

MED-INFO

Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

HIV-Therapie

Update 2010

**Sonderausgabe
zur 12. Europäischen
AIDS-Konferenz,
11.–14. November 2009,
Köln, Deutschland**

Seit 1996 auf der Retroviruskonferenz in Vancouver die Ergebnisse der ersten Studien mit Dreifachkombinationstherapien gegen HIV vorgestellt wurden, ist viel geschehen. Mit dieser Sonderausgabe der MED-INFO Broschüre soll versucht werden, den aktuellen Stand der HIV-Therapie zu skizzieren.

Ausgangspunkt ist die 12. Europäische AIDS-Konferenz, die vom 11. bis 14. November 2009 in Köln stattfand. Die Europäische AIDS-Konferenz ist mit über 4.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus der ganzen Welt die größte und bedeutendste medizinisch-wissenschaftliche Fachkonferenz im europäischen Raum.

 Deutsche
AIDS-Hilfe



Operation gelungen – Patient lebt. Aber ...

Die ursprünglichen Dreifachkombinationen waren kurzfristig überaus erfolgreich, wenn es darum ging das Leben HIV-Infizierter zu retten. Das große Sterben, das Mitte der 80er Jahre unter den HIV-Positiven begonnen hatte, begann abzuebben. Aber diese Erfolge hatten ihren Preis. Die Patienten mussten viele Pillen schlucken, das vorherrschende Einnahmeschema war dreimal täglich und es galt strikte Vorschriften hinsichtlich der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme einzuhalten.

Dennoch führte die Euphorie über die fast schon märchenhaften Therapieerfolge dazu, dass die antiretrovirale Therapie (ART, manchmal auch als „hochaktive antiretrovirale Therapie“ = HAART bezeichnet) vermehrt auch bei Patienten in früheren Stadien der HIV-Infektion (das heißt bei höherer Helferzellzahlen) eingesetzt wurde. Dies geschah auch, weil man damals noch hoffte, nach einigen Jahren Therapie alle Viren aus dem Körper vertreiben zu können – diese Vorstellung erwies sich leider als zu optimistisch.

Patienten in der Frühphase der Infektion litten nicht an Aids und empfanden die Pillen oftmals nicht als Hilfe sondern als Belastung: Schon kurz nach Therapiebeginn traten unangenehme Nebenwirkungen auf. Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Taubheitsgefühle und Nervenschmerzen an Armen und Beinen waren nur einige davon.

Dann kamen erste Berichte über Veränderungen des Körpers: Unterhautfettgewebe an Armen, Beinen, am Po und im Gesicht verschwand, während sich unerwünschtes Fett im Bauchraum und oft auch im Nacken ansammelte. Für diese Fettverteilungsmuster bürgerten sich die Begriffe „Lipoatrophie“ (für den Fettschwund), „Lipohypertrophie“ (für die Fettansammlung) bzw. „Lipodystrophie“ (für das Gesamtphänomen) ein. Außerdem bemerkten die Ärzte bei ihren Patienten zunehmend Stoffwechsellentgleisungen: Egal ob Zucker- oder Fettstoffwechsel, Leber- oder Nierenfunktion, aus allen Bereichen der Medizin kamen erste Warnzeichen.

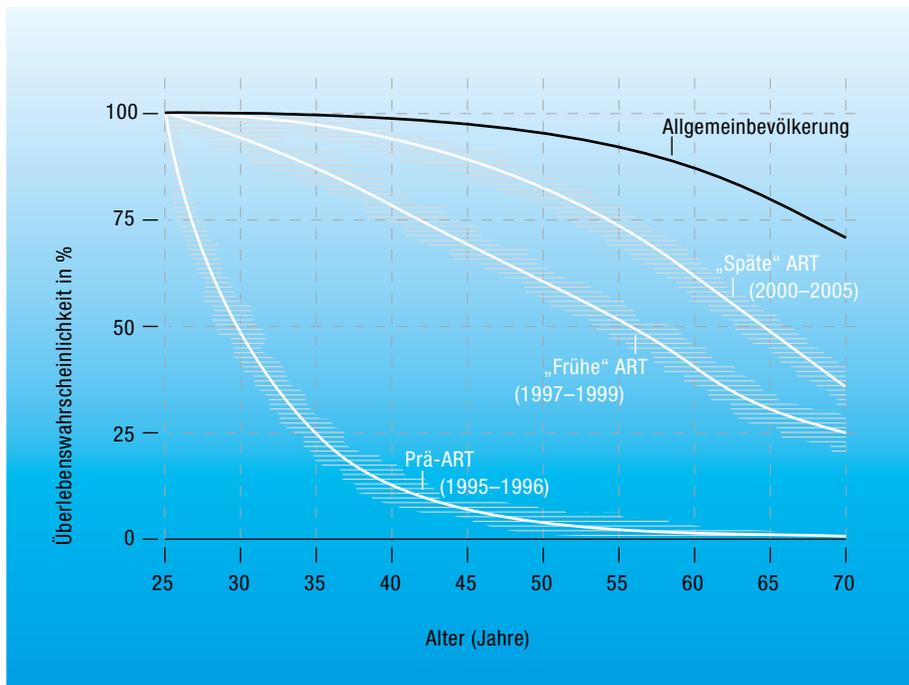
Auf der Suche nach den Schuldigen wurde man recht bald fündig: Einige der älteren Substanzen aus der Klasse der Nukleosidanaloga zeigten einen deutlichen Zusammenhang mit dem Auftreten einiger der beschriebenen Nebenwirkungen. Als erstes verschwand ddC (Hivid®) vom Markt und eine geplante Neuformulierung von Stavudin (Zerit XR®) wurde gar nicht erst eingeführt. Die Nukleosidanaloga Stavudin (Zerit®) und Didanosin (Videx®) werden heute kaum mehr eingesetzt und auch das nebenwirkungsträchtige Zidovudin (Retrovir®, sowie in Combivir® und Trizivir® enthalten) kommt nur noch bei wenigen Patienten zum Einsatz. Allerdings gilt dies nur für Länder mit einem hochentwickelten Gesundheitswesen. Wo immer der Preis im Vordergrund steht, werden diese problembeladenen Medikamente nach wie vor eingesetzt.

Turbolader mit Haken

Bei den Proteasehemmern, dem zweiten Standbein der frühen Kombinationstherapie, brachte die Wirkverstärkung („Boosting“ oder neudeutsch „Boosterung“) durch niedrig dosiertes Ritonavir (Norvir®) einen Quantensprung bezüglich der Wirksamkeit. Ritonavir blockiert den Abbau anderer Proteasehemmer in der Leber und erhöht damit deren Wirkstoffspiegel und Verweildauer im Körper beträchtlich. Damit erreichten die Proteasehemmer eine zuvor nicht gekannte Wirksamkeit und erwiesen sich als deutlich robuster gegen eine Resistenzentwicklung von HIV als alle anderen Medikamentenklassen.

Doch das Boosten verstärkte bei vielen Patienten noch etwas anderes: eine Fettstoffwechselstörung.

Erhöhte Blutfettwerte wurden für behandelte HIV-Patienten fortan die Regel.



Überleben ab 25 Jahre, nach Lohse, 2007

Graphik 1: Überleben ab einem Alter von 25 Jahren mit HIV im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Geringe Überlebenschancen von HIV-Patienten in der Ära vor Einführung der ART („Prä-ART“). Deutlich bessere Überlebenschancen nach Einführung der ART („Frühe ART“). In Zeiten der späten ART („späte ART“) gleicht sich die Überlebenschancen für Menschen mit HIV (ohne Koerkrankungen wie z.B. Hepatitis) zunehmend dem Überleben der Allgemeinbevölkerung an.

Als Alternative wurde die Behandlung mit nicht-nukleosidischen Hemmstoffen der Reversen Transkriptase (kurz NNRTI) etabliert. In Vergleichsstudien erwiesen sich Nevirapin (Viramune®) und Efavirenz (Sustiva®) – jeweils in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga – den entsprechenden Kombinationen mit geboosteten Proteasehemmern als ebenbürtig oder sogar überlegen.

Aber auch hier kamen neue Nebenwirkungen auf die Patienten zu: Hautausschläge und Leberwerterhöhungen bei Nevirapin, zentralnervöse Beeinträchtigungen wie Desorientiertheit, lebhaftere Träume und teilweise Depressionen bei Efavirenz.

Licht...

Erkrankung nur wenig hinausgezögert werden konnte, geht man heute von einer Lebenserwartung der HIV-Patienten aus, die im Wesentlichen der Lebenserwartung anderer chronisch Kranker (zum Beispiel Diabetiker) entspricht.

Doch die Erfolge der Therapie waren eindrucksvoll: Während in der Ära vor der „hochaktiven antiretroviralen Therapie“ der Fortschritt der

... und Schatten

diejenigen, die in den späten 80er und frühen 90er Jahren mit einer nicht optimalen Therapie behandelt worden waren und deren Viren zahlreiche Resistenzmutationen angehäuft hatten. Bei diesen Patienten war das Therapieziel nicht mehr, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken, sondern es ging nur noch darum, die virologische Verschlechterung und letztlich die Progression zum Vollbild Aids zu verlangsamen.

Von dieser dramatischen Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten konnte aber ein Teil der Patienten nicht profitieren. Nämlich

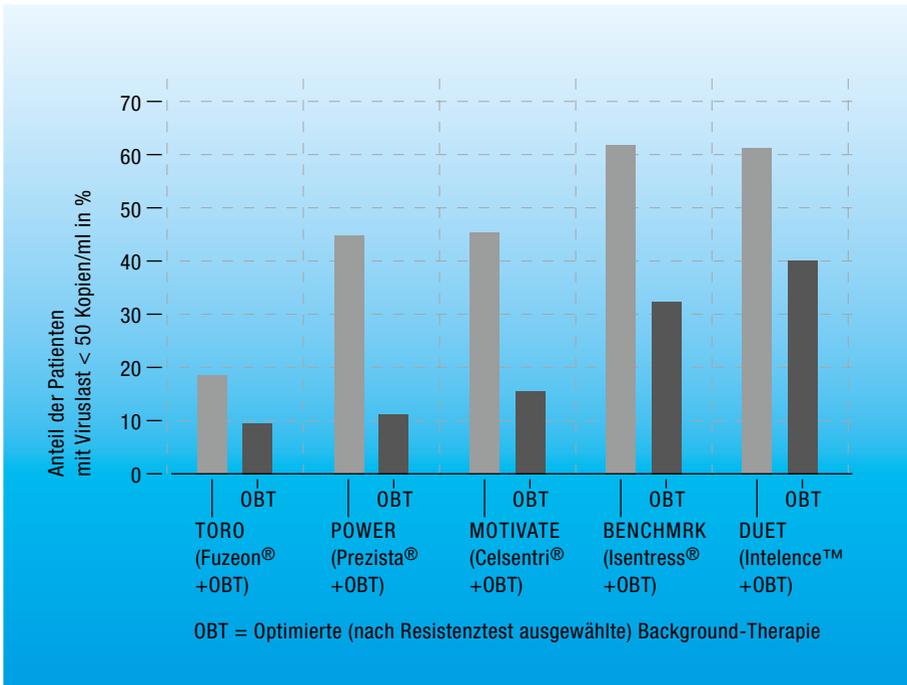
Ein Paradigmenwechsel

Mit dem Fusionshemmer Enfuvirtide (Fuzeon®) wurde nicht nur ein neues therapeutisches Prinzip eingeführt, sondern auch beim Studiendesign wurde Neuland betreten. Hatte man neue Substanzen bisher gegen den „Goldstandard“ getestet, wurde nun für jeden Patienten ein nach Ergebnissen der Resistenztestung zusammengestellte, „Optimierte Background-Therapie“ (OBT) – entweder mit oder ohne neuer Substanz – eingesetzt.

Die Erfolge waren eindrucksvoll. Selbst bei vorbehandelten Patienten mit mehrfach resistenten Virusstämmen gelang es in vielen Fällen die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken.

Dann wurden Schlag auf Schlag neue Substanzgruppen entwickelt und auch verbesserte Vertreter der schon bekannten Medikamentenklassen bereicherten die Medizinschränke.

Grafik 2: In verschiedenen Studien (TORO, POWER, MOTIVATE, BENCHMRK, DUET) wird das neue Medikament kombiniert mit einer „Optimierten Background Therapie“ (OBT), die nach den Ergebnissen von Resistenztests zusammengestellt wird und verglichen mit der OBT ohne neues Medikament.



Therapieerfolg bei vorbehandelten Patienten, nach S. Schwarze

Bei nachfolgenden Studien mit weiteren neuen Substanzen konnten diese Ergebnisse bestätigt werden.

Das Therapieziel einer Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze (derzeit 20-50 Kopien/ml) gilt inzwischen für alle Patienten, egal ob vorbehandelt oder nicht.

Bei den neuentwickelten Substanzen ist der Fortschritt überdeutlich erkennbar. Mit jedem neuen Wirkstoff gab es auch in der Vergleichsgruppe mit der „Optimierten Background-Therapie“ mehr wirksame Substanzen, sodass der Anteil der Patienten, der eine Viruslast unter der Nachweisgrenze erreichte, von Studie zu Studie höher wurde. Wohlgermerkt: Diese Erfolge werden mit einer „Background-Therapie“ erzielt, gegen die bereits erhebliche Resistenzen vorhanden sind, plus einer neuen Substanz (beziehungsweise zwei in der DUET-Studie). Ist man in der glücklichen Lage drei neue Substanzen einsetzen zu können, steigt der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze auf bis zu 90 Prozent (in der hier nicht abgebildeten TRIO Studie).

Keine Rose ohne Dornen

So beeindruckend die Erfolge der ART in den letzten Jahren waren, auch bei den neueren Substanzen plagen uns immer wieder Probleme mit Nebenwirkungen. So ist

bis heute nicht wirklich klar, was bei der Lipodystrophie eigentlich passiert. Es gibt viele Einzelbefunde zu Adipozyten (Fettzellen), Zytokinen (körpereigene Botenstoffe, spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem), Genexpression und so weiter – aber der wirklich klare Blick auf das große Ganze fehlt. Und solange die Ursachen nicht geklärt sind, kann auch keine ursächliche Therapie entwickelt werden. Durch den weitgehenden Verzicht auf Stavudin (Zerit®) konnte wenigstens das Auftreten der Lipoatrophie (des Fettverlusts) deutlich reduziert werden. Andere Nukleosidanaloga wie Didanosin oder Zidovudin können zwar auch eine Lipoatrophie verursachen, aber nicht so ausgeprägt wie Stavudin.

Doch mittlerweile tauchen neue Schwierigkeiten auf: Einer englischen Untersuchung zufolge haben 91 Prozent der Untersuchten zu niedrige Vitamin D-Spiegel: 74 Prozent haben einen Mangel und 35 Prozent sogar einen schweren Mangel an diesem wichtigen Vitamin, das nach neueren Erkenntnissen nicht nur für den Knochenaufbau erforderlich ist, sondern auch zahlreiche weitere Funktionen, unter anderem im Immunsystem hat. Mehrere Berichte legen nun den Verdacht nahe, dass Efavirenz (Sustiva® und in Atripla® enthalten) den Vitamin D-Spiegel weiter senken kann.

Nun enthält die Kombination aber oft auch noch Tenofovir (in Viread® und Truvada® und Atripla® enthalten), das ebenfalls im Verdacht steht die Knochen zu schwächen. Hier gilt es, zunächst ein Bewusstsein für das Problem zu schaffen. Ärzte sollten bei ihren Patienten Vitamin D-Spiegel messen und gegebenenfalls Vitamin D verordnen. Langfristig sollte in Studien überprüft werden, ob es unter den genannten Substanzen häufiger zu Knochenbrüchen kommt.

Tenofovir steht außerdem seit längerem im Verdacht, in Einzelfällen Nierenprobleme zu verursachen. Gerade in Langzeitstudien wurden von der Norm abweichende Nierenwerte gemessen. Nun kann aber auch die HIV-Infektion selbst Nierenschäden hervorrufen, sodass hier noch weitere Forschung nötig ist, um den (oder die) Schuldigen zu ermitteln. Doch schon heute können Ärzte etwas tun, um die Nierenfunktion ihrer Patienten langfristig zu erhalten. Dazu gehören nicht nur die Bestimmung des Serumkreatinins und die Errechnung der „glomerulären Filtrationsrate“ als Maß für die Filterleistung der Niere, sondern auch ein Mikroalbuminurie-Test (sucht nach geringen Mengen des Eiweißes Albumin im Urin, der normale Albuminurie-Teststreifen ist nicht empfindlich genug) und die Suche nach Blut (Hämaturie) bzw. kleinsten Blutmengen (Mikrohämaturie-Test) im Urin. Bei abnormen Befunden sollte an einen Nephrologen, der auch mit HIV vertraut ist, überwiesen werden.

Immunbasierte Intervention mit Interleukin-2

Seit langer Zeit werden Behandlungsmöglichkeiten, die direkt auf das Immunsystem abzielen, als Alternative beziehungsweise Ergänzung zur ART erwogen. Besonderes Interesse galt dabei dem T-Zell-Wachstumsfaktor Interleukin-2 (IL-2). Dieser führt in Zellkulturen, aber auch im menschlichen Körper dazu, dass T-Helfer-Zellen vermehrt gebildet werden und dass bereits vorhandene Zellen länger leben, weil sie auf Apoptose-Signale (eine Art Selbstmordbefehl), weniger stark reagieren. Es war jedoch lange unklar, ob diese IL-2-induzierten Helferzellen auch einen klinischen Nutzen bringen, oder ob es sich hierbei nur um Laborwertkosmetik handelt. Dieser Frage gingen die beiden großen Studien ESPRIT und SILCAAT nach, in denen der Einsatz von IL-2 zusammen mit einer ART im Vergleich zur ART alleine bei Patienten mit unterschiedlichen Helferzellzahlen untersucht wurde.

Das Ergebnis war eindeutig:

Interleukin-2 in Kombination mit der ART erhöhte in beiden Studien (ESPRIT und SILCAAT) zwar die CD4-Zellzahl im Vergleich zur ART alleine, leider zeigte sich aber kein ausreichend großer Nutzen. Der geringe Effekt, der in den beiden Studien sichtbar wurde, war statistisch nicht signifikant. Die Gründe dafür werden noch diskutiert. Denkbar wäre, dass die durch IL-2 gebildeten CD4-Zellen in ihrer Funktion den natürlichen CD4-Zellen nicht ebenbürtig sind. Bedenkt man zudem die teilweise massiven Nebenwirkungen und Langzeitfolgen einer IL-2 Behandlung, wird das Konzept einer Immunmodulation mit IL-2 nach diesen Studienergebnissen nicht weiter verfolgt werden.

Dennoch waren die beiden Studien ein Paradebeispiel für Forschungsfragen, die nur durch große (das heißt weltweite) klinische Studien beantwortet werden können.

Neue Erkenntnisse zur frühen HIV-Infektion

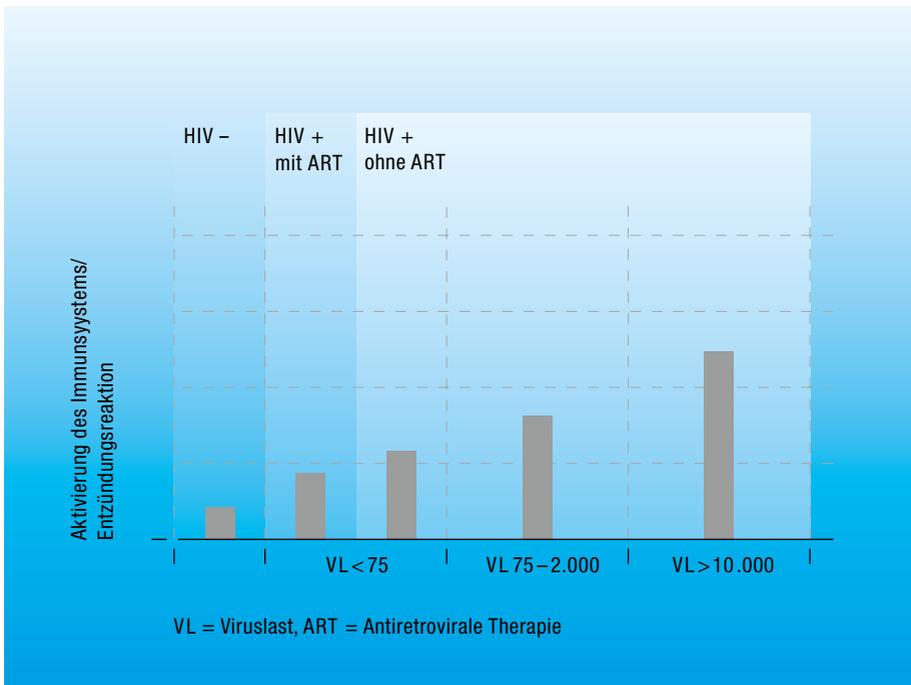
In den letzten Jahren häufen sich Belege für eine starke Schädigung von Immunzellen der Schleimhäute (Mucosa-associated lymphatic tissue, MALT) und speziell der Darmschleimhaut (gut-associated lymphatic tissue, GALT) im Verlauf der HIV-Infektion. Einige Befunde sprechen dafür, dass durch eine HIV-bedingte (Zer-)Störung des Darmimmunsystems vermehrt Darmbakterien beziehungsweise deren Bestandteile, z.B. Lipopolysaccharide (LPS), ins Blut gelangen und hier eine massive Immunaktivierung und eine körperweite Entzündungsreaktion hervorrufen beziehungsweise verstärken. Diese Immunaktivierung führt zum einen dazu, dass quasi Öl ins Feuer gegossen wird, weil sich HIV in aktivierten Immunzellen besonders gut vermehren kann. Zum anderen sind Entzündungsreaktionen an einer Fülle von Erkrankungen beteiligt, die mit fortschreitendem Alter gehäuft auftreten und die man aber auch bei HIV-Positiven häufiger (und früher als zu erwarten) beobachtet. Hierzu gehören zum

Seit langer Zeit werden Behandlungsmöglichkeiten, die direkt auf das Immunsystem abzielen, als Alternative beziehungsweise Ergänzung zur ART erwogen. Besonderes Interesse galt dabei dem T-Zell-Wachstumsfaktor Interleukin-2 (IL-2). Dieser

In den letzten Jahren häufen sich Belege für eine starke Schädigung von Immunzellen der Schleimhäute (Mucosa-associated lymphatic tissue, MALT) und speziell der Darmschleimhaut (gut-associated lymphatic tissue, GALT) im Verlauf der HIV-Infektion. Einige Befunde

Beispiel Herz-Kreislaufkrankungen (z.B. Herzinfarkte, Schlaganfälle), Nierenschädigungen und Knochenveränderungen.

Immer mehr wird klar, dass es bei der HIV-Infektion keine jahrelange Ruhephase (sog. Latenzphase) gibt, in der das Virus mehr oder weniger ruht, sondern dass die Krankheit in allen Phasen hochdynamisch abläuft und durch die Entzündungsreaktion von Anfang an Prozesse ablaufen, die viele Körperfunktionen ungünstig beeinflussen. Dies betrifft auch Menschen, deren Immunsystem es schafft, das Virus weitgehend in Schach zu halten. Bei diesen „Elite-Controllern“ ist zwar die Viruslast niedrig, aber die Entzündungsreaktion ist dennoch vorhanden. Es ist deshalb zu vermuten, dass auch diese Patienten langfristig nicht ohne HIV-Therapie auskommen werden. Alle diese Erkenntnisse tragen dazu bei, dass heute wieder ein früherer Behandlungsbeginn diskutiert wird.



nach Hunt, 2008

Grafik 3: Am stärksten ist die Immunaktivierung (gemessen anhand aktivierter CD4- und CD8-T-Zellen) bei HIV-Positiven ohne ART mit hoher Viruslast (rechts). Je niedriger die Viruslast ist, desto geringer die Immunaktivierung. Aber auch bei optimal behandelten HIV-Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze geht die Immunaktivierung nicht auf das Niveau von nicht Infizierten zurück.

It's the inflammation, stupid!

Es liegt an der Entzündung (inflammation) – lange Jahre hatte man daran kaum gedacht. Aber die Immunaktivierung und eine körperweite, massive Entzündungsreaktion haben langfristig erhebliche Auswirkungen.

In Studien konnte gezeigt werden, dass HIV-Infizierte mit zunehmender Viruslast eine immer stärkere Aktivierung des Immunsystems und damit eine immer heftigere Entzündungsreaktion aufweisen.

Mittlerweile macht man diese Überaktivierung des Immunsystems und die damit einhergehende Entzündungsreaktion für viele Langzeitfolgen der HIV-Infektion verantwortlich. Kurz zusammengefasst lassen sich diese Phänomene als beschleunigter Alterungsprozess beschreiben. Auch der natürliche Alterungsprozess hat vielfach eine entzündliche Komponente, sodass man damit rechnen muss, dass die jeweiligen Krankheitsbilder bei HIV-Infizierten im Durchschnitt früher auftreten werden als in der Allgemeinbevölkerung. Vermutlich ist diese beschleunigte Alterung umso ausgeprägter, je länger die Betroffenen einer hohen Viruslast ausgesetzt waren.

Derzeit wird dieser Aspekt der HIV-Infektion intensiv beforscht. Da die Patienten gleichzeitig immer älter werden, wartet hier eine große Herausforderung für die nächsten Jahre auf uns.

Zurück auf START

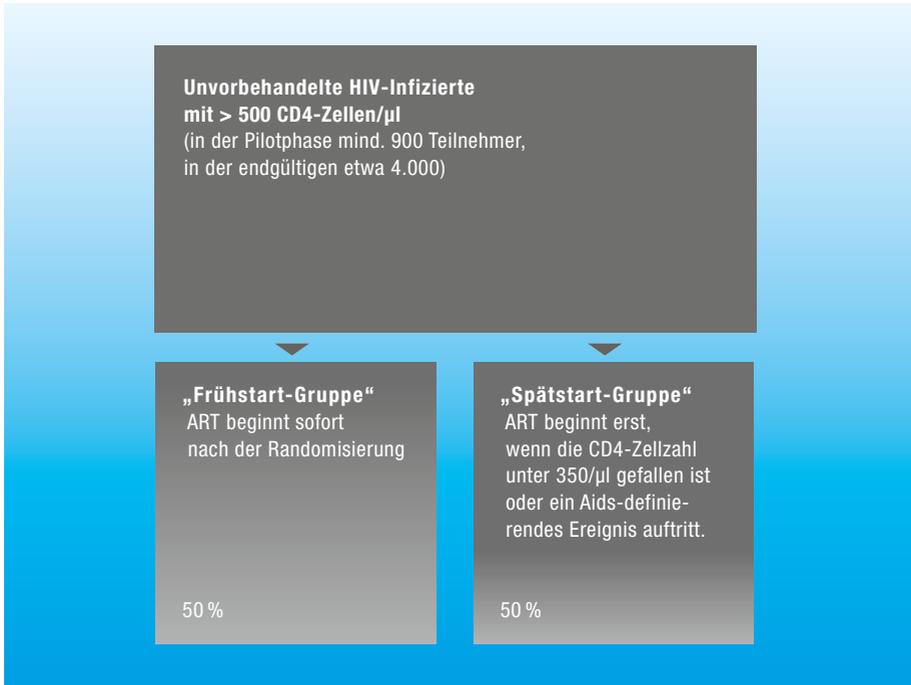
Bis heute ist der optimale Zeitpunkt für den Beginn der HIV-Therapie bei HIV-Patienten ohne Symptome nicht geklärt (bei HIV-Pati-

enten mit Symptomen oder sogar Aids-definierenden Erkrankungen ist unbestritten, dass man unverzüglich mit der Behandlung beginnen sollte).

Auch wenn man aus theoretischen Überlegungen davon ausgehen würde, dass ein Therapiestart unmittelbar nach der Diagnose aus virologischen und immunologischen Gründen sinnvoll wäre, stehen diesem Konzept die Langzeitnebenwirkungen einer vermutlich lebenslang einzunehmenden Therapie entgegen. Es gilt also, bei HIV-Positiven ohne Symptome Nutzen und Risiko abzuwägen, möglichst im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie. Auf Initiative des US-amerikanischen National Institute of Health (NIH) wurde deshalb die START-Studie konzipiert, in der ein Behandlungsbeginn nach aktuellen Leitlinien (CD4-Zellzahl < 350 Zellen/Mikroliter) mit einer Frühtherapie bei höheren Helferzellzahlen verglichen wird. Die Studie wird voraussichtlich fünf Jahre laufen und ihr Ausgang wird die Gestaltung der Therapieleitlinien in Zukunft maßgeblich beeinflussen.

Allerdings ist absehbar, dass sich die Rekrutierung dieser Studie schwierig gestalten wird. Die Vorstellung, auf Grund eines Zufallsentscheids sofort oder erst bei Absinken der CD4-Zellzahl unter einen vordefinierten Wert mit einer Behandlung zu beginnen, ist für viele HIV-Positive

Grafik 4: Die Hälfte der in der Studie eingeschlossenen Patienten wird per Losverfahren (Randomisierung) der Frühstart-Gruppe zugeteilt, die andere Hälfte beginnt die Therapie später.



START-Studie

schwer zu ertragen. Hier dürfte auf Ärzte und Beratungsstellen zusätzliche Arbeit zukommen.

Neue Therapie- strategien

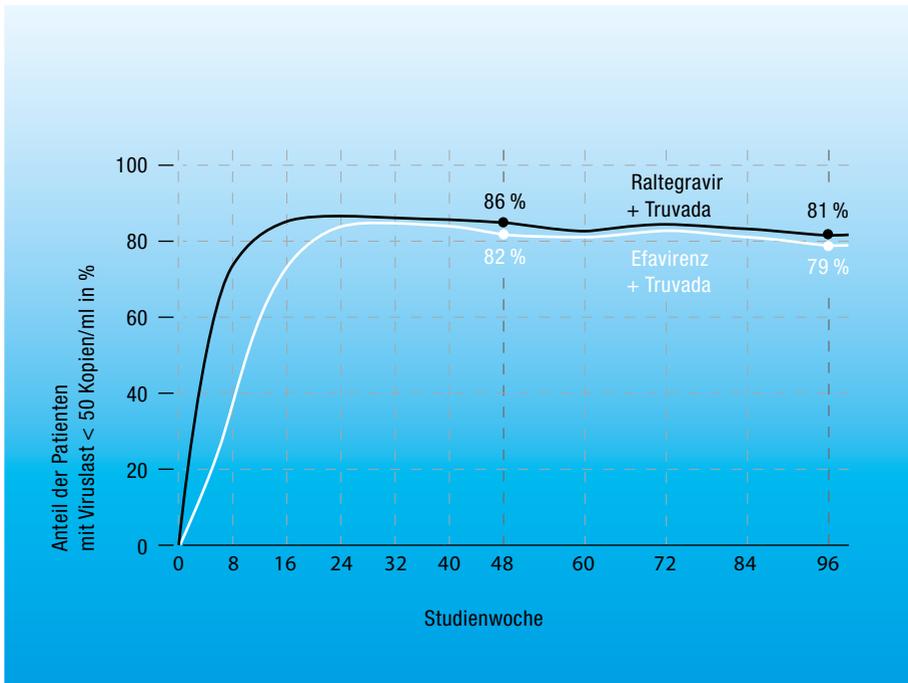
Die heutige Standardtherapie ist historisch gewachsen. Zunächst behandelte man mit einem Nukleosidanalogen (NRTI), dann mit einer Kombination aus zwei Nukleosidanaloga.

Doch erst die Kombination aus zwei Nukleosidanaloga plus einem Proteasehemmer läutete die Ära der „hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie“ ein. Dieses Prinzip, zwei „Nukes“ (Nukleosidanaloga, kurz NRTI) plus X, gilt bis heute mehr oder weniger unverändert. Der Grund dafür ist die hohe genetische Variabilität (also Veränderlichkeit) von HIV, die es dem Virus ermöglicht bei unzureichender Unterdrückung der Vermehrung sehr schnell Resistenzmutationen zu selektieren, also resistent zu werden, sodass die Behandlung unwirksam wird. Doch die modernen Substanzen sind deutlich wirksamer als ältere, sodass heute durchaus Therapien mit nur zwei Medikamenten oder sogar nur mit einem einzigen Medikament, so genannte

Monotherapien, denkbar sind. Eine mögliche Therapiestrategie ist, dass man die Viruslast zunächst mit einer Kombination von drei Substanzen unter die Nachweisgrenze senkt („Induktionsphase“) und dann mit einer vereinfachten (und hoffentlich nebenwirkungsärmeren) Zweifachkombination oder sogar Monotherapie die Viruslast langfristig unter der Nachweisgrenze hält („Erhaltungsphase“). Erste Studienergebnisse mit geboosteten Proteasehemmern als Erhaltungstherapie sind ermutigend und haben sogar schon Eingang in die Therapieleitlinien gefunden, zumindest als alternatives Therapiekonzept (siehe weiter unten). Dennoch besteht an dieser Stelle noch Bedarf an weiteren Studien, bevor solche Konzepte breit propagiert werden können.

Neue Substanzklassen ebnen den Weg für bislang undenkmbare Kombinationen. So werden derzeit Kombinationen aus Proteasehemmer und Integrasehemmer, CCR5-Blocker und Integrasehemmer sowie Kombinationen mit Vertretern aus allen Wirkstoffgruppen in klinischen Studien untersucht.

Die Zukunft der Therapie wird also deutlich vielfältiger und der Beratungsbedarf der Patienten wird größer werden.



STARTMRK: Therapieerfolg

Graphik 5: Wirksamkeit des neuen Integraseinhibitors Raltegravir (in Kombination mit Truvada) im Vergleich zu Efavirenz (in Kombination mit Truvada). Nach 96 Studienwochen (also fast 2 Jahren) ist die Viruslast bei ca. 80 Prozent der Patienten noch unter der Nachweisgrenze. Bei Raltegravir ist nach Therapiebeginn eine rasche Senkung der Viruslast zu beobachten.

Der Anfang ist die Hälfte vom Ganzen

mit zwei Nukleosidanaloga – für die Behandlung zuvor unbehandelter („naiver“) Patienten zugelassen. In den USA ist auch der CCR5-Rezeptorblocker Maraviroc (in den USA: Selzentry™, in der EU: Celsentri®) für die Erstbehandlung zugelassen. Vermutlich ist es nur eine Frage der Zeit bis eine vergleichbare Zulassung auch in den Ländern der EU erteilt wird.

Von diesen neuen Optionen erhofft man sich eine bessere Verträglichkeit bei gleichzeitig besserer Wirksamkeit. Langzeitdaten und Erfahrungen hinsichtlich möglicher Langzeitnebenwirkungen fehlen aber bei allen diesen Substanzen noch.

Auch für den Therapieeinstieg, die „First-Line“, werden neue Kombinationen erprobt. So wurde der Proteasehemmer Darunavir (Prezista®) und der Integrasehemmer Raltegravir (Isentress®) – jeweils in Kombination

Neue Europäische Leitlinien

die Empfehlungen für den Beginn einer HIV-Therapie noch im Kopf behalten, empfiehlt es sich in Zukunft, das kleine Büchlein der EACS oder wenigstens die unten stehende Tabelle griffbereit zu haben. Die Regeln wurden vielfältiger und es werden nun viel mehr Randbedingungen berücksichtigt.

Hier einige wichtige Punkte (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) – bei symptomatischer Infektion gilt:

- Wenn ein HIV-infizierter Patient Symptome der Infektion aufweist, wird eine Behandlung empfohlen; bei opportunistischen Erkrankungen „so bald wie möglich“. Diese Regel galt bereits in der alten Leitlinie.

Die „European Aids Clinical Society“ (EACS) veröffentlichte im Rahmen ihres Kongresses im November 2009 in Köln die neuen Europäischen Therapiel Leitlinien. Konnte man bisher

Wenn keine Symptome oder Aids-definierende Erkrankungen vorliegen, ist die Entscheidung zur Therapie komplexer geworden (s. auch Tabelle):

- Bei weniger als 200 CD4-Zellen/Mikroliter wird eine unverzügliche Behandlung empfohlen.
- Bei 201 bis 350 CD4-Zellen/Mikroliter wird die Behandlung empfohlen.
- Im Bereich von 350 bis 500 CD4-Zellen/Mikroliter wird die Behandlung empfohlen, wenn weitere Infektionen oder zusätzliche Erkrankungen (Hepatitis C, behandlungsbedürftige Hepatitis B, Nierenerkrankung oder andere Organerkrankung, hohes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebserkrankung) oder besondere Umstände vorliegen (Schwangerschaft, Viruslast größer als 100.000 Kopien/ml und/oder Helferzellzahl-Abfall mehr als 50-100/Mikroliter pro Jahr, Alter über 50 Jahre).

- Bei CD4-Zellzahlen über 500/Mikroliter lautet die generelle Empfehlung abzuwarten. Es kann jedoch eine Behandlung angeboten werden, wenn zwei oder mehrere der oben aufgeführten Begleiterkrankungen oder Bedingungen vorliegen.
- Unabhängig von CD4-Zellzahl oder Viruslast kann die Therapie im einzelnen Fall angeboten werden, insbesondere wenn der Patient dies wünscht und für eine Behandlung bereit ist.

Der letzte Punkt ist besonders wichtig um zu verhindern, dass sich Leistungsträger gegen eine Bezahlung der Therapie sperren, weil vielleicht irgendein Laborwert noch nicht den vorgegebenen Schwellenwert erreicht hat.

Es fällt auf, dass die Leitlinien nun verstärkt auf Begleiterscheinungen (seien sie nun durch das Alter, durch HIV oder durch die Therapie hervorgerufen) eingehen: Das Management von Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck, Knochenerkrankungen, Depressionen und neurokognitiven Beeinträchtigungen (z.B. Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit) findet Berücksichtigung. Teilweise geht die Darstellung derart in die Tiefe, dass der Raum der gedruckten Broschüre nicht ausreicht und auf das Internetangebot der EACS verwiesen wird (<http://www.europeanidsclinicalociety.org/Guidelines2009/index.htm>).

Auch auf Hepatitis- und Tuberkulose-Koinfektionen wird eingegangen – HIV-Spezialisten werden sich aber in Zukunft nicht nur mit infektiologischen (übertragbare Erkrankungen), sondern eben auch vermehrt mit internistischen (Innere Medizin), geriatrischen (Altersmedizin) und psychischen Problemfeldern auseinandersetzen müssen.

Auch bei den möglichen Erst-Kombinationen hat sich einiges getan. Zwar werden immer noch die Kombinationen aus zwei Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und einem Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder geboostetem Proteasehemmer empfohlen, doch als Alternative steht inzwischen die Kombination aus zwei NRTI und einem Integrasehemmer zur Verfügung.

Die neuen Europäischen Leitlinien gehen noch auf viele weitere interessante Aspekte ein, daher wird empfohlen, diese im Original (leider nur in Englisch) zu lesen.

Ein Punkt sei jedoch herausgegriffen: Bei der Umstellung von Patienten mit erfolgreich unterdrückter Viruslast (das heißt Viruslast < 50 Kopien/ml) wird als „mögliche Option“ (im Original: „might represent an option“) für Patienten mit Unverträglichkeit für NRTI oder zur Therapievereinfachung die Behandlung mit den geboosteten Proteasehemmern Darunavir/r (Prezista®+Norvir®) beziehungsweise Lopinavir/r (Kaletra®) genannt. Diese Option gilt zwar nur für Patienten ohne vorheriges Therapieversagen unter einer Proteasehemmer-haltigen Therapie und mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml seit mindestens sechs Monaten. Dennoch überrascht es, dass eine Behandlungsmöglichkeit, die erst in wenigen klinischen Studien erforscht ist und für die es weltweit keine Zulassung gibt, vergleichsweise rasch in die Leitlinien aufgenommen wurde.

Therapiebeginn bei unvorbehandelten HIV-Infizierten ohne Symptome	Bedingungen CD4-Zellen je Mikroliter	+ zusätzliche Infektionen, Erkrankungen oder besondere Umstände
unverzögliche Behandlung empfohlen	< 200	
Behandlung empfohlen	201 – 350	
Behandlung empfohlen	350 – 500	<ul style="list-style-type: none"> · Hepatitis C-Koinfektion, · behandlungsbedürftige Hepatitis B-Koinfektion, · HIV-assoziierte Nierenerkrankung, · andere HIV-assoziierte Organerkrankungen,
Behandlung sollte erwogen werden		<ul style="list-style-type: none"> · Viruslast > 100.000 Kopien/ml, · CD 4-Abfall > 50 – 100/Mikroliter pro Jahr, · Alter > 50 Jahre, · Schwangerschaft, · hohem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, · Krebserkrankungen
Behandlung sollte im allgemeinen noch nicht begonnen werden, jedoch häufigere Kontrollen bei Viruslast > 100.000 Kopien/ml	> 500	
Behandlung kann angeboten werden		<ul style="list-style-type: none"> · bei mehr als einer der oben genannten Erkrankungen
Behandlung kann im Einzelfall angeboten werden		<ul style="list-style-type: none"> · Der Patient wünscht eine Behandlung und ist bereit für die Therapie.

Erstkombinationen für den Therapiebeginn

bei unvorbehandelten HIV-Infizierten

	empfohlen	alternativ
jeweils eine Substanz A		
A	NNRTI: · EFV (Sustiva®) · NVP (Viramune®) geboosterter PI/r: · ATV/r (Reyataz®) · DRV/r (Prezista®) · LPV/r (Kaletra®) · SQV/r (Invirase®) b. i. d.	· SQV/r (Invirase®) q. d. · FPV/r (Telzir®) · RAL (Isentress®)
+ eine Kombination B		
B	· TDF/FTC (Truvada®) · ABC/3TC (Kivexa®)	· ZDV/3TC (Combivir®) · ddl (Videx®) + 3TC (Epivir®) · ddl (Videx®) + FTC (Emtriva®)

/r zum Boosten muss zusätzlich niedrig dosiertes Ritonavir (Norvir®) gegeben werden, außer bei Kaletra®, das bereits Ritonavir enthält.

b. i. d. 2× tägliche Gabe

q. d. einmal tägliche Gabe

„Convenience“ – das neue Modewort

Selbstverständlich stellt die über viele Jahre hinweg notwendige Adhärenz (Therapietreue) große Ansprüche an die Patienten. Deshalb gab es schon sehr früh Versuche die Therapie

zu vereinfachen. Oft steckt aber auch Marketing der Firmen dahinter, um die Kombinationspartner (meist aus dem eigenen Haus) festzulegen. Tatsache ist, dass die am häufigsten verordneten HIV-Medikamente heute Kombinationspräparate sind. Derzeit stehen zur Verfügung:

- Atripla® (Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabin)
- Combivir® (Zidovudin + Lamivudin)
- Kaletra® (Lopinavir + Ritonavir)
- Kivexa® (Abacavir + Lamivudin)
- Trizivir® (Zidovudin + Abacavir + Lamivudin)
- Truvada® (Tenofovir + Emtricitabin)

Doch dabei wird es nicht bleiben. Studien zu weiteren Kombinationspräparaten mit bis zu vier Substanzen laufen bereits. Dabei müssen solche Kombipillen für die Patienten nicht immer günstig sein. Wenn zum Beispiel wegen unvorteilhaftem Wirkstoffspiegel im Blut oder wegen Wechselwirkungen ein Kombinationspartner in der Dosis angepasst werden muss, ist dies mit Kombipräparaten nicht möglich.

Ähnliches gilt für den Trend zur Einmaldosierung. Auf den ersten Blick ist diese für den Patienten vorteilhaft. Wenn aber die betreffende Substanz (oder Substanzkombination) dann doch einmal vergessen wird, verlängert sich das Einnahmeintervall auf 48 Stunden und bei einigen Substanzen könnte dies langfristig die Resistenzgefahr erhöhen. Dies ist jedoch eine theoretische Überlegung. Daten, die diese Gefährdung belegen, gibt es derzeit nicht.

Dennoch sollten Behauptungen hinsichtlich „einfacher Einnahme“ und „verbesserter Adhärenz“ (Therapietreue) immer daraufhin geprüft werden, ob sie nicht eher den Marketinginteressen der Firmen als den Bedürfnissen der Patienten entsprechen.

Dazu ein letztes Beispiel: der Trend hin zu größeren Packungen (das heißt Zwei- oder Dreimonatspackungen). Vordergründig helfen diese den Patienten Rezeptgebühren zu sparen. Wird jedoch eine Therapieumstellung erforderlich, landet womöglich ein großer Teil der Medikamente im Müll. Der Hersteller hat aber seinen Umsatz schon gemacht.

Wirksamkeit in unterschiedlichen Körperkompartimenten

Spätestens seit dem EKAF-Statement im letzten Jahr wird wieder vermehrt darüber diskutiert, inwieweit es im Körper Kompartimente (abgegrenzte Räume) gibt, in denen sich HIV vermehren kann und in welche die Medikamente nicht ausreichend eindringen können.

Besonders interessant sind in dieser Hinsicht

zum einen der Genitaltrakt (Geschlechtsorgane), zum anderen das zentrale Nervensystem (kurz ZNS, bestehend aus Gehirn und Rückenmark). Die Erforschung der Viruslast und der Medikamentenwirksamkeit in den Genitalsekreten (Sperma und Vaginalsekret) sowie dem Flüssigkeitsfilm im Enddarm steckt immer noch in den Kinderschuhen, da in diesen Körperflüssigkeiten jede Menge Substanzen sind, die die Testverfahren behindern und die Ergebnisse verfälschen können.

	gut (1)	mittel (0,5)	schlecht (0)
NRTI	Abacavir Zidovudin	Emtricitabin Lamivudin Stavudin	Didanosin Tenofovir Zalcitabin
NNRTI	Delavirdin Nevirapin	Efavirenz	
Protease-inhibitor	Indinavir Indinavir/r Lopinavir/r	Amprenavir/r Atazanavir Atazanavir/r Darunavir/r	Amprenavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Fusionshemmer			Enfuvirtide

/r = geboostet mit Ritonavir

Nachweisbarkeit der Medikamente im Liquor (Gehirnwasser), nach Letendre, 2007

Tabelle: Abgeleitet aus den Daten von Wirkstoffspiegelbestimmungen in der Rückenmarkflüssigkeit und klinischen Daten wurde ein „ZNS Penetrations-Index“ entwickelt: Medikamente mit einem Wert von 1 gelangen vergleichsweise gut in das ZNS, bei 0,5 ist mit nur mäßiger Wirkung zu rechnen und Wirkstoffe mit dem Wert 0 gelangen nicht in wirksamen Konzentrationen in die Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit (Liquor).

Die Untersuchung der Verhältnisse im zentralen Nervensystem und besonders im Gehirn hat in diesem Jahr allerdings an Bedeutung gewonnen. Ein Grund dafür sind die Ergebnisse der CHARTER-Studie (CNS Antiretroviral Therapy Effects Research), in der gezeigt wurde, dass mehr als die Hälfte der untersuchten HIV-Patienten neuropsychologische Einschränkungen aufwies. Dabei stellt sich natürlich die Frage, ob nicht Patienten, die sich für eine solche Studie zur Verfügung stellen, dies vor allem deshalb tun, weil sie an sich Veränderungen feststellen.

Ein Teil der Forscher geht davon aus, dass diese neurokognitiven Störungen (z.B. Konzentrationsstörungen, Verlangsamung der Reaktionsfähigkeit) auf eine nicht vollständig unterdrückte Vermehrung des Virus im ZNS zurückzuführen ist. Dafür sprechen auch klinische Befunde, dass sich solche Beschwerden in vielen Fällen bessern, in denen gut ZNS-gängige Medikamente gegeben werden.

Das Problem ist, dass die Blut-Hirn-Schranke für viele Medikamente eine wirksame Barriere darstellt, während das Virus in infizierten Makrophagen (Zellen der Immunabwehr) sehr schnell den Weg in das ZNS findet.

Mit der Tabelle lässt sich die Wirksamkeit einer Kombination durch Addieren der Werte der einzelnen Wirkstoffe abschätzen: Je höher die Summe der ZNS-Penetrations-Index (also der Wert, der anzeigt, wie gut die Medikamente das zentrale Nervensystem erreichen bzw. „penetrieren“), desto seltener ist bei den Patienten in der Rückenmarksflüssigkeit HIV nachweisbar.

Für die neueren Substanzen Etravirine (Intelence®), Maraviroc (Celsentri®) und Raltegravir (Isentress®) gibt es erste Anhaltspunkte, dass sie im Liquor in wirksamen Konzentrationen vorliegen. Ein Penetrationsindex für diese Substanzen wurde aber noch nicht ermittelt.

Das Konzept des Penetrationsindex ist nicht unumstritten. Während ein Teil der Forscher die Bedeutung der Medikamente im ZNS betont, gehen andere Forscher davon aus, dass es vor allem darauf ankommt, die Viruslast im Blut unter die Nachweisgrenze zu senken. Denn bis heute ist nicht zweifelsfrei geklärt, ob sich HIV im Gehirn tatsächlich vermehren kann oder ob die Viren nur aus dem Blut eingeschleppt werden.

Neuer Test – bessere Wirksamkeit

Bei Maraviroc (Celsentri®), einer noch relativ neuen Substanz, muss vor dem Einsatz geprüft werden, welchen Korezeptor (der CD-4 Rezeptor ist der Hauptrezeptor, daneben braucht HIV mindestens einen der beiden

Begleit- bzw. Korezeptoren) der HIV-Stamm des Patienten benutzt. HIV kann nämlich den CCR5- oder CXCR4-Korezeptor zum Eindringen in die Zelle verwenden. Je nachdem spricht

man dann von „R5-tropen“ oder „X4-tropen“ Viren. Ein Einsatz von Maraviroc ist nur dann sinnvoll, wenn R5-trope Viren vorliegen.

In der MERIT-Studie war die Behandlung mit einer Maraviroc-haltigen Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Efavirenz-haltigen geprüft worden. Zuvor war der Tropismus (die Neigung von HIV, den einen oder anderen Korezeptor zu verwenden) mit dem so genannten Trofile-Test überprüft worden. Nach 48 Wochen lag bei 69 Prozent der Patienten in der Efavirenz-Gruppe die Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml im Vergleich zu nur 65 Prozent in der Maraviroc-Gruppe.

Inzwischen wurde der Trofile-Test verbessert (nun heißt er „Trofile ES“ für „Enhanced Sensitivity“) und Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Maraviroc geeignet sind, können mit größerer Wahrscheinlichkeit identifiziert werden.

Als man aufbewahrte Blutproben mit diesem neuen Test nochmals untersuchte und die Studienergebnisse anhand dieser Daten neu analysierte (das heißt die Patienten aus der Auswertung ausschloss, bei denen X4-trope Viren gefunden wurden), hatten 68 Prozent der Patienten eine Viruslast < 50 Kopien/ml. Damit entspricht die Wirksamkeit von Maraviroc der anderer gängiger Therapieformen. Aufgrund dieser Nachanalyse wurde Maraviroc in den USA Anfang 2010 für die Ersttherapie zugelassen.

Resistenz: ein zahnloses Schreckgespenst?

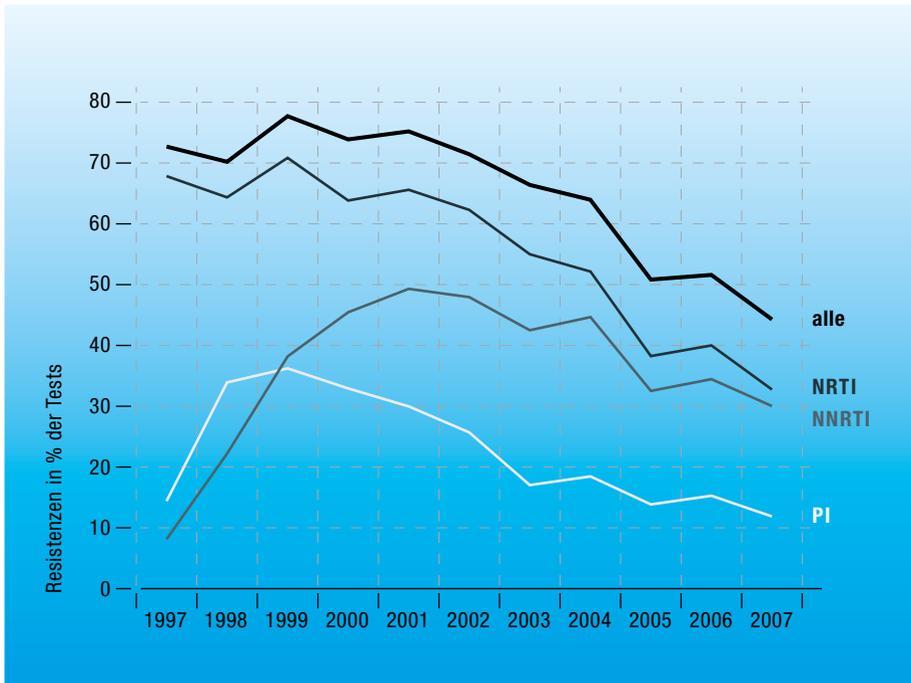
Hatte man vor einigen Jahren noch befürchtet, dass durch die zunehmende Zahl der Patienten, die eine HIV-Therapie erhalten, zwangsläufig auch die Zahl der Resistenzen ansteigen würde, so geben die Experten heute vorsichtig Entwarnung. Die Erfahrung der letz-

ten Jahre zeigt, dass sich die Resistenzen bei HIV-Infizierten auf niedrigem Niveau stabilisiert haben, beziehungsweise sogar ein Trend zur Abnahme zu erkennen ist.

Die Erklärung dafür ist nicht einfach. Verantwortlich hierfür könnte zum einen die deutlich verbesserte Wirksamkeit der Therapie sein. Immer weniger Patienten, die eine Therapie erhalten, haben eine messbare Viruslast und damit die Grundvoraussetzung für die Auslese resistenter Viren. Zum anderen haben resistente Viren oft eine verringerte „Fitness“ und können nicht so effektiv übertragen werden wie Wildtyp-Viren. Doch selbst wenn resistente Viren übertragen werden, ist die heutige Kombinationstherapie meist so wirksam, dass dies keine unmittelbare Auswirkung auf den anfänglichen Therapieerfolg hat. Erst bei hochgradigen Resistenzen und/oder Resistenzen gegen mehrere Medikamentenklassen ist mit einem Therapieversagen zu rechnen.

Man muss aber auch berücksichtigen, dass Resistenztests von der Ärzteschaft immer früher eingesetzt werden; oft schon bei beginnendem Therapieversagen, bei dem sich noch keine (oder nur wenige) messbare Resistenzen ausgeprägt haben. Das heißt, Ärzte veranlassen

Grafik 6: Häufigkeit von Resistenzen bei vorbehandelten Patienten. Resistenztests werden bei Patienten mit Therapie fast nur bei Therapieversagen gemacht. Dementsprechend hoch ist die Häufigkeit von Resistenzen bei den durchgeführten Tests.



Häufigkeit von Resistenzen, nach UKHIV Drug Resistance Database, Annual Report, 2008/2009

heute viel früher eine Resistenztestung. Darauf dürfte zumindest ein Teil der Abnahme zurückzuführen sein.

Doch auch wenn Resistenzen insgesamt nicht mehr so bedrohlich wahrgenommen werden, können sie im einzelnen Fall immer noch massive Probleme machen und die Zusammenstellung einer neuen Therapie deutlich erschweren.

Bei nicht vorbehandelten Patienten spiegelt die Entwicklung der Prävalenz (Häufigkeit) von Resistenzen die Situation hinsichtlich der Übertragung von Resistenzen wider. Nach einem jahrelang abnehmenden Trend zeichnet sich in jüngster Zeit wieder ein Anstieg ab. Man wird beobachten müssen, ob der jüngste Wert ein einmaliger Ausreißer ist, oder ob hier tatsächlich eine Trendwende sichtbar wird.

Neue Medikamente: Wie geht es weiter?

Seit April 2010 ist der Booster Ritonavir (Norvir®) als Tablette auf dem Markt und löst Ritonavir als Kapsel ab. Es handelt sich also um kein neues Medikament sondern nur um

eine neue Zubereitung. Die Tablette ist aber ein Fortschritt für diejenigen, die reisen. Denn im Gegensatz zur Kapsel muss die Tablette nicht in den Kühlschrank.

Bezüglich neuer Substanzen ist es erfahrungsgemäß nicht sinnvoll, sich mit allen zu beschäftigen, die erst in frühen Phasen der klinischen Entwicklung sind. Zu viele schaffen die Hürden des Zulassungsverfahrens nicht.

Beschränkt man sich auf Moleküle, die derzeit in der klinischen Phase III (der letzten Phase vor der Zulassung) sind und damit recht gute Chancen haben, dereinst zugelassen zu werden, so wird die Luft dünn:

- Rilpivirine (TMC278), ein neuer NNRTI von Tibotec
- Vicriviroc, ein CCR5-Korezeptor-Blocker von Schering, (bzw. nach der Fusion: MSD)
- Elvitegravir, ein Integrasehemmer von Gilead, der aber im Gegensatz zum bereits verfügbaren Raltegravir geboostet werden muss. Damit man vom ungeliebten Booster Ritonavir wekommt, entwickelt Gilead mit GS9350 auch gleich den passenden Booster dazu. Auch eine „Quad“-Pille mit einer Kombination aus Elvitegravir, GS9350, Tenofovir und Emtricitabin ist in Entwicklung. Dies wäre dann die zweite Kompletttherapie in einer Pille nach Atripla®.

Alle weiteren Substanzen, die derzeit entwickelt werden, sind größtenteils „me-too-Präparate“ („ich -auch-Präparate“, damit bezeichnet man Substanzen, die einer Vorgängersubstanz gleichen), das heißt sie werden wohl Detailverbesserungen bei Wirksamkeit, Verträglichkeit, Resistenzempfindlichkeit und Einnahmemodalitäten bringen, aber bahnbrechend neue Wirkprinzipien sind nicht in Sicht.

Auch was die Eradikation (Eliminierung eines Krankheitserregers), also die endgültige Heilung der HIV-Infektion anbelangt, so gibt es trotz des einen Falles eines Patienten, bei dem nach Chemo-/Strahlentherapie (wegen eines Lymphoms) und Stammzelltransplantation mit HIV-resistenten Stammzellen keinerlei Viren mehr nachweisbar sind, keine wirklich realistischen Ansätze. Derzeit wird viel Grundlagenforschung betrieben und einige Ärzte kombinieren hoffnungsvoll verschiedene neue Medikamente, um damit das Virus aus dem Körper zu vertreiben. Wenn aber unser bisheriges Wissen um die HIV-Infektion korrekt ist, wird das nicht funktionieren. Doch glücklicherweise gibt es immer wieder Überraschungen.

Derzeit sieht es aber so aus, als wäre die ganz große Herausforderung die Begleitung von Menschen mit HIV über viele Jahre. Zum normalen Alterungsprozess kommen die durch HIV und Medikamente verursachten Probleme noch dazu und werden die Patienten, ihre Ärzte und die Hilfsorganisationen vor neue Herausforderungen stellen.

MED-INFO

Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

Impressum

**Sonderausgabe zur
12. Europäischen
AIDS-Konferenz,
11. – 14. November 2009,
Köln, Deutschland**

Erscheinungsjahr 2010

Herausgegeben

von der Aidshilfe Köln e.V.
aidshilfe-koeln.de,
in Kooperation mit der
Deutschen AIDS-Hilfe e.V.; Berlin;
aidshilfe.de

Text und Auswahl der Illustrationen

Siegfried Schwarze, Gröbenzell

Illustration

Paul Bieri, Büro für visuelle
Kommunikation, Berlin

Redaktion

Heidi Eichenbrenner, Martin Platten,
Armin Schafberger, Michael Sturmberg

V.i.S.d.P.

Heidi Eichenbrenner

Gestaltung

neue maas 11 GmbH,
Neue Weyerstr. 9, 50676 Köln

Druck

Prima Print GmbH,
Brüsseler Platz 22, 50674 Köln

Auflage

6.000

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

Bestellung: Bestellnr. 140001

Deutsche AIDS-Hilfe e.V.
Telefon: 030 690087-0
Telefax: 030 690087-42
aidshilfe.de

Weitere Ausgaben mit Bestellnummer:

- Nr. 57: HIV und Kopfschmerz (140057)
- Nr. 58: Stress, Stressbewältigung und HIV (140058)
- Nr. 59: Mund, Rachen, Zähne und HIV (140059)
- Nr. 60: Therapiepausen (140060)
- Nr. 61: Müdigkeit, Fatigue, Burnout bei HIV/AIDS (140061)
- Nr. 62: Feigwarzen (140062) Nr. 63: HIV und Gehirn (140063)
- Nr. 64: Vorsorge und Kontrolluntersuchungen (140064)
- Nr. 65: HIV-Therapie (140065)
- Nr. 66: HIV und Krebs (140066)
- Nr. 67: HIV und Hepatitis C (140067)
- Nr. 68: HIV und Hepatitis B (140068)
- Nr. 69: HIV und Lymphome (140069)
- Nr. 70: Sexuelle Funktionsstörungen bei Männern mit HIV (140070)
- Nr. 71: HIV- und Herz-Kreislaufkrankungen (140071)
- Nr. 72: Resistenzen (140072)
- Nr. 73: Magen-Darm- und Leberbeschwerden – Nebenwirkung der HIV-Therapie (140073)
- Nr. 74: Opportunistische Infektionen (140074)
- Nr. 75: HIV – Ernährung (140075)
- Nr. 76: HIV und Knochen (140076)

**Diese und weitere MED-INFO-Broschüren sind auf
der Homepage aidshilfe-koeln.de als pdf-Datei
herunter zu laden.**

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.