

# MED-INFO

Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

Ausgabe 43

Aktualisierte Neuauflage Dezember 2004

## HIV-Therapie

### Antiretrovirale Therapiestrategien

#### 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.

Heute ist es möglich, den Krankheitsverlauf entscheidend zu verbessern. In jüngster Zeit ist es für viele einfacher geworden, eine Therapie konsequent einzuhalten. Einer der Gründe dafür ist, dass meist sehr viel weniger Tabletten genommen werden müssen. Es gibt auch mehr Kombinationsmöglichkeiten durch eine höhere Anzahl verfügbarer Medikamente.

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

# Was ist HIV? Was ist AIDS?

HIV ist die Abkürzung für ‚humanes Immundefizienz Virus‘, d.h. menschliches Abwehrschwäche-Virus. HIV ist der Erreger von AIDS, was wiederum die Abkürzung für ‚acquired immunodeficiency syndrome‘ ist und übersetzt ‚erworbenes Abwehrschwäche-Syndrom‘ bedeutet.

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

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

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

## Wie kommt HIV in die Körperzellen?

Im Körper dockt HIV an bestimmte Körperzellen an. Hierbei verbindet sich ein Molekül auf der Virushülle (GP 120) mit ‚Andockstellen‘ auf der Zelloberfläche, sogenannten Rezeptoren. Die Rezeptoren, die HIV zum Andocken braucht sind der CD4-Rezeptor und die sogenannten Corezeptoren, (CCR5 und CXCR4). HIV kann also nur solche Zellen infizieren, die diese Rezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen, das sind vor allem die Helferzellen, eine spezielle Untergruppe von Abwehrzellen, andere Abwehrzellen (Makrophagen) und einige andere Körperzellen, z.B. im Gehirn.

Wenn HIV an die Zelle andockt hat, wirft es sozusagen seinen Anker aus, mit dem es sich in der Zelloberfläche einhakt. Dieses ‚Ankermolekül‘ heißt GP 41. Durch Strukturveränderungen im GP 41 rollt sich die Ankerkette dann sozusagen auf und HIV nähert sich so der Zelloberfläche an. Liegen Virushülle und Zelloberfläche aneinander, verschmelzen sie miteinander. Dieser Vorgang wird Fusion genannt.

## Wie vermehrt sich HIV?

In der Zelle wirft das Virus seine Hülle ab und setzt dadurch sein Erbgut frei. Nun muss HIV die Zelle dazu veranlassen, aus diesem Erbgut Virusmaterial zu produzieren. Dazu muss das Virus-Erbgut in das Erbgut der Zelle eingeschleust werden. Das Viruserbgut liegt bei HIV als eine einzelsträngige Kette, als sogenannte RNA vor. Das Erbgut der Körperzelle dagegen ist eine doppelsträngige, ineinander verdrehte Kette (DNA). Das Viruserbgut (RNA) muss zunächst in eine für die Zelle lesbare Form (DNA) umgewandelt werden. Das besorgt ein Enzym, die sogenannte ‚reverse Transkriptase‘, die die RNA in DNA umschreibt. Enzyme sind Eiweißmoleküle, die jeweils bestimmte chemische Reaktionen im Organismus ermöglichen, z.B. bei der Verdauung, der Ener-

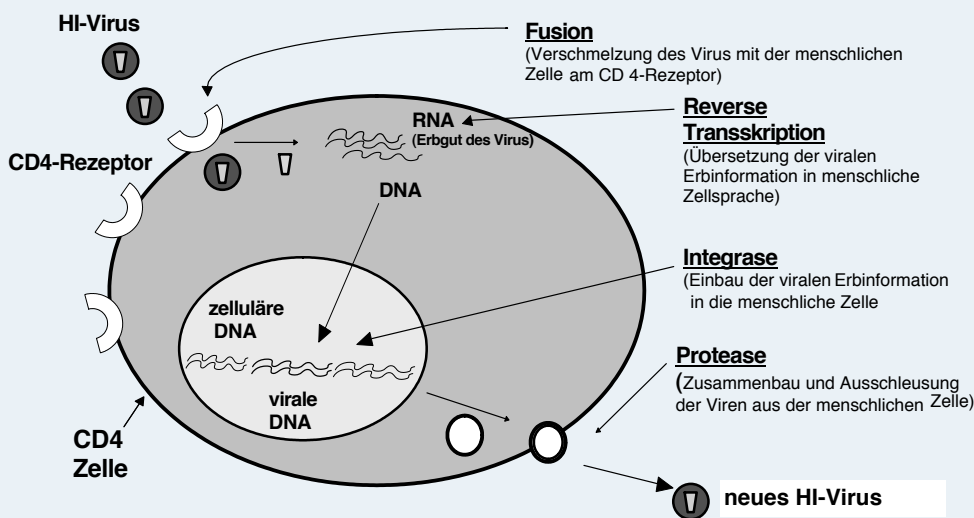
giegewinnung oder der Vermehrung von Zellen. Hat die reverse Transkriptase die Virus-RNA in DNA umgewandelt, wird diese in den Kern der Zelle eingeschleust und dort mithilfe eines weiteren Enzyms, der sogenannten ‚Integrase‘, in die DNA der Zelle eingebaut. Nun beginnt die Zelle, statt aus der eigenen DNA Baupläne für eigene Bausteine abzulesen, das Viruserbgut in Baupläne umzusetzen. Die Baupläne liegen wiederum in Form von RNA vor. Aus diesen RNA-Bauplänen werden nun von der Zelle statt eigener Bausteine Virusbestandteile hergestellt. Die einzelnen Virusbestandteile werden dann noch in der Zelle mithilfe der sogenannten Protease zurechtgeschnitten und zusammengesetzt. Diese Eigenschaft, dass das Viruserbgut als RNA vorliegt, zunächst

in für die Zelle lesbare DNA umgeschrieben werden muss, um dann wieder in Baupläne aus RNA überführt zu werden, hat zu der Bezeichnung ‚Retrovirus‘ (retro = umgekehrt/rückwärts) geführt. HIV gehört aufgrund seiner Eigenschaften also zur Familie der Retroviren. Die medikamentöse Therapie gegen HIV wird deshalb auch antiretrovirale Therapie genannt.

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

## Wie macht HIV krank?

### Vermehrungsschritte des HI-Virus



Die infizierten Zellen, die statt für sich selbst nur noch für die Virusvermehrung arbeiten, gehen schließlich zugrunde. Das bedeutet, dass die für die Funktion und Koordinierung der Immunabwehr des Körpers sehr wichtigen Helferzellen, die ja hauptsächlich vom Virus infiziert werden, immer weniger werden. Eine zeitlang kann der Körper den Mangel noch durch Nachschub an Zellen ausgleichen, die Helferzellzahl bleibt stabil oder fällt nur sehr langsam ab. Nach einiger Zeit sind die Reserven aber erschöpft und die Immunabwehr bricht schrittweise zusammen. Dadurch wird der Körper angreifbar für Infektionen durch Viren, Pilze und andere Erreger, aber auch Tumore können sich unbehelligt von der Immunkontrolle entwickeln. Diese Erkrankungen werden als ‚opportunistische Erkrankungen‘ bezeichnet, weil sie die Schwäche des Abwehrsystems ausnutzen um sich auszuprägen. Opportunistische Erkrankungen markieren das Stadium AIDS und sind letztlich der Grund, wodurch HIV zum Tode führen kann.

## Wie verläuft die HIV-Infektion?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Was bewirkt die HIV-Therapie?

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

Seit Mitte der achtziger Jahre gab es zunächst einzelne Medikamente mit antiretroviraler Wirkung. Durch ihren Einsatz bei Menschen mit HIV und AIDS konnte zunächst vorübergehend eine Hemmung der Virusvermehrung und damit eine kurzfristige Erholung des Immunsystems und ein momentaner Stillstand der Erkrankung erzielt werden. Jedoch kann mit diesen Einzelsubstanzen kein dauerhafter Therapieerfolg im Sinne

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

Ein Durchbruch in der HIV-Therapie wurde Mitte der neunziger Jahre dadurch erzielt, dass neue Medikamente mit anderen Wirkweisen verfügbar wurden. Durch die Kombination dieser Medikamente mit unterschiedlichen Angriffspunkten konnte die Virusvermehrung vollständiger und damit auch dauerhafter unterdrückt werden. Das hat dazu geführt, dass dort, wo diese Medikamentenkombinationen heute verfügbar sind,

d.h. vor allem in westlichen Industrienationen, sehr viel weniger Menschen mit HIV/AIDS neue opportunistische Erkrankungen erleiden und an den Folgen der HIV-Infektion sterben.

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

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

# Wie wirken die antiretroviralen Medikamente?

Die zur Zeit verfügbaren antiretroviralen Medikamente greifen in den Vermehrungszyklus von HIV ein und unterbrechen ihn. Nach ihren Angriffspunkten und ihrem Wirkmechanismus können die einzelnen Substanzen in fünf Klassen eingeteilt werden:

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

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

**Nukleotidische reverse Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI)** wirken genauso wie die NRTI. Aufgrund ihrer chemischen Eigenschaft, entfällt

jedoch ein Aktivierungsschritt in der Zelle. Außerdem sind sie sozusagen etwas sperriger als NRTI und fallen deshalb nicht so einfach aus der DNA-Kette wieder heraus, wodurch die NRTI-Wirkung z.T. aufgehoben werden kann.

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

**Protease-Inhibitoren (PI)** haben dagegen einen anderen Angriffspunkt. Sie binden sich an die Protease. Das ist das Enzym, das die in der Zelle gebildeten Virusbestandteile zurechtschneiden und zusammenbauen soll. Durch die Bindung blockieren sie diese Wirkung und die gebildeten Virusbestandteile können nicht zu neuen infektiösen Viren zusammengesetzt werden. Es entstehen lediglich unreife Viruspartikel, die keine neuen Zellen infizieren können.

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

# Wie ist eine antiretrovirale Therapie aufgebaut?

Wie die Geschichte der HIV-Therapie gelehrt hat, sind Behandlungen mit einzelnen Substanzen nicht geeignet, die Virusvermehrung nachhaltig zu unterdrücken und damit dauerhaft zu einer Verbesserung der Immunfunktion und zu einem Stillstand des Krankheitsverlaufs zu führen. Kombinationen mehrerer, meist mindestens dreier Medikamente sind deshalb der Standard, seit entsprechende Substanzen zur Verfügung stehen.. Weil die Kombinationstherapien so unvergleichlich besser wirksam sind, wurden sie als ‚hochaktive antiretrovirale Therapie‘ (HAART) bezeichnet.

Die Auswahl unterschiedlicher Kombinationen von Medikamenten für die HAART ist dabei von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. Es sei gleich vorausgeschickt, dass es nicht die eine für alle PatientInnen gute Lösung gibt, sondern dass für jede und jeden eine gute Lösung gefunden werden muss, die dann auch schon mal vom Standard abweichen kann.

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

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

Die Basis der Therapie bilden also NRTI. Damit werden dann entweder ein NNRTI oder ein PI oder ein dritter NRTI kombiniert. Nachdem sich in einigen Studien verschiedene Dreifach-NRTI-Kombinationen den anderen Therapieansätzen gegenüber als nicht so gut erwiesen haben, werden sie heute vielfach nur noch als Therapie der zweiten Wahl betrachtet. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit schlechtem Immunstatus, sehr hoher Viruslast und bestehenden AIDS-Erkrankungen würde eine PI-haltige Therapie bevorzugt. Bei Therapien mit PI ist in den meisten Fällen eine ‚Boosterung‘ zu empfehlen.

## Was bedeutet Boosterung von PI?

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

auf den Medikamentenspiegel im Blut aus. Und schließlich ist die Verarbeitung mancher Medikamente durch den Körper an sich günstiger oder ungünstiger.

Die Art und Weise wie ein Medikament aufgenommen, evtl. aktiviert und schließlich abgebaut und aus dem Körper ausgeschieden wird, wird ‚Pharmakokinetik‘ genannt. Ein Beispiel, wie sich die Pharmakokinetik auf die Wirksamkeit von Medikamenten auswirken kann, sind die Protease-Inhibitoren. Manche PI erreichen nur unsichere, stark schwankende Medikamentenspiegel, weil sie nicht gut genug aus dem Darm aufgenommen oder sehr rasch wieder abgebaut werden. Deshalb müssen sie häufiger, mit bestimmten Essensvorschriften und unter genauer Einhaltung der Zeit eingenommen werden. Man hat dann erkannt, dass man den Abbau der PI in der Leber verlangsamen und dadurch die Spiegel im Blut erhöhen und stabilisieren kann. Das wird mit

„Boosterung“ bezeichnet. Besonders stark kann der Abbau in der Leber durch den PI Norvir® (Ritonavir) gehemmt werden und zwar schon in sehr niedrigen Dosen. Die Einnahme vieler PI kann erheblich vereinfacht werden, indem sie mit einer geringen Dosis Norvir kombiniert werden. Die

tägliche Einnahme-Häufigkeit und die Pillenzahl können reduziert werden und Essensvorschriften fallen weg. Und trotzdem werden höhere und weniger schwankende Medikamentenspiegel im Blut erreicht, die für einen dauerhaften Therapieerfolg sehr wichtig sind.

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

Verschiedene Faktoren spielen bei der Auswahl der jeweiligen Therapiestrategie und einzelner Substanzen eine wichtige Rolle, z.B. bekannte Medikamenten-Unverträglichkeiten, das Stadium der HIV-Erkrankung mit Viruslast und Helferzellzahl, begleitende medikamentöse Behandlungen aber auch Vorlieben und Wünsche von PatientInnen und ihre Lebensumstände.

Für manche Menschen ist es wichtig, möglichst wenige Pillen zu schlucken oder sie wollen oder können bestimmte Nebenwirkungen keinesfalls hinnehmen, weil sie z.B. im Schichtdienst arbeiten oder anderweitig beruflich eingespannt sind. Wenn gleichzeitig wegen anderer Erkrankungen Medikamente eingenommen werden müssen, muss berücksichtigt werden, dass diese möglicherweise Wechselwirkungen mit den HIV-Medikamenten haben können und gegebenenfalls entsprechend eine Auswahl an Substanzen getroffen werden muss. All das lässt darauf schließen, dass nicht jede Therapie für jeden gut und geeignet ist, sondern jeweils die beste Therapie für den einzelnen gesucht werden muss. Und nicht immer erweist sich die erste Wahl als die

beste, Anpassungen und Umstellungen können erforderlich sein.

Bei vorbehandelten PatientInnen kann die Auswahl der neuen Kombinationstherapie durch die vorherige Therapie eingeschränkt sein. Muss eine Therapie allein aufgrund von Verträglichkeitsproblemen gewechselt werden, hat ansonsten aber gut gewirkt, stehen prinzipiell alle anderen Medikamente zur Verfügung. Muss jedoch die Therapie umgestellt werden, weil sie die Virusvermehrung nicht mehr vollständig unterdrücken konnte, bedeutet das, dass das Virus wahrscheinlich gegen manche Medikamente unempfindlich, das heißt resistent geworden ist. Die neue Therapie muss also Medikamente enthalten, gegen die keine Unempfindlichkeit besteht. Deshalb sollten möglichst alle, aber mindestens zwei Medikamente ausgetauscht werden. Sehr wertvoll für die Planung einer Nachfolgetherapie ist eine sogenannte Resistenzanalyse. Hiermit kann überprüft werden, gegen welche Medikamente Unempfindlichkeiten vorliegen und welche dagegen noch wirken sollten.

## Was liegt einer Resistenzentwicklung zugrunde?

Resistenzen können sich immer dann entwickeln, wenn eine medikamentöse Therapie nicht stark genug wirkt, die Virusvermehrung vollständig zu unterdrücken. Das Virus kann sich dann in Anwesenheit des Medikaments weiter vermehren.

Die Resistenz kann sich gegen einzelne Medikamente, z.T. aber auch gegen mehrere verwandte Medikamente oder sogar die ganze Medikamentenklasse richten. (nähere Infos hierzu im MED-INFO-Ausgabe Nr. 39 „Resistenzen“)



# Wann sollte eine antiretrovirale Therapie begonnen werden?

Die Frage, welcher der richtige Zeitpunkt zur Einleitung einer antiretroviralen Therapie ist, ist nicht unumstritten. Die Empfehlungen verschiedener nationaler und internationaler Expertengremien fallen im Detail z.T. unterschiedlich aus.

Nachdem hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapien überhaupt erstmals verfügbar geworden waren, verfolgte man zunächst die Strategie ‚hit hard and early‘, das heißt ‚früh und kräftig zuschlagen‘. Man wollte den Verfall des Immunsystems möglichst zeitig verhüten, indem das Virus möglichst komplett zurück gedrängt werden sollte. Relativ bald wurden aber die Probleme dieser mit großen Pillenzahlen und komplizierten Einnahmeverfahren einhergehenden hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) deutlich. Schlechte Verträglichkeit arbeitete der regelmäßigen Einnahme zusätzlich entgegen und Hinweise auf mögliche Langzeitnebenwirkungen, das heißt Nebenwirkungen, die erst nach Jahren der Behandlung Probleme bereiten könnten, ließen Bedenken hinsichtlich einer mitunter jahrzehntelangen Medikamenteneinnahme aufkommen. Relativ rasch wurde zudem deutlich, dass auch die Nachhaltigkeit der neuen Therapien durch Resistenzbildungen stark beeinträchtigt werden konnte. In der Folge wurde deshalb der Therapiebeginn eher hinausgezögert, zumal im natürlichen Krankheitsverlauf das Risiko wirklich krank zu werden im allgemeinen erst bei fortgeschrittenem Helferzellverlust ansteigt.

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

- In jedem Falle besteht die Empfehlung zur antiretroviralen Therapie, wenn die Helferzellzahl unter 200/μl liegt, weil dann das Risiko für opportunistische Erkrankungen unmittelbar sehr hoch ist.

- Liegt die Helferzellzahl zwischen 200 und 350/μl wird ebenfalls in der Regel eine antiretrovirale Therapie empfohlen und zwar umso eindeutiger je höher die Viruslast ist.
- Bei einer Helferzellzahl über 350/μl wird eine antiretrovirale Therapie vor allem dann empfohlen, wenn die Viruslast sehr hoch, das heißt über 50.000-100.000 Kopien/ml ist. Bei eher niedriger Viruslast (unter 50.000 Kopien/ml) empfehlen die Experten eher Zurückhaltung.

Eine Therapieentscheidung sollte bei grenzwertigen Befunden nicht von **einer** Messung allein abhängig gemacht werden. Stattdessen sollte die Entwicklung beobachtet werden. Tendenziell fallende Helferzellen oder anhaltend hohe Viruslastwerte würden dann eher für die Einleitung einer Therapie sprechen. Eine einmalig hohe Viruslast hingegen, z.B. im Rahmen einer begleitenden Erkrankung, oder eine stabile Helferzellzahl lassen eine Therapieentscheidung nicht vordringlich erscheinen.

Es gibt Überlegungen, auch dann eine antiretrovirale Therapie zu empfehlen, wenn eine HIV-Infektion kurz nach der Ansteckung, also in der akuten Infektion entdeckt wird. In dieser Phase baut das Immunsystem nämlich zunächst eine breite Gegenwehr gegen das Virus auf. Mit der Zeit zerstört das Virus dann jedoch nach und nach diese Immunabwehr. Es gibt Hinweise darauf, dass eine antiretrovirale Therapie in dieser akuten Phase verhindern kann, dass die Gegenwehr abbröckelt. Durch die Unterdrückung der Virusvermehrung kann diese Gegenreaktion vielmehr geschützt werden und Reserven aufbauen. Man führt dann immer wieder Unterbrechungen der Therapie durch, um diese Gegenreaktion immer wieder herauszufordern und dadurch auf Dauer zu stärken. Das scheint sich zumindest bei manchen Menschen günstig auf den Verlauf der HIV-Infektion auszuwirken. Das Immunsystem kann sich gegen den Virusangriff selbst besser wehren und bleibt länger stabil, so dass der Beginn einer antiretroviralen Therapie hinausgezögert werden kann.

## Surf-Tipp:

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



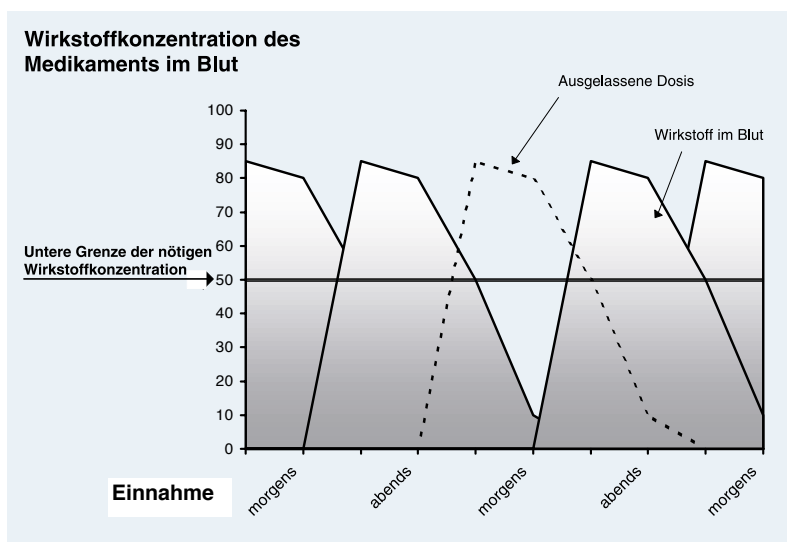
# Wie genau muss ich mit der Pilleneinnahme sein?

Eine wichtige Voraussetzung für eine funktionierende antiretrovirale Therapie ist, dass die eingesetzten Medikamente in ausreichender Menge im Blut vorliegen. Nur so kann die Virusvermehrung möglichst vollständig unterdrückt werden. Hierfür ist eine regelmäßige Einnahme sehr wesentlich.

Wenn eine Dosis nicht rechtzeitig oder gar nicht eingenommen wird, fällt der Medikamentenspiegel im Blut ab. Ein unzureichender Spiegel

ermöglicht die Vermehrung von Viren und damit die Entstehung von Resistenzen.

Niemand kann sagen wie viele Einnahmefehler unbedenklich sind. Gemessen am Überleben und am Auftreten opportunistischer Erkrankungen haben offenbar die PatientInnen den besten Verlauf, die mehr als 98% ihrer Pillen korrekt einnehmen. Je ungenauer die Einnahme, desto schlechter der Langzeitverlauf.



Erfahrungsgemäß gibt es vielfältige Gründe, die Therapie nicht oder nur unregelmäßig einzunehmen, vor allem Nebenwirkungen, aber auch komplizierte Einnahmevorschriften (mit Essen, ohne Essen, mehrfach täglich), die mit dem persönlichen Leben schwer vereinbar erscheinen, oder die Menge an Pillen erscheint einfach zu groß. Bei manchen wecken die Medikamente unangenehme Gefühle, weil sie z.B. immer wieder an die Krankheit erinnern oder Ängste vor möglichen Nebenwirkungen hervorrufen. Über all diese Probleme und Hemmnisse sollte offen zwischen Patient und Behandler gesprochen werden, damit sie angesprochen und gelöst werden können. Schließlich steht der Erfolg der Therapie und damit das Leben auf dem Spiel.

# Wie viele Pillen muss ich schlucken?

Prinzipiell ist die antiretrovirale Therapie eine Kombination mehrerer verschiedener Medikamente. Welche Kombination gewählt wird und wie viele Pillen damit jeweils einzunehmen sind, ist von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängig. Von zwei Tabletten bis hin zu 18 Tabletten täglich liegt alles im Rahmen des Möglichen.

Es leuchtet ein und ist in wissenschaftlichen Untersuchungen bewiesen worden, dass weniger Pillen einfacher zu schlucken sind. Einfache Einnahmebedingungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass die Pillen regelmäßig und richtig

eingenommen werden. Deshalb hat man viel an diesen Einnahmebedingungen gearbeitet. Es ist in der Regel heute möglich, eine Therapie zweimal täglich, das heißt nur morgens und abends einzunehmen. Durch die 'Boosterung' kann die Pillenzahl bei PI-Therapien vielfach reduziert werden. Bei neu entwickelten Medikamenten achtet man darauf, dass die Pillenzahl möglichst gering ist. Einige schon bekannte Medikamente werden neu bearbeitet, so dass sich die einzunehmende Menge reduziert oder sie z.B. nur noch einmal täglich eingenommen werden müssen.

# Wie lange muss ich die antiretrovirale Therapie einnehmen?

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

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

## Sind Therapiepausen möglich?

Unter einer Therapiepause versteht man in der Regel ein vorübergehendes Absetzen der antiretroviralen Therapie. Sie können unterschiedliche Gründe haben. Manche PatientInnen sind ihrer Medikamente manchmal einfach überdrüssig, wollen nach Monaten und Jahren der Therapie einfach mal nicht an die Medikamente denken müssen. Manchmal zwingen schwere Unverträglichkeitsreaktionen gegen die Medikamente oder andere Erkrankungen dazu, die Therapie auszusetzen. Es gibt aber auch Überlegungen, Medikamentenpausen als eine Therapiestrategie einzusetzen. Bei solchen absichtlich durchgeführten Medikamentenpausen spricht man von strukturierten Therapiepausen, auf englisch 'structured treatment interruptions' (STI).

Bei jeder Therapiepause führt das Absetzen der Medikamente zu einem Wiederanstieg der Viruslast. Prinzipiell besteht dabei die Gefahr einer Resistenzbildung, wenn vorübergehend unzureichende Medikamentenspiegel entstehen, die dem Virus Vermehrung in Anwesenheit von Medikamenten erlauben. Besonders groß erscheint diese Gefahr bei wiederholtem unkontrollierten An- und Absetzen.

Strukturierten Therapiepausen liegen unterschiedliche Konzepte zugrunde. Grob kann man unterscheiden zwischen einer STI bei der frischen

HIV-Infektion und bei der länger bestehenden, chronischen HIV-Infektion.

Strukturierte Therapiepausen bei der akuten HIV-Infektion verfolgen das Ziel, erneut Virusvermehrung zuzulassen, um das Immunsystem zur Gegenwehr anzuregen und selbst etwas gegen die Infektion zu unternehmen. Das tut es nämlich zunächst bei der frischen HIV-Infektion. Mit der Zeit zerstört das Virus dann jedoch nach und nach die Immunabwehr und die Gegenwehr wird schwächer. Durch eine frühzeitige antiretrovirale Therapie sollen die Reserven des Immunsystems von der Zerstörung durch das Virus verschont bleiben und bei erneutem Kontakt mit dem Virus durch eine Therapiepause aktiviert werden. Manche Menschen können so offenbar eine stabilere Immunabwehr aufbauen und dadurch möglicherweise länger ohne antiretrovirale Therapie auskommen. Ob das auch langfristig zu einem besseren Krankheitsverlauf führt, muss in Langzeitstudien noch weiter untersucht werden.

Hat eine HIV-Infektion schon länger vor der Einleitung einer ersten antiretroviralen Therapie bestanden, sind in der Regel keine großen Reserven vorhanden, die zur erneuten Gegenwehr angeregt werden könnten. Entsprechende Studien bei Menschen mit chronischer HIV-Infektion haben keine Verbesserung der Immunfunktion zeigen können.

Ein Ziel von Therapiepausen in der chronischen Infektion kann die Rückbildung von Resistenzen sein. Nimmt man den Medikamentendruck vom Virus, unter dem es zur Resistenzentwicklung gekommen ist, können die resistenten Viren vom ursprünglich überwiegenden Virustyp, dem sogenannten Wild-Typ zurückgedrängt werden, der sich dann nämlich wieder vermehren kann. Die Wirkung einer neuen Therapie ist auf diesen Wild-Typ-Virus dann wiederum besser als auf die resistenten Viren, sodass die Viruslast stärker fällt. Allerdings verschwinden die resistenten Viren in der Therapiepause nicht vollständig, sondern ziehen sich nur vorübergehend zurück. Unter einer neuen Therapie kommen sie dann früher oder später wieder zum Vorschein. Ob sich dieses Vorgehen aber trotzdem günstig auf den Krankheitsverlauf auswirken könnte, wird derzeit in verschiedenen Studien untersucht.

Ein anderes Ziel der Therapiepause bei der chronischen Infektion kann darin bestehen, Medikamente aufzuheben oder Langzeitnebenwirkungen zu verringern. Die HIV-Therapie wird ein Leben lang gebraucht, das kann heute Jahrzehnte bedeuten. Im Verlauf können Medikamente ihre Wirksamkeit durch Resistenzbildung verlieren oder chronische

Nebenwirkungen entwickeln. Deshalb gibt es die Überlegung, ob es sicher und sinnvoll sein könnte, Therapie nur dann einzunehmen, wenn das Immunsystem deutlich geschwächt ist und sie wieder zu pausieren, wenn es sich stabilisiert hat. Eine Therapiepause in der chronischen Infektion kann jedoch vor allem bei niedriger Helferzellzahl oder, wenn schon einmal AIDS-Erkrankungen bestanden haben, gefährlich sein, weil das plötzlich allein gelassene Immunsystem sich gegen Krankheitserreger nicht mehr schützen kann und so opportunistische Erkrankungen auftreten können.

Derzeit soll eine große Studie (SMART-Studie) untersuchen, ob dieses Vorgehen sinnvoll und ungefährlich ist. In jedem Fall sollte jede Therapieunterbrechung wohl überlegt sein und unbedingt mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden. Die unbehandelte HIV-Infektion verläuft tödlich und Medikamente können diesen Verlauf verhindern. Therapiepausen gehen immer mit dem Risiko für Resistenzbildung einher, was zukünftige Therapiechancen erheblich beeinträchtigen kann und sie bergen das Risiko, dass sich das Immunsystem verschlechtert und Krankheitssymptome zum Ausbruch kommen. (Siehe auch MED-INFO-Broschüre Nr. 36 'Therapiepausen')

## Was, wenn die Therapie versagt?

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

Ein Therapieversagen kann viele Gründe haben. Die Medikamente müssen in ausreichender Menge im Blut vorhanden sein, damit sie wirken können. Hierfür ist in erster Linie die richtige

und regelmäßige Einnahme entscheidend. Andere Medikamente könnten die Aufnahme und den Abbau der HIV-Medikamente beeinflussen, so dass die eingenommene Menge unter Umständen nicht reicht, um vollständig wirksam zu sein. Unzureichende Wirkspiegel im Blut führen dazu, dass die Virusvermehrung nicht vollständig unterdrückt werden kann und so Resistenzen entstehen können. Bei einem Therapieversagen müssen diese Möglichkeiten bedacht und gegebenenfalls überprüft werden.

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

ine Resistenztestung ist prinzipiell bei jedem Therapieversagen angezeigt. Sie dient dazu festzustellen, ob eine Resistenzbildung dem Thera-

pieversagen zugrunde liegt. Andererseits ist sie notwendig, um eine möglichst wirksame Folge-therapie zu planen. Verschiedene virologische

Verfahren stehen zur Resistenzuntersuchung zur Verfügung (s. MED-INFO-Broschüre Nr.39 „Resistenzen“). Bis heute wird die Resistenztestung leider nicht regelhaft von den Krankenkassen bezahlt, sondern die Kostenübernahme muss in

jedem Einzelfall mit der jeweiligen Krankenkasse verhandelt werden. Sie ist aber ein wichtiges und wertvolles Instrument bei der HIV-Therapie, so dass sich die mitunter aufwendigen Kostenübernahmeverhandlungen lohnen.

## Was kommt nach einem Therapieversagen?

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

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

Sind Resistenzen der Grund für das Therapieversagen, muss die Therapie umgestellt werden. Es sollten Medikamente ausgewählt werden, die trotz der Resistenzbildung das Virus noch unterdrücken können. Dabei richtet man sich, wenn möglich, nach den Befunden der Resistenztestung sowie nach den bisher verwendeten Medikamenten.

## Welche Medikamente stehen zur antiretroviralen Therapie heute zur Verfügung?

In den verschiedenen Medikamentenklassen stehen unterschiedlich viele einzelne Substanzen zur Verfügung. Insgesamt sind bis heute 21 antiretroviral wirksame Medikamente in Deutschland

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

<b>NRTI</b> Retovir® (AZT) Videx® (ddI) Hivid® (ddC) Epivir® (3TC) Zerit® (d4T) Ziagen® (ABC) Emtriva® (FTC)	<b>NNRTI</b> Sustiva® (EFV) Viramune® (NVP) Rescriptor® (DLV)	<b>PI</b> Invirase® (SQV hg) Fortovase® (SQV sg) Norvir® (RTV) Cirxivan® (IDV) Viracept® (NFV) Agenerase® (APV) Kaletra® (LPV/r) Reyataz® (ATV) Telzir® (FPV)	<b>FI</b> Fuzeon® (T20)
<b>NtRT</b> Viread® (TDF)			

# Welche Besonderheiten und Nebenwirkungen haben die einzelnen antiretroviralen Medikamente?

## NRTI (Nukleosidale reverse Transkriptase-Inhibitoren)

NRTI bilden heute noch meist die Basis der antiretroviralen Kombinationstherapie. In der Regel werden zwei Substanzen dieser Medikamentenklasse mit einem NNRTI, einem PI oder einem dritten NRTI kombiniert.

Neben jeweils substanzspezifischen Nebenwirkungen ist den NRTI im wesentlichen eine Eigenschaft gemein. Wie beschrieben, wirken sie als falsche DNA-Bausteine hemmend auf die reverse Transkriptase des Virus. Jedoch ist diese Wirkung nicht ganz ausschließlich gegen das Virus-Enzym gerichtet. NRTI hemmen auch jeweils unterschiedlich stark die g-Polymerase (sprich: gamma Polymerase) der sogenannten Mitochondrien in Körperzellen. Die Mitochondrien stellen die Energie für den Stoffwechsel, das Wachstum und die Vermehrung der Körperzellen her, sie werden deshalb auch als die ‚Kraftwerke‘ der Zellen bezeichnet. Zu diesem Zweck sind die Mitochondrien mit komplizierten, miteinander verketteten Enzymen ausgestattet. Mitochondrien haben ein eigenes, von der Zelle, für die sie arbeiten unabhängiges Erbgut, die mitochondriale DNA. Die mitochondriale DNA enthält die Information für die Enzyme zur Energiegewinnung in den Mitochondrien. Die Übertragung dieser Information in die Baupläne für die Enzyme übernimmt die g-Polymerase.

Und hier kommen die NRTI ins Spiel, denn sie hemmen nun nicht ausschließlich die reverse Transkriptase in der Umwandlung von Virus-RNA in -DNA, sondern sie hemmen auch ebendiese g-Polymerase am Erstellen der Enzym-Baupläne. Mit der Zeit entsteht so ein Mangel an diesen wichtigen Enzymen und die Mitochondrien können die Energie für die Zelle nicht mehr nachliefern. Die Zellen funktionieren schlechter, können nicht mehr normal heranreifen und sterben schließlich ab. Das führt z.B. zum Schwund und zur Umverteilung von Fettgewebe unter der Haut

(Lipoatrophie), zu Störungen an Nerven- und Muskelgewebe (Neuropathie bzw. Myopathie) sowie der Leberfunktion.

Mitochondrien gewinnen die Energie z.T. aus Laktat, eigentlich einem Stoffwechselabfallprodukt. Kann nun dieses Laktat nicht durch die Mitochondrien in Energie umgewandelt werden, staut es sich im Körper an und wird ersatzweise abgebaut, wobei Säure entsteht. Das kann dazu führen, dass der Körper ‚übersäuert‘, was zu neuen Schäden an den Organen führen kann. Diese Störung der Mitochondrienfunktion wird auch mitochondriale Toxizität genannt.

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

## Retrovir (Azidothymidin, AZT)

war das erste zugelassene antiretrovirale Medikament. Allein war es jedoch aufgrund der raschen Resistenzbildung nicht in der Lage, die Erkrankung dauerhaft aufzuhalten. Retrovir ist eines der Medikamente, dass auch im Gehirn wirken kann, da es die Grenze zwischen Blut und Gehirngewebe, die sogenannte Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Retrovir verursacht häufig Übelkeit, die jedoch meist in den ersten Behandlungswochen nachlässt. Des weiteren kann Retrovir eine Anämie verursachen. Das ist ein Mangel am roten Blutfarbstoff Hämoglobin durch Hemmung der Blutbildung im Knochenmark. Dieser macht sich bemerkbar durch Schwäche, Müdigkeit, Blässe der Haut und Kurzatmigkeit. Die Blutbildungsstörung kann auch mal schwerwiegend sein. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind deshalb wichtig. Seltener kommt es auch zu einem Mangel an weißen Blutkörperchen (Leukocyten) und Blutplättchen (Thrombocyten). Ein Mangel an Leukocyten führt zu einer vermehrten Anfälligkeit gegenüber Infekten, ein Mangel an Thrombocyten, wenn er ausgeprägt ist, erhöht die Blutungsneigung.

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

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

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

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

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

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

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

#### **Hivid (Zalcitabin, DDC)**

ist ebenfalls eines der am längsten bekannten antiretroviralen Medikamente. Probleme mit der Verträglichkeit haben es heute eher aus der Therapie zurückgedrängt. Hivid verursacht eine Neuropathie. Seltener führt Hivid zu Hautausschlägen und Entzündungen der Mundschleimhaut. Hivid muss dreimal täglich möglichst zu einer Mahlzeit mit je 0,75 mg eingenommen werden (1 – 1 – 1).

#### **Epivir (Lamivudin, 3TC)**

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

#### **Zerit (Stavudin, d4T)**

ist vielfach ein wichtiger Kombinationspartner. Zerit überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Zerit hat ähnlich wie Videx ein eher hohes Risiko für mitochondriale Toxizität. Es scheint relativ häufig im Zusammenhang mit Lipodystrophie zu stehen. Typisch ist auch die Auswirkung auf das Nervengewebe im Sinne einer Neuropathie. Üblicherweise wird Zerit morgens und abends mit je einer Kapsel eingenommen (1 – 0 – 1). Zerit muss an das Körpergewicht angepasst werden, Menschen mit über 70 kg erhalten üblicherweise 40 mg morgens und abends, Menschen unter 70 kg nur 30 mg morgens und abends. Zur Zeit wird an einer Pille gearbeitet, die die gesamte Tagesdosis enthält und verzögert freisetzt, so dass eine einmal tägliche Einnahme reichen würde.

#### **Ziagen (Abacavir, ABC)**

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

Ziagen kann mit 300 mg zweimal täglich (1 – 0 – 1) oder mit 600 mg einmal täglich eingenommen werden. Ziagen ist in den Kombinationstabletten Kivexa und Trizivir enthalten. Es ist im allgemeinen gut verträglich. Etwa 4 % der Behandelten entwickeln jedoch eine sogenannte Überempfindlichkeitsreaktion. Das ist eine Art Allergie, die sich mit Krankheitsgefühl, Temperaturerhöhungen, grippeartigen Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit, Übelkeit, Durchfall und Erbrechen sowie einem fleckigen Hautausschlag bemerkbar macht. In der Regel bestehen mehrere dieser Symptome gleichzeitig. Die Überempfindlichkeitsreaktion tritt meist zwischen zehn Tagen und drei Wochen nach Be-



handlungsbeginn auf. Die Therapie mit Ziagen muss dann abgesetzt werden, weil es sonst zu sehr schweren, auch tödlichen Verläufen kommen kann. Ist es einmal zu einer Überempfindlichkeitsreaktion gekommen darf Ziagen niemals wieder eingenommen werden, weil es dann sehr rasch zu schweren Reaktionen kommen kann.

#### **Emtriva (Emtricitabin, FTC)**

ist chemisch sehr eng verwandt mit Efavirenz. Es ist seit 2004 in Deutschland zugelassen. Es wird nur einmal täglich mit einer Kapsel eingenommen (1 – 0 – 0). Auch Emtriva wirkt gegen Hepatitis B. Emtriva ist in Kombination mit dem NtRTI Viread in Truvada enthalten, das ebenfalls nur einmal täglich mit einer Tablette eingenommen werden muss. Truvada ist seit 2004 in den USA zugelassen und wird Anfang 2005 auf dem deutschen Markt erwartet.

### **NRTI-Kombinationspräparate**

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

Es gibt feste Kombinationen von Efavirenz mit Retrovir im sogenannten Combivir sowie von Efavirenz, Retrovir und Ziagen im sogenannten Trizivir. Combivir wird mit einer Tablette morgens und abends eingenommen (1 – 0 – 1) und muss mit mindestens einem weiteren Medikament kombiniert werden.

Trizivir wird ebenfalls mit einer Tablette morgens und abends eingenommen. Man kann es als eine vollständige Kombinationstherapie einsetzen, vor allem bei bisher unbehandelten PatientInnen für die eine möglichst geringe Pillenzahl von großer Bedeutung ist. Möglicherweise sind die Erfolge der Therapie nicht so gut, wenn eine besonders hohe Viruslast oder ein schon sehr schlechter Immunstatus vorliegen. 2005 kommen weitere neue Kombinationspräparate auf den deutschen Markt: Kivexa (Ziagen plus Efavirenz) mit einer Tablette einmal täglich und Truvada (Viread plus Emtriva) mit ebenfalls einer Tablette einmal täglich.

### **NtRTI (Nukleotidische reverse Transkriptase-Inhibitoren)**

#### **Viread (Tenofovir, TDF)**

ist bisher der einzige zur HIV-Therapie zugelassene NtRTI. Aufgrund seiner Wirksamkeit bei Resistenzen gegen NRTI wurde er zunächst für die Behandlung nach Therapieversagen zugelassen. Mittlerweile wurde aber die Zulassung in der ersten antiretroviralen Kombinationstherapie nachgelegt. Viread wird nur einmal täglich mit einer Tablette à 245 mg eingenommen (1 – 0 – 0), möglichst zu einer Mahlzeit, da das die Aufnahme verbessert.

Als NtRTI hemmt Viread die g-Polymerase nicht, sodass es keine mitochondriale Toxizität bewirkt. Es kann deshalb bei entsprechenden Problemen mit NRTI als Ersatz dienen. Bei deutlich eingeschränkter Nierenleistung muss Viread vorsichtig dosiert werden. Zu beachten ist, dass Viread z.T. wesentliche Wechselwirkungen mit anderen HIV-Medikamenten aufweist, so dass der Arzt gegebenenfalls die Dosierung dieser Medikamente anpassen muss. Für Viread konnte eine gute Wirksamkeit gegen die Hepatitis B gezeigt werden.

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

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

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

### Sustiva (Efavirenz, EFV)

wird von vielen BehandlerInnen gerne in einer ersten antiretroviralen Kombinationstherapie eingesetzt. Sustiva wird nur langsam im Körper abgebaut, sodass eine einmal tägliche Einnahme von 600 mg ausreicht (0 – 0 – 1). Eine 600-mg-Tablette ist seit 2003 auch in Deutschland zugelassen.

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

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

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

### Viramune (Nevirapin, NVP)

ist der erste zugelassene NNRTI. Die übliche Dosierung von Viramune beträgt zweimal täglich 200 mg (1 – 0 – 1). Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine einmal tägliche Einnahme von 400 mg (2 – 0 – 0) genauso gut wirksam ist, allerdings mit vermehrten Nebenwirkungen einhergehen kann.

Viramune weist keine ZNS-Nebenwirkungen auf. Es führt etwas häufiger zu allergischen Hautausschlägen. Auch Leberwertveränderungen bis hin zu schweren Leberschädigungen treten häufiger auf. Bei Menschen mit bereits bestehenden schwereren Leberschäden, z.B. durch eine chro-

nische Hepatitis, muss der Einsatz von Viramune deshalb engmaschig überwacht werden. Das Risiko für Unverträglichkeitsreaktionen erscheint auch erhöht, wenn die Behandlung bei höheren Helferzellzahlen begonnen wird (insbesondere bei Frauen). Deshalb wird empfohlen, die Behandlung nicht bei Frauen mit mehr als 250 Helferzellen bzw. Männern mit mehr als 450 Helferzellen zu beginnen. Da sich der Abbau von Viramune im Verlauf der ersten Wochen der Therapie langsam selbst ankurbelt, hat es sich bewährt auch zur Verringerung des Risikos für allergische Reaktionen zunächst mit einmal 200 mg pro Tag zu beginnen und erst nach zwei Wochen auf 400 mg täglich zu erhöhen.

### Rescriptor (Delavirdin, DLV)

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

## PI (Protease-Inhibitoren)

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

Ihr Ruf hat seit der Erstbeschreibung des Lipodystrophie-Syndroms sehr gelitten, weil sie zunächst als hauptsächliche Verursacher angesehen wurden. Das hat sich durch neuere wissenschaftliche Untersuchungen und Erkenntnisse relativiert. Fest steht, dass PI Auswirkungen auf den Stoffwechsel, vor allem den Fett- und Zuckerstoffwechsel haben. Schon relativ bald nach Therapiebeginn ist bei vielen PatientInnen eine Erhöhung der Blutfettwerte, vor allem von Triglyceriden und etwas geringer auch Cholesterin, zu beobachten. Es ist ja bekannt, dass langfristig erhöhte Blutfette, v.a. das Cholesterin das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen, wie Herzinfarkt und Schlaganfall erhöhen. Es ist aber weiterhin nicht geklärt, welche Folgen die Fettstoffwechselstörungen durch PI, die eventuell ja über viele Jahre bestehen können, auf das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen haben könnten. Das ist

derzeit Gegenstand mehrerer Langzeitstudien. Einigkeit besteht, dass PatientInnen mit einem per se schon erhöhten Herz-Kreislaufisiko gegebenenfalls eine fett senkende Therapie bekommen sollten. Bei einigen Behandelten kommt es unter PI auch zu einer Zuckerstoffwechselstörung bis hin zu einem Diabetes mellitus, weshalb die Blutzuckerwerte regelmäßig kontrolliert werden müssen. (Siehe auch MED-INFO „Fettstoffwechselstörungen“).

PI tragen durch ihre Auswirkungen auf den Stoffwechsel zur Entwicklung der Lipodystrophie wohl neben anderen Faktoren bei. Aber nicht jede/r Behandelte entwickelt solche Veränderungen. Offenbar besteht also bei manchen Menschen eine Neigung dazu, z.B. durch individuelle genetische Gegebenheiten.

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

war einer der ersten in Deutschland verfügbaren PI. Invirase alleine erreicht nur sehr unzuverlässige Wirkspiegel, sodass es heute immer mit Norvir kombiniert werden sollte. Die übliche Dosierung beträgt dabei fünf Kapseln à 200 mg morgens und fünf Kapseln abends mit je einer Kapsel Norvir (5/1 – 0 – 5/1). Magen-Darm-Beschwerden, wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle sind relativ häufig, werden oft aber von selbst mit der Zeit besser. Die Magen-Darm-Verträglichkeit von Invirase ist etwas besser als die von Fortovase, so dass ein Wechsel zu Invirase bei entsprechenden Problemen unter Fortovase sinnvoll sein kann. Derzeit wird an einer Zubereitung mit mehr Wirkstoff (500 mg) in einer Tablette gearbeitet, sodass die Pillenzahl auf 2/1 – 0 – 2/1 sinken würde.

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

ist sozusagen der Nachfolger von Invirase nach den schlechten Erfahrungen mit den Wirkspiegeln. Fortovase enthält denselben Wirkstoff anders verpackt, so dass die Aufnahme aus dem Darm verbessert ist. Alleine muss Fortovase zweimal täglich mit je acht Kapseln eingenommen werden (8 – 0 – 8). Durch die Kombination mit Norvir reduziert sich die Pillenzahl auf zweimal fünf Kapseln plus je eine Norvir (5/1 – 0 – 5/1). Auch bei Fortovase stehen Magen-Darm-Probleme, wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Völlegefühl und Durchfall im Vordergrund.

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

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

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

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

Crixivan verursacht außerdem bei einigen Behandelten Hautveränderungen, wie eine trockene Haut und trockene Lippen und einwachsende Zehen- oder Fingernägel. Diese Nebenwirkungen treten bei hohen Crixivan-Wirkspiegeln, also z.B. bei der Boosterung mit Norvir häufiger auf. Es wird deshalb derzeit untersucht, ob bei der Boosterung mit Norvir nicht auch geringere Crixivan-Dosierungen ausreichend und mit besserer Verträglichkeit verbunden sein könnten.

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

unterliegt stark schwankenden Wirkspiegeln in Abhängigkeit von der Art der Einnahme. Es muss unbedingt mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden, sonst kann es nicht ausreichend aus dem Darm aufgenommen werden. Viracept kann dreimal täglich mit je drei Tabletten à 250 mg (3 – 3 – 3) oder zweimal täglich mit je fünf Tabletten (5 – 0 – 5) eingenommen werden. Da es häufig Probleme damit gab, dass sich die Tabletten bereits im Mund auflösten und dann sehr schlecht zu schlucken waren, wurde 2002 eine überzogene Tablette herausgebracht, die dieses Problem weniger aufweist. Die 2004 angekündigte neue

625 mg-Tablette wird wohl leider aufgrund von Schwierigkeiten bei der Großproduktion vorerst nicht auf den deutschen Markt gelangen.

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

ist eine Möglichkeit, wenn es unter anderen PI zu einem Therapieversagen gekommen ist, da es auch bei Resistenzen gegen andere PI noch wirksam sein kann. Die Anwendung ist für viele jedoch wegen der verhältnismäßig hohen Pillenzahl problematisch. Ungeboostert müssen acht Kapseln à 150 mg zweimal täglich eingenommen werden (8 – 0 – 8). Durch die Kombination mit je einer Kapsel Norvir reduziert sich die Pillenzahl auf vier Kapseln morgens und abends (4/1 – 0 – 4/1). Um die Einnahme weiter zu erleichtern ist eine neue Form erarbeitet worden, das Fosamprenavir, das in Deutschland als Telzir zugelassen wurde.

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

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

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

ist der erste PI, bei dem die Boosterung mit Norvir sozusagen bereits fest eingebaut ist. Neben dem Wirkstoff Lopinavir enthält jede Kapsel bereits eine kleine Menge Norvir. Die übliche Dosierung von Kaletra beträgt drei Kapseln morgens und abends (3 – 0 – 3). Kaletra ist vielfach noch wirksam, wenn bereits Resistenzen gegen andere PI vorliegen. Es verursacht relativ häufig Übelkeit und Durchfall, die jedoch in der Regel nach wenigen Wochen deutlich nachlassen. Kaletra führt auch häufig zu einem deutlichen Anstieg der Blutfettwerte.

Kaletra muss im Kühlschrank gelagert werden. Die Packung, die jedoch innerhalb eines Monats aufgebraucht wird, kann auch bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Zu beachten ist, dass NNRTI bei gleichzeitiger Anwendung den Abbau von Kaletra beschleunigen, so dass die Kaletra-Dosis auf 4 – 0 – 4 Kapseln erhöht werden muss.

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

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

Besonderheit von Reyataz ist, dass es offenbar anders als die bisher verfügbaren PI keinen Einfluss auf die Blutfettwerte hat und möglicherweise auch weniger Fettumverteilung verursacht. Langzeitbeobachtungen fehlen hier allerdings noch.

### **Zulassung beantragt:**

#### **Tipranavir (TPV)**

Tipranavir ist ein neuer PI, der weltweit noch nicht zugelassen aber schon weit entwickelt ist (Zulassung wird für Sommer 2005 erwartet). Bei stark vorbehandelten Patienten mit resistentem Virus hat sich eine ganz gute Wirksamkeit gezeigt. Auch Tipranavir bringt am meisten, wenn es noch mit anderen wirksamen Medikamenten kombiniert werden kann. Die Tagesdosis Tipranavir sind 2 Kapseln à 250 mg morgens und abends plus jeweils 2 Kapseln Norvir (2/2 – 0 – 2/2). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden. Des Weiteren wurden Blutfetterhöhungen und Leberwerterhöhungen vor allem bei zusätzlicher Leberschädigung durch Alkohol oder eine Hepatitis beobachtet.

### **Fusions-Inhibitoren**

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

ist der erste Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse, der im Juli 2003 in Deutschland zugelassen worden ist. Weil Fuzeon einen völlig anderen Angriffspunkt hat, wirken sich Resistenzen gegen andere antiretrovirale Medikamente nicht direkt auf die Wirksamkeit von Fuzeon aus. Dennoch wirkt Fuzeon nur in Kombination mit anderen

wirksamen antiretroviralen Medikamenten gut. Es erscheint deshalb nicht sinnvoll mit dem Einsatz von Fuzeon zu warten, bis gar nichts anderes mehr geht, sondern es dann einzusetzen, wenn zusätzlich noch ein bis zwei andere wirksame Medikamente verfügbar sind.

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

(subcutan, s.c.) gespritzt werden, da es für die Aufnahme über den Darm z.B. aus einer Tablette viel zu groß ist und zersetzt werden würde. Die Fuzeon-Lösung muss jeweils aus einem Pulver und Lösungswasser selbst gemischt werden und dann spätestens nach 12 Stunden verwendet werden. Bei fast allen Behandelten treten an den Einstichstellen Entzündungen auf, im Sinne von Rötungen und Knotenbildung, die gelegentlich schmerzhaft sind und einige Tage anhalten können.

In den Studien zur Anwendung von Fuzeon wurden vermehrt bakterielle Infekte beobachtet. Derzeit ist noch ungeklärt, ob das die Folge einer Einwirkung von Fuzeon auf bestimmte Abwehrzellen, die Granulocyten sein könnte.

## Andere Medikamente und neue Entwicklungen

Obwohl mit den bis heute verfügbaren Medikamenten schon viel erreicht werden kann, besteht kein Anlass, sich zufrieden zurück zu lehnen. Es werden mehr Medikamente mit geringerer Pillezahl und nur einmal täglicher Einnahme benötigt. Mehr Kombinationspräparate sind deshalb notwendig. Medikamente mit weniger Nebenwirkungen und vor allem geringeren Langzeitnebenwirkungen werden gebraucht. Weitere Medikamente mit Wirkung gegen resistente Viren müssen entwickelt werden. Und schließlich müssen die Medikamente billiger werden, damit Menschen in der ganzen Welt und nicht nur in den reichen Industrienationen von ihrem Einsatz profitieren können.

Neue PI und NNRTI gegen resistente Viren befinden sich in der Entwicklung. Der PI **TMC 114** erscheint sehr gut wirksam bei Resistenzen gegen andere PI.

Ein NNRTI mit Wirkung gegen resistente Viren ist **R278474**, der sich noch sehr früh in der Erprobung befindet.

Beim Andocken an die Corezeptoren greifen die sogenannten Corezeptor-Blocker an. Einer, das **UK-427,857** hat sich in ersten Untersuchungen als wirksam und verträglich erwiesen. An der richtigen Dosierung wird noch gearbeitet.

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

**IMPRESSUM:****MED-INFO**

Medizinische Informationen  
zu HIV und AIDS

herausgegeben von der AIDS-Hilfe Köln e.V.

Beethovenstraße 1

Tel.: 0221/ 20 20 30

in Zusammenarbeit mit der

Deutschen AIDS-Hilfe Berlin e.V.

**Text:**

Text der 1. Fassung:

Dr. J.-C. Wasmuth, Universitätsklinik Bonn

Überarbeitung und Ergänzung der Neuauflage:

Dr. Esther Voigt, Universitätsklinik Bonn

**Grafik:**

Check up Köln

**Redaktionsgruppe****Leitung:**

Carlos Stemmerich

**Ehrenamtliche Mitarbeit:**

Andrea Czekanski

Christoph Feldmann

Ira Grothe

Eckhard Grützediek

Sascha Hendricksen

Daniela Kleiner

Sebastian Kurscheid

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

Carlos Stemmerich

**Gesamtherstellung:**

Prima Print, Köln

Auflage 4000

**Hinweis:**

Das MED-INFO

ist bei der Deutschen AIDS-Hilfe e.V. zu bestellen

Tel: 030-690087-0

Fax: 030-690087-42

www.aidshilfe.de

Bestellnummer dieser Ausgabe: 140010

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

Nr.26: HIV und Zahngesundheit

Nr.31: Umgang mit der HIV-Therapie-Compliance-

Nr.32: PCP

Nr.33: Toxoplasmose

Nr.34: Kaposi-Sarkom

Nr.35: Zytomegalie (CMV)

Nr.36: Therapiepausen

Nr.37: Lymphome (Bestellnummer: 140001)

Nr.38: Sexuelle Störungen (Bestellnummer: 140002)

Nr.39: Resistenzen (Bestellnummer: 140003)

Nr.40: Magen-Darm-Beschwerden  
(Bestellnummer: 140004) **Neuauflage 2004!**

Nr.41: Haut und HIV (Bestellnummer: 140005)

Nr.42: Feigwarzen, HPV und AIDS  
(Bestellnummer: 140007)

Nr.43: HIV-Therapie (Bestellnummer: 140010)  
**Neuauflage 2004!**

Nr.44: HIV und Hepatitis B (Bestellnummer: 140009)

Nr.45: Fettstoffwechselstörungen  
(Bestellnummer: 140011)

Nr.46: HIV und Depressionen (Bestellnummer: 140012)

Nr.47: Neurologische Erkrankungen  
(Bestellnummer: 140013)

Nr.48: Lipodystrophie (Bestellnummer: 140014)

Nr.49: Medikamentenstudien (Bestellnummer: 140015)

Nr.50: Laborwerte (Bestellnummer: 140016)

Nr. 51: HIV und Hepatitis C (Bestellnummer: 140017)

Nr. 52: HIV und Niere (Bestellnummer: 140018)

Alle MED-INFO-Broschüren sind auf der  
neuen Homepage:

**www.HIV-MED-INFO.de**

einzusehen und als PDF-Datei runterzuladen.

Das MED-INFO dient der persönlichen Information und ersetzt nicht das Gespräch mit einem Arzt des Vertrauens. Geschützte Warennamen, Warenzeichen sind aus 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. Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Alle Angaben in dieser Ausgabe entsprechen dem Wissensstand bei Fertigstellung des Heftes.