltig sein kann. Dann ist die Aufnahme in den Körper

besser. Um die Nebenwirkungen geringer zu halten, kann die Menge schrittweise (= „einschleichend“) erhöht werden. Dann beginnt man mit täglich 600 mg (3-0-3) und steigert alle zwei Tage um 200 mg. Die Hauptnebenwirkung von Norvir ist ein kribbelndes, brennendes oder taubes Gefühl an den Lippen oder im Mund (= periorale Parästhesien). In den ersten Wochen der Behandlung kann sich bei einigen Personen die Haut heiß und brennend anfühlen, ähnlich einem Sonnenbrand. In vielen Fällen kommt es neben Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen zu Übelkeit, Durchfall oder Blähungen. Manche Personen klagen allgemein über Müdigkeit und Unwohlsein. Häufig werden die Nebenwirkungen aber im Laufe der Zeit weniger.

Es ist sehr wichtig zu beachten, dass Norvir nicht nur mit den anderen Proteasehemmern, sondern auch mit sehr vielen anderen Medikamenten und Drogen (z.B. Ecstasy) in Wechselwirkung treten kann, d.h. die Wirkungen können abgeschwächt oder verstärkt werden. Aus diesem Grund sollte man sich von seinem Arzt eingehend beraten lassen, wenn man gleichzeitig andere Medikamente einnehmen will. Diese Warnung gilt unabhängig von der eingesetzten Menge Norvir ! Auch bei der „Baby-Dosis“ können solche Wechselwirkungen auftreten!

Norvir ist auch als Saft erhältlich, der wegen seines bitteren Geschmacks nicht sehr beliebt ist. Für Personen, die keine Kapseln schlucken können, ist der Saft aber eine gute Alternative. Der Geschmack kann abgemildert werden, wenn beispielsweise sofort nach dem Schlucken des Saftes etwas Schokolade gegessen wird.

## CRIXIVAN

Crixivan ist einer der ersten Proteasehemmer gewesen. Er brachte den Durchbruch in der HIV-Behandlung und gilt auch heute noch als Standard, an dem sich neue Medikamente messen müssen. Problematisch ist Crixivan aber durch eine sehr komplizierte Einnahme. Deswegen wird Crixivan fast ausschließlich in der Kombination mit Norvir als Doppel-PI eingesetzt.

Crixivan Kapseln gibt es zu 200 mg, 333 mg und 400 mg. Wenn Crixivan alleine ohne Norvir eingenommen wird, werden dreimal am Tag je zwei Tabletten eingenommen (2-2-2). Dabei muß ein Abstand von jeweils acht Stunden eingehalten werden. Die Einnahme könnte also z.B. um 7.00, 15.00 und 23.00 Uhr sein. Dabei sollten die Tabletten am besten nüch-

tern, d.h. mindestens eine Stunde vor dem Essen oder zwei Stunden danach, eingenommen werden. Wenn Crixivan in der Kombination mit Norvir eingenommen wird, wird es nur zweimal täglich unabhängig von Mahlzeiten eingenommen. Weil so eine Einnahme viel einfacher ist, wird fast ausschließlich diese Kombination verschrieben. Crixivan wirkt auch im Gehirn gegen HIV.

Insgesamt ist Crixivan recht gut verträglich. Als schmerhafteste Nebenwirkung können sich Nierensteine bilden, die zu krampfartigen starken Schmerzen (= Nierenkoliken) führen können. Diese Nebenwirkung kann verhindert werden, wenn man viel trinkt (mindestens 2 Liter Flüssigkeit am Tag – und zwar keinen Alkohol, auch keinen Tee oder Kaffee, da diese harnreibend sind). Mit der Abenddosis sollte etwa 1 Liter Flüssigkeit, am besten Mineralwasser, getrunken werden. Es kann eine Erhöhung des Gallenfarbstoffs (= Bilirubin) im Blut auftreten. Ein Ansteigen dieses Stoffes im Blut führt zu einer Gelbfärbung der Augen oder der Haut, ähnlich wie es bei einer Gelbsucht ist (= Ikterus), die durch eine Leberentzündung (= Hepatitis) hervorgerufen wird. Das Bilirubin im Blut muß regelmäßig überprüft werden. Überschreitet es eine Grenze von 5 mg/dl, so sollte die Behandlung mit Crixivan abgebrochen werden. Viele Patienten berichten über Hautveränderungen, die durch Crixivan hervorgerufen werden können: die Haut wird trockener, juckt, der Haarwuchs wird weniger, Fußnägel können einwachsen. Berühmt geworden ist auch der „Crixiv-Belly“. Das ist ein dicker Bauch, der durch vermehrtes Fett im Bauch hervorgerufen wird. Mittlerweile weiß man, dass dies nicht nur eine Nebenwirkung von Crixivan ist, sondern von allen Proteasehemmern, ja vielleicht sogar von allen HIV-Medikamenten ausgelöst werden kann.

## VIRACEPT

Viracept wurde 1998 in Deutschland zugelassen. In verschiedenen Studien wurde die Wirksamkeit gegen HIV belegt. Viracept wird sowohl in der Erstbehandlung als auch in Folgetherapien eingesetzt. Auch eine Kombination mit anderen PI (als Doppel-PI-Therapie) ist möglich. Allerdings ergeben sich dadurch nicht wie bei den anderen PI die Vorteile der verbesserten Dosierung, d.h. die Menge und Häufigkeit der Einnahme von Viracept wird nicht reduziert.

Die Standarddosis von Viracept beträgt täglich dreimal 750 mg. Da eine Tablette 250 mg Viracept enthält, müssen dreimal täglich drei Tabletten einge-

nommen werden (3-3-3) – nach Möglichkeit alle 8 Stunden. Genauso gut wirksam ist Viracept, wenn man morgens und abends 1250 mg nimmt (5-0-5). Wenn eine Therapie mit Viracept neu begonnen wird, wird in aller Regel diese zweimal tägliche Einnahme empfohlen. Es gibt aber auch Patienten, die nicht so viele Tabletten auf einmal nehmen möchten und daher lieber bei der dreimal täglichen Einnahme bleiben.

Insgesamt ist Viracept gut verträglich. Die am häufigsten auftretende und belastendste Nebenwirkung können Durchfälle sein. Diese Durchfälle können manchmal sehr stark sein, so dass Medikamente gegen Durchfall eingenommen werden müssen (z.B. Imodium). Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, sind ein Hauthausschlag, Blähungen, Übelkeit, Kopfschmerzen. Da auch bei Viracept eine Erhöhung der Leberwerte vorkommen kann, sollten regelmäßig Blutuntersuchungen gemacht werden.

## AGENERASE

Agenerase ist ein neuartiger Proteasehemmer, der erst seit ganz kurzer Zeit in Deutschland zugelassen ist. Der Hauptvorteil von Agenerase besteht darin, dass die Substanz auch dann noch wirkt, wenn andere Proteasehemmer vorher eingenommen worden waren (es bestehen also weniger Kreuzresistenzen). Der entscheidende Nachteil ist, dass sehr viele und große Kapseln eingenommen werden müssen. Agenerase wird daher vor allen Dingen für Personen verwendet, die bereits mehrere andere Kombinationstherapien hatten und jetzt umgestellt werden müssen.

Eine Kapsel Agenerase enthält 150 mg. Die normale Dosis beträgt zwei mal täglich 1200 mg, d.h. morgens und abends jeweils acht Kapseln (8-0-8). Die Kapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Weil die Einnahme von so vielen und großen Kapseln auf Dauer auch für sehr gut „trainierte“ Menschen problematisch ist, gibt es Versuche, Agenerase mit Norvir als Doppel-PI Therapie zu kombinieren. Derzeit wird eine Kombination von 600 mg Agenerase mit 100 mg Norvir je zweimal täglich empfohlen (d.h. Agenerase 4-0-4 und Norvir 1-0-1).

Agenerase ist sehr gut verträglich. Am häufigsten kann ein Hauthausschlag auftreten. In einigen Fällen ist dieses sogenannte „Arzneimittelexanthem“ so stark, dass die Behandlung mit Agenerase abgebrochen werden muß. Weitere Nebenwirkungen betreffen vor allen Dingen den Magen-Darm-Trakt: Es

können Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Durchfall auftreten. Weiterhin kann eine Nervenschädigung (= Neuropathie) auftreten, die sich z.B. als Kribbeln, Brennen oder Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen bemerkbar macht.

## KALETRA

Kaletra ist der vorerst neueste Proteasehemmer. In Deutschland ist Kaletra noch nicht zugelassen (derzeitiger Stand Dezember 2000). Es kann aber in begründeten Fällen über die Internationale Apotheke bezogen werden. Eine Besonderheit von Kaletra besteht darin, dass in den Kapseln nicht nur Kaletra, sondern auch gleichzeitig Norvir enthalten ist. Es ist der erste Proteasehemmer, bei dem die Kombination mit Norvir von Anfang an gezielt ausgenutzt wird und in fester Kombination angeboten wird. Dadurch werden sehr hohe Wirkstoffmengen von Kaletra im Blut erreicht, so dass Kaletra ganz ausgezeichnet gegen HIV wirkt und nach den bisherigen Ergebnissen von allen Medikamenten die stärkste Wirkung gegen HIV hat. Außerdem wirkt es auch dann erstaunlich gut, wenn andere Proteasehemmer vorher gegeben wurden. Ein wesentlicher Nachteil besteht derzeit darin, dass bisher keine Langzeiterfahrungen mit Kaletra vorliegen. Deswegen kommt Kaletra vor allen Dingen für Patienten in Frage, die schon viele andere Medikamente genommen haben. In Ausnahmefällen wird Kaletra auch bei Patienten in der Erstbehandlung eingesetzt. Wo der Stand von Kaletra in der Zukunft sein wird, muß abgewartet werden.

In der Standarddosierung werden drei Kapseln Kaletra morgens und abends eingenommen (3-0-3). Da eine Kapsel 133 mg Kaletra und 33 mg Norvir enthält, werden 400 mg Kaletra und 100 mg Norvir zweimal täglich eingenommen. Norvir ist also in der „Baby-Dosis“ enthalten. Wenn man eine Dose mit Kaletra aus der Apotheke holt, ist die Dose gekühlt. Zu Hause sollte die Dose weiter im Kühlschrank stehen, wenn man sie nicht braucht. Wenn eine Dose angebrochen wird, muß das Medikament aber nicht mehr im Kühlschrank aufbewahrt werden, sondern kann ganz normal bei Raumtemperatur stehengelassen werden.

Kaletra ist erstaunlich gut verträglich. Am häufigsten können Nebenwirkungen auftreten, die den Magen-Darm-Trakt betreffen: Unwohlsein, Übelkeit, Durchfall, Blähungen, Durchfall. Meist sind diese Nebenwirkungen aber sehr mild. Wirklich gefährliche, schwerwiegende Nebenwirkungen sind bislang mit Kaletra kaum beobachtet worden. Diskutiert wird,

ob Kaletra eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse auslösen kann. Bislang gibt es dafür aber keinen Beweis.

Durch die Kombination mit Norvir müssen eine große Zahl von Wechselwirkungen beachtet werden (s. unter Norvir). Wichtig ist, dass die Dosierung,

wenn Kaletra zusammen mit Sustiva oder Viramune eingenommen wird, erhöht werden muß. Dann müssen jeweils vier statt drei Kapseln genommen werden (4-0-4). Die Kombination mit einem dieser beiden Medikamente kommt häufig dann vor, wenn Kaletra in der Rettungstherapie verwendet wird.

## 4. ANDERE MEDIKAMENTE

### HYDROXYUREA

Das Medikament Hydroxyurea (auch als Hydroxyharnstoff oder Hydroxycarbamid bezeichnet) gibt es bereits seit ca. 30 Jahren und wird unter den Handelsnamen Litalir oder Syrea vertrieben. Es wird eigentlich zur Behandlung von Blutkrebs (=Leukämie) eingesetzt. Aufgrund theoretischer Überlegungen hoffte man, dass es auch gegen HIV wirkt. Hydroxyurea verbessert nämlich die Wirksamkeit von einigen HIV-Medikamenten, besonders von Videx. Es ist aber nicht wie andere Medikamente direkt gegen Wirkstoffe von HIV gerichtet (wie z.B. die Reverse Transkriptase oder die Protease). In der Tat lässt sich mit der Kombination aus Hydroxyurea und Videx die Viruslast senken, auch bis unter die Nachweisgrenze. Die Helferzellen dagegen steigen nicht so stark wie mit anderen Kombinationen an, weil Hydroxyurea Zellen abtöten kann (deswegen wird es ja in der Krebstherapie eingesetzt). Obwohl Hydroxyurea insgesamt sehr gut verträglich ist, zeigte sich im Laufe der Zeit, dass die Nebenwirkungen von Videx – besonders die Entzündung der Bauchspeicheldrüse – viel häufiger auftreten. Daher wird Hydroxyurea in

westlichen Industrieländern, in denen es ausreichend verschiedene Medikamente gibt, kaum noch verwendet.

Eine optimale Dosierung für Hydroxyurea konnte noch nicht endgültig festgelegt werden. Am häufigsten wird eine Dosis von 500 mg morgens und abends (1-0-1) eingesetzt.

Die Nebenwirkungen sind recht gut bekannt, weil das Medikament seit vielen Jahren bei anderen Krankheiten eingesetzt wird. Allerdings treten sie bei der Behandlung der HIV-Infektion sehr selten auf, weil die Menge von Hydroxyurea viel niedriger ist als in der Krebstherapie. Am häufigsten kann eine Hemmung der Blutbildung im Knochenmark auftreten. Dabei werden vor allem zu wenig weiße Blutkörperchen gebildet, d.h. die Zahl der weißen Blutkörperchen (=Leukozyten) im Blut sinkt ab. In einigen Fällen kommt es auch zum Abfall der roten Blutkörperchen oder der Blutplättchen (=Thrombozyten). Auch die Niere kann geschädigt werden. Deshalb müssen regelmäßige Blutuntersuchungen (Blutbild, Nierenwerte) gemacht werden. Andere seltene Nebenwirkungen sind Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Anstieg der Leberwerte.

### 1. NEUE MEDIKAMENTE

#### 11

### WIE WIRD ES MIT DER HIV-THERAPIE WEITERGEHEN?

Es werden zahlreiche neue Medikamente gegen HIV entwickelt und erprobt. Nicht alle von diesen Medikamenten werden einmal eine wichtige Rolle spielen. Hier soll nur ein kurzer Ausblick auf eine kleine Auswahl von Medikamenten gegeben werden, die sich derzeit schon in Erprobung befinden, und bei denen es absehbar ist, dass sie bald zur Verfügung stehen werden. Sicher werden sich die Namen teilweise noch ändern und für einige Verwirrung sorgen. Zumindest hat man dann aber schon einmal davon gehört und kann das Medikament einordnen.

### BMS-232632

Bei dieser Substanz handelt es sich um einen Proteasehemmer, dessen größter Vorteil darin liegt, dass das Medikament nur einmal pro Tag eingenommen werden muß. Die endgültige Menge steht noch nicht fest, aber bislang werden meistens zwei Tabletten mit je 200 mg verwendet. Nach den bisherigen Erfahrungen ist BMS-232632 sehr gut wirksam und ruft kaum Nebenwirkungen hervor (am häufigsten eine Gelbsucht durch eine Erhöhung des Gallenfarbstoffs (= Bilirubin)).

### FTC ODER EMTRICITABIN

Diese Substanz ist mit Epivir verwandt. Es ist also ein Hemmer der Reversen Transkriptase. FTC kann ein-

mal täglich genommen werden. Im Labor ist FTC wesentlich stärker gegen HIV wirksam als Epivir. Ob das eine Bedeutung für die Behandlung hat, wird untersucht.

## T20

T20 ist ein sogenannter Fusionshemmer. Das bedeutet, dass T20 das Verschmelzen des Virus mit der Wirtszelle blockiert und auf diese Weise den Eintritt in die Wirtszelle verhindert. Es ist das erste Medikament aus dieser Familie der Fusionshemmer. Nachteil von T20 ist, dass es unter die Haut (= subkutan) oder sogar in die Vene gespritzt werden muss. Die Substanz wirkt aber gut gegen HIV, und zwar auch dann, wenn bereits eine große Zahl von anderen Medikamenten eingenommen wurde. Deswegen werden die ersten Untersuchungen auch mit Patienten sein, die lange vorbehandelt sind.

## TIPRANAVIR

Tipranavir ist ein Proteasehemmer, der sich aber von allen anderen Proteasehemmern chemisch unterscheidet (ein sogenannter non-peptidischer Protease-Inhibitor). Der Wirkmechanismus gegen HIV ist also ein wenig anders als bei den bisherigen Proteasehemmern. Deswegen wirkt Tipranavir auch bei Virusstämmen, bei denen die anderen PI unwirksam sind. Es wird sehr spannend sein, wie Tipranavir in der Praxis vertragen wird und wirkt.

## INTERLEUKIN-2 ODER PROLEUKIN

Interleukin-2 wird bereits bei anderen Erkrankungen, besonders in der Krebstherapie eingesetzt. Es wirkt nicht direkt gegen HIV, sondern wird als „Immunmodulator“ bezeichnet. Das bedeutet, dass das Immunsystem aktiviert wird und HIV besser bekämpfen kann. Man hofft, dass durch Interleukin-2 höhere und länger anhaltende Anstiege der Helferzellen erreicht werden können als nur mit HAART. Beweise dafür gibt es aber noch nicht (Auch ob diese zusätzlichen Helferzellen voll funktionsfähig sind, ist noch unklar).

Interleukin-2 muss unter die Haut gespritzt werden (=subkutan). Eine Dosierung ist noch nicht festgelegt. Häufigste Nebenwirkungen können Fieber, Erschöpfung, Muskelschmerzen, Übelkeit und Reizungen an der Stelle der Injektion sein.

## DPC-083

DPC-083 ist ein NNRTI. Es wird als Nachfolger für Sustiva entwickelt und soll einmal für Patienten sein, die Sustiva genommen haben und bei denen Sustiva nicht mehr wirkt. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint DPC-083 weniger psychische Nebenwirkungen zu haben als Sustiva. Wie Sustiva wird die Substanz einmal am Tag eingenommen.

## 2. THERAPIEPAUSEN

Zur Zeit gilt in der HIV-Behandlung der Grundsatz „einmal Therapie, immer Therapie“. Denn ähnlich wie bei Bluthochdruck oder der Zuckerkrankheit handelt es sich bei der HIV-Infektion um eine chronische Erkrankung, die einer ununterbrochenen Behandlung bedarf. In der letzten Zeit ist jedoch diskutiert worden, ob es doch möglich ist, Therapiepausen zu machen. Die Idee, die hinter dem Pausieren der Therapie steckt, ist folgende: In Einzelfällen wurde bei Patienten, die ihre Therapie beendeten (aus welchen Gründen auch immer), beobachtet, dass die Viruslast viel niedriger als vor Therapiebeginn oder sogar unter der Nachweisgrenze blieb. Daher wurde vermutet, dass das Immunsystem „lernen“ kann, mit HIV umzugehen. Es entstand die Theorie, dass HIV sozusagen einen Reiz für das Immunsystem darstellt. Wenn man jetzt mit einer Behandlung die Vermehrung von HIV unterdrückt, wird dieser Reiz weggenommen. Mit jeder Unterbrechung der Therapie aber wird dem Immunsystem dieser Reiz wieder geboten und mit jeder Unterbrechung lernt das Immunsystem besser damit umzugehen. Aus dieser Theorie entstand die Idee von Therapiepausen.

Um es vorwegzunehmen: Es ist noch zu früh zu beurteilen, ob Therapiepausen sinnvoll sind oder nicht. Aber nach allen Ergebnissen, die bisher vorliegen, bringen Therapiepausen keinen wesentlichen Vorteil. Man kann dem Immunsystem offenbar nicht beibringen, wie es mit HIV umgehen soll. Ein Vorteil könnten Therapiepausen vielleicht deswegen bringen, weil die Einnahme von Medikamenten verkürzt wird, weniger Nebenwirkungen auftreten und letztlich auch Kosten gespart werden.

Wenn über Therapiepausen gesprochen wird, ist es wichtig, genau zu unterscheiden, was für eine Art von Therapieunterbrechung gemeint ist und für wen sie gedacht ist. Denn hier geht sehr viel durcheinander. In der Diskussion um mögliche Pausen wird grundsätzlich an eine geregelte (= strukturierte) Unterbrechung gedacht. Das bedeutet, dass mögliche Pausen nach einem genau geregelten Plan ablaufen und nicht so

wie es einem selbst gefällt. Prinzipiell kann man drei Situationen einer Therapieunterbrechung unterscheiden:

- Bei Patienten, die seit langer Zeit mit der Viruslast unter der Nachweisgrenze sind.
- Bei Patienten, die nicht mit der Viruslast unter der Nachweisgrenze sind und bei denen die Therapie geändert werden soll.
- Bei Patienten mit einer akuten HIV-Infektion (sehr selten! Das bedeutet, dass eine Ansteckung mit HIV erfolgte, aber noch keine Reaktion des Immunsystems erfolgte, also noch keine Antikörper gegen HIV vorhanden sind. Diese Situation kann nur ganz kurz nach der eigentlichen Ansteckung sein.)
- Bei jeder dieser Gruppen ist die Ausgangssituation anders, so dass man sie nicht miteinander vergleichen kann. Viele Fragen im Zusammenhang mit einer Unterbrechung der HIV-Therapie sind noch nicht beantwortet, z.B. „Wie ist das mit Resistenzen?“, „Kann die gleiche Therapie wie vorher wieder verwendet werden?“. Eines ist aber klar: Bei den meisten Menschen, die ihre Therapie unterbrechen steigt die Viruslast wieder an und die Helferzellen fallen wieder ab – leider sind die anfangs erwähnten Menschen, bei denen die Helferzellen hoch bleiben, Ausnahmen. Und mit dem Abfall der Helferzellen steigt auch das Risiko für Erkrankungen wieder an.

Darum ist es zum jetzigen Zeitpunkt ganz eindeutig: Eine Unterbrechung der HIV-Therapie ist sehr risikoreich und sollte nie eigenmächtig, sondern nur in Absprache mit dem behandelnden Arzt, vorgenommen werden.

#### Strukturierte Therapiepausen sind Zukunftsmusik!

Etwas anderes kann es natürlich sein, wenn man die Behandlung z.B. wegen einer geplanten Operation, wegen einer Erkrankung oder wegen Nebenwirkungen unterbrechen muß. Es gibt viele Situationen, in denen die HIV-Therapie nicht weitergeführt werden kann. Es sind aber immer Einzelfälle, die nicht Teil einer Strategie oder eines Konzeptes sind.

Adhärenz		=Compliance Bereitschaft/Möglichkeit des Patienten bei einer Therapie mitzuwirken
AIDS	Aquired Immunodeficiency Syndrom	
ART	Antiretrovirale Therapie	
DNS	Desoxyribonukleinsäure (auch DNA)	Erbinformation des Menschen
Enzym		Hilfsstoff bei Stoffwechselvorgängen
HAART	Hoch Aktive Anti-Retrovirale Therapie	
HIV	Human Immunodeficiency Virus	
HIV-RNA	HIV-Ribonucleicacid	Virusmenge im Blut; Viruslast
Inhibitor		Hemmer
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler-Reverse-Transkriptase-Inhibitor	HIV-Medikamentenfamilie
NRTI	Nukleosidaler-Reverse-Transkriptase-Inhibitor	HIV-Medikamentenfamilie (=RTI)
PI	Protease-Inhibitor	HIV-Medikamentenfamilie
RNS	Ribonukleinsäure (auch RNA)	Erbinformation von HIV
RT	Reverse-Transkriptase	Enzym des HI-Virus
RTI	Reverse-Transkriptase-Inhibitor	HIV-Medikamentenfamilie (=NRTI)





**IMPRESSUM:**

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

herausgegeben von der  
AIDS-Hilfe Köln e.V.  
Beethovenstr. 1, 50674 Köln  
Tel. 0221/202030  
[www.koeln.aidshilfe.de](http://www.koeln.aidshilfe.de)

Text:

Dr. J.-Ch. Wasmuth,  
Universitätsklinik Bonn

Redaktion:

Carlos Stemmerich

V.i.S.d.P.: Carlos Stemmerich

Gesamtherstellung:  
Prima Print, Köln  
Auflage 7.000

Nachdruck 6.000, Oktober 2001

**HINWEIS:**

Das AIDS-MED-INFO  
ist bei den regionalen  
AIDS-Hilfen zu beziehen.

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

Geschützte Warennamen,  
Warenzeichen sind aus Gründen  
der besseren Lesbarkeit nicht  
besonders kenntlich gemacht.  
Aus dem Fehlen eines solchen  
Hinweises kann nicht geschlossen  
werden, dass es sich um einen  
freien Warennamen handelt.

Alle Angaben ohne Gewähr.