

2 | MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG GEGEN HIV

- 2.1** **Behandlung, Beratung, Betreuung**
- 2.2** **Antiretrovirale Therapie**
- 2.3** **Mögliche Nebenwirkungen
der antiretroviralen Therapie**
- 2.4** **HIV-PEP: die Ansteckung nach
einer Risikosituation verhindern**
- 2.5** **Die einzelnen Medikamente nach Wirkstoffklassen**

2.1 | Behandlung, Beratung, Betreuung

Eine HIV-Infektion ist nicht heilbar. Die Krankheit lässt sich jedoch zunehmend besser behandeln. So wird sie heute teilweise bereits mit anderen chronischen Krankheiten, z. B. mit der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) oder dem Bluthochdruckleiden (arterielle Hypertonie), verglichen. Bei diesen Krankheiten kann durch eine vorschriftsgemässe Einnahme von Medikamenten unter regelmässiger Kontrolle des Behandlungseffekts und möglicher Nebenwirkungen das Auftreten von Komplikationen vermieden werden. Der langfristige Nutzen der meist recht einfachen Behandlung dieser altbekannten und verbreiteten Krankheiten ist erwiesen. Die Behandlung der HIV-Infektion ist kompliziert, und die Erfahrung mit Kombinationstherapien gegen HIV ist bisher auf wenige Jahre beschränkt. Menschen mit HIV und Aids fühlen sich darum oft verunsichert. Sie fürchten Nebenwirkungen und Rückschläge. **Es ist wichtig, diesem Sachverhalt bei der Begleitung von Menschen mit HIV und Aids Rechnung zu tragen.**

Die Lebensqualität von Menschen mit HIV und Aids ist heute deutlich besser als noch vor wenigen Jahren. Ein Hinweis darauf ist, dass die Anzahl und die Dauer der Spitalaufenthalte von Menschen mit HIV und Aids markant abnahmen. Die Kombinationstherapien gegen HIV bewirken eine Hemmung der Virusvermehrung und damit eine Erholung der Abwehrkraft. Das führt zu einer besseren Befindlichkeit und dem völligen Fehlen einer Anfälligkeit gegenüber opportunistischen Erregern und bestimmten Krebskrankheiten. Diese erwünschten Wirkungen erachten die meisten Menschen als wesentlich wichtiger als die mit der Wirkstoffeinnahme verbundenen Einschränkungen und Nebenwirkungen. Nebst den Fortschritten in der Behandlung der HIV-Infektion gelang es aber auch, die Vorbeugung und die Behandlung von opportunistischen Infektionen besser den Bedürfnissen von Menschen mit HIV und Aids anzupassen. Die meisten Behandlungen können ambulant, d. h. ohne Spitalaufenthalt, durchgeführt werden. Die Vorbeugung und Behandlung von opportunistischen Erkrankungen hat jedoch angesichts des Erfolgs der antiretroviralen Therapie heutzutage weitgehend an Bedeutung verloren.

Viele Menschen mit HIV und Aids sind bemüht, mit Massnahmen wie einer ausgewogenen Ernährung, der Anwendung von komplementärmedizinischen Methoden, psychotherapeutischer Begleitung usw. ihre Befindlichkeit zu verbessern. Auch wenn der Verlauf der HIV-Infektion dadurch nicht oder zumindest nicht messbar beeinflusst wird, sind solche Bemühungen dann sinnvoll, wenn sie zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

Von vielfach unterschätzter Bedeutung bezüglich der Lebensqualität ist das **Umfeld von Menschen mit HIV und Aids**. Befreundete Personen, Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Aids-Hilfen, Mitglieder von Selbsthilfeorganisationen, Ärzte und Ärztinnen, Psychologen und Psychologinnen, Physiotherapeuten und Physiotherapeutinnen, Pflegepersonal, Seelsorger und Seelsorgerinnen usw. können so zusammenwirken, dass sich Menschen mit HIV und Aids im Alltag wohl fühlen, akzeptiert und respektiert werden.

2.2 | Antiretrovirale Therapie

Seitdem bekannt ist, dass HIV für die Entstehung von Aids verantwortlich ist, sucht die Forschung nach spezifischen Anti-HIV-Wirkstoffen. Ziel dieser Forschung ist es, Substanzen zu finden, die die Vermehrung des HI-Virus im Körper hemmen, ohne dabei körpereigene Prozesse zu stören. Als Resultat steht heute eine Reihe von Medikamenten gegen HIV zur Verfügung. Sie gehören zur Klasse der Hemmer des Viruseintritts in die Zelle (Entry Inhibitoren), der Hemmer der Reversen Transkriptase oder der Hemmer der Protease. Eine Reihe weiterer Substanzen, die die Vermehrung des HI-Virus an unterschiedlichen Punkten hemmen, befinden sich in klinischen Prüfungen (siehe Kapitel 3.2).

Vorteile der Medikamente gegen HIV

Studien belegen, dass die beste Wirkung erzielt wird, wenn mindestens drei Medikamente mit zwei verschiedenen Wirkungsmechanismen eingenommen werden. Welche Kombination unter welchen Bedingungen die beste Wirkung zeigt, ist noch nicht restlos geklärt und Gegenstand von klinischen Studien. Grundsätzlich kann aber von einer medikamentösen Therapie gegen HIV Folgendes erwartet werden:

- Abnahme der Virusmenge im Blut (Abnahme des Viral Load) bis unter die Nachweisgrenze der empfindlichsten Tests
- Verbesserung der Immunitätslage (Zunahme des CD4-Wertes)
- ein Leben ohne Aids definierende Erkrankungen
- Vermindertes Risiko, an einer HIV-Demenz zu erkranken
- Höhere Lebenserwartung

Empfehlungen und Standardtherapien

Die Behandlung der HIV-Infektion wurde in den letzten Jahren stetig verbessert. Noch vor wenigen Jahren war die erste Therapie in der Regel die Einnahme von AZT alleine, worauf ein Wechsel auf ddi oder ddC folgte. Ab September 1995, nach dem Bekanntwerden der Ergebnisse grosser internationaler Studien, galt die Kombination von AZT und ddi oder AZT und ddC und bald darauf AZT und 3TC als Standard. Neue Erkenntnisse über die Geschwindigkeit der Virusvermehrung und die Wandelbarkeit des Viruserbgutes erklären, im Nachhinein, warum es auch mit Zweierkombinationen praktisch nie gelungen war, die Virusvermehrung über längere Zeit stark zu hemmen.

Die Einführung der Hemmer der Protease und der nichtnukleosidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase brachte 1996 beziehungsweise 1998 eine entscheidende Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten.

Seither setzt sich die Standardtherapie aus zwei nukleosidanalogen Hemmern der Reversen Transkriptase sowie einem Hemmer der Protease oder einem nichtnukleosidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase zusammen.

Seit dem Jahr 2000 werden Menschen häufig mit zwei nukleosidanalogen Hemmern der Reversen Transkriptase und «zwei» Hemmern der Protease – meistens einer kleinen Dosis Ritonavir und einem anderen Hemmer der Protease – behandelt. Dabei werden die Wechselwirkungen zwischen den beiden Hemmern der Protease gezielt ausgenutzt, um die Wirkstoff-

spiegel der einen Substanz anzuheben. Dadurch werden bei reduzierter Dosis und verlängertem Dosierungsintervall wirksamere Serumspiegel erreicht. Dieses Vorgehen wird auch als «Ritonavir-Boosting» bezeichnet.

Wenn die Standardtherapien bei einem Patienten oder einer Patientin ungenügend wirken, werden einzelne oder mehrere Wirkstoffe aus allen drei Substanzklassen und – nach Möglichkeit – auch Entry-Inhibitoren eingesetzt. Man spricht dann von einer **Salvage-Therapie** («Rettungstherapie»).

ART meint, dass eine «Anti-Retroviral Therapy», also eine Behandlung gegen das zu den Retroviren gehörende HIV, durchgeführt wird. Unter **HAART** (= «Highly Active Anti-Retroviral Therapy») verstehen die einen jede mögliche Dreierkombination, die anderen Dreierkombinationen von Substanzen mit zwei verschiedenen Wirkungsmechanismen (einschliesslich eines Hemmers der Protease, eines nichtnukleosidanalogen Hemmers der Reversen Transkriptase oder eines Entry-Inhibitors). Wenn – wie das im Rahmen der Salvage-Therapie etwa geschieht – mehr als fünf Substanzen gebraucht werden, nennen dies Einzelne **Mega-HAART**.

Behandlungsziel

Das Ziel einer Kombinationsbehandlung gegen HIV ist die anhaltende und vollständige Unterdrückung der HIV-Vermehrung in allen Flüssigkeiten und Geweben des Körpers. Ein Mass dafür, wie nahe das Ziel liegt, stellt der **Viral Load** dar.

Überlegungen

Eine Kombinationsbehandlung gegen HIV basiert auf folgenden Überlegungen:

- Die andauernde HIV-Vermehrung führt zu einer zunehmenden Abwehrschwäche und schliesslich zu Aids. Die HIV-Infektion ist grundsätzlich immer bedrohlich.
- Der Viral Load sagt etwas aus über das Ausmass der HIV-Vermehrung und damit etwas über die Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufs.
- Der CD4-Wert reflektiert das Ausmass der bereits eingetretenen Abwehrschwäche.
- Eine wirksame Kombinationsbehandlung gegen HIV führt zu einer Hemmung der HIV-Vermehrung. Dadurch wird die Zerstörung des Immunsystems gebremst. Das Immunsystem kann sich weitgehend erholen, und eine Erkrankung an Aids wird verhindert.
- Eine optimal wirksame Kombinationsbehandlung gegen HIV verhindert das Auftreten von resistenten HIV-Varianten.
- Auch eine optimal wirksame Therapie vermag das Virus nicht aus dem Körper zu eliminieren sondern lediglich in Schach zu halten.

Folgerungen

- Die regelmässige Bestimmung von Viral Load und CD4-Wert ist wichtig, um die Wirksamkeit einer Kombination gegen HIV abzuschätzen.
- Ein gleichzeitiger Beginn mit allen in einer vorbestimmten Kombinationsbehandlung gegen HIV eingesetzten Medikamenten gewährleistet am ehesten die angestrebte anhaltende und vollständige Unterdrückung der HIV-Vermehrung.
- Alle Medikamente müssen in den vorgeschriebenen Intervallen und Dosierungen eingenommen werden.

- Selbst wenn der Viral Load unter der Nachweisgrenze liegt, sind HIV-positive Menschen grundsätzlich ansteckend, sodass die Präventionsmassnahmen nicht hinfällig werden.

Offene Fragen

Viele Fragen sind jedoch auch heute noch nicht restlos geklärt. Sie betreffen in erster Linie den optimalen Einsatz der vorhandenen Medikamente: Wann soll mit einer Behandlung begonnen werden? Mit welcher Kombination von Medikamenten soll zunächst behandelt werden? Auf welche Kombination kann im Falle eines Versagens der ersten Kombination gewechselt werden? Unter welchen Bedingungen kann eine über Jahre wirksame Kombinationstherapie gegen HIV vereinfacht oder gar vorübergehend abgesetzt werden?

■ Zeitpunkt des Therapiebeginns

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Therapie gegen HIV ist nicht bekannt. Grundsätzlich sollte jeder Mensch mit einer HIV-Infektion behandelt werden. Mit den heutigen Therapiemöglichkeiten ist eine Elimination des Virus aus dem Körper jedoch nicht möglich. Die vollständige Unterdrückung der Virusvermehrung stellt ausserordentlich hohe Anforderungen an die **Adherence** (= Therapietreue, siehe Abschnitt «Adherence» in diesem Kapitel) und es muss mit zum Teil nicht unerheblichen mittel- bis langfristigen Nebenwirkungen gerechnet werden. Aus diesen Gründen scheint es vertretbar, bei Menschen mit günstigen Laborwerten mit einer Behandlung zuzuwarten und den weiteren Verlauf zu beobachten.

Die Subkommission Klinik der Eidgenössischen Kommission für Aids-Fragen riet in ihren Empfehlungen zur antiretroviralen HIV-Therapie 2001 (Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit, Nummer 51/00 vom 28. 12. 2000) zur Aufnahme einer Kombinationsbehandlung gegen HIV, wenn der CD4-Wert unter 350 fällt, wenn er bei einem Viral Load von mehr als 50 000 zwischen 350 und 500 liegt oder wenn Krankheiten auftreten, die dem CDC-Stadium B oder C (siehe Kapitel 1.3) zugeordnet werden können.

Viele Experten sind heute noch zurückhaltender und sprechen sich dafür aus, eine Therapie erst dann zu beginnen, wenn es sich abzeichnet, dass der CD4-Wert demnächst unter 200 Zellen pro Mikroliter Blut abfallen wird.

Weil die Kombinationsbehandlung gegen HIV eine gute Adherence voraussetzt, soll eine Therapie grundsätzlich erst dann aufgenommen werden, wenn der Patient oder die Patientin dazu wirklich bereit ist.

■ Dauer der Behandlung

Die Frage, ob eine über lange Zeit wirksame Kombinationsbehandlung gegen HIV einmal abgesetzt werden kann, muss zum jetzigen Zeitpunkt verneint werden. Wer eine Behandlung beginnt, muss davon ausgehen, dass er diese mit den heute verfügbaren Mitteln über Jahrzehnte durchführen wird.

Bei einigen Menschen, deren Viral Load unter einer Kombinationsbehandlung gegen HIV seit mehr als zwei Jahren unter der Nachweisgrenze von 40 HIV-Erbgutkopien pro Milliliter Blutplasma gelegen hatte, wurde eine HIV-Vermehrung von sehr geringem Ausmass nachgewiesen. Man

fand auch ruhende ❶ CD4-Zellen, in deren Erbgut jenes des HIV integriert ist. Es handelt sich dabei um sehr langlebige Zellen mit einer Halbwertszeit von mehreren Jahren. Das ins Erbgut dieser CD4-Zellen eingefügte HIV-Erbgut war vermehrungsfähig und wies gegenüber dem Erbgut des Virus, welches vor der Behandlung im Blut vorlag, keine Veränderungen auf. Die lange Lebenszeit der ruhenden CD4-Zellen bedeutet, dass sich die HI-Viren auch durch eine anhaltend wirksame Kombinationsbehandlung während einiger Jahrzehnte nicht vollständig eliminieren lassen. Es ist aber nicht ausgeschlossen, dass das Immunsystem in Zukunft z. B. durch Impfungen befähigt werden kann, eine kleine Zahl dieser Zellen bzw. die daraus freigesetzten Viren zu beherrschen, wenn die Behandlung nach Jahren abgesetzt wird. Es ist auch denkbar, die CD4-Zellen durch so genannte Zytokine (siehe Kapitel 3.3) zu aktivieren, in der Hoffnung, deren Halbwertszeit auf diese Weise deutlich zu verkürzen. Aber auch hier bleiben noch viele Fragen offen.

Die Behandlung ist für viele Patienten und Patientinnen in den letzten Jahren einfacher geworden.

Aufgrund von **Neuentwicklungen** (z. B. Emtricitabin, Tenofovir, Atazanavir, Tipranavir, Darunavir), **neuen Formulierungen** (z. B. Fosamprenavir, Videx EC®, Kivexa®, Truvada®, Atripla®) und durch **die Ausnutzung von Wechselwirkungen zwischen den eingesetzten Substanzen** (Kaletra® und andere Ritonavir-geboostete Hemmer der Protease) müssen eine geringere Anzahl von Tabletten weniger häufig eingenommen werden. Man darf hoffen, dass diese Entwicklung anhält. Zurzeit scheint es aber nicht möglich, die Behandlung dadurch zu vereinfachen, dass statt drei nur zwei Wirkstoffe eingenommen werden.

■ Therapiepausen

Wer eine Kombinationsbehandlung gegen HIV durchführt, muss sich unbedingt an die Einnahmeverfahren halten, weil sonst der Anstieg des Viral Load, der Abfall des CD4-Wertes und die Entstehung und die Ausbreitung von resistenten HIV-Varianten drohen.

In Studien ging man der Frage nach, wie es sich verhält, wenn eine über lange Zeit konsequent eingesetzte und wirksame Kombinationsbehandlung gegen HIV vorübergehend vollständig unterbrochen wird. So fragte man sich, ob es unter bestimmten Bedingungen möglich wäre, Therapiepausen («Drug Holidays») einzuschalten, ohne dass das Immunsystem weiter geschädigt würde, ob Therapiepausen unter bestimmten Bedingungen sogar die Immunantwort gegen HIV verbessern würden, sodass die Medikamente dauerhaft abgesetzt werden können.

Oben erwähnte Hoffnungen haben sich leider nicht erfüllt. Sogenannte strukturierte Therapiepausen, also gut kontrollierte und genau festgelegten Therapieunterbrüche (Structured Therapy Interruptions = STI) haben sich weder in der Situation einer optimal wirksamen Therapie noch in der Situation nach mehrmaligem Therapieversagen vor einer Salvage-Therapie bewährt.

Eine von vielen Schwierigkeiten stellt der Umstand dar, dass die gegen HIV eingesetzten Wirkstoffe unterschiedliche Halbwertszeiten aufweisen, also verschieden schnell abgebaut werden. Das bewirkt, dass einzelne Substanzen im Körper noch Konzentrationen aufweisen, welche die Vermeh-

❶ Als ruhend wird eine Zelle bezeichnet, die das Provirus (also den «Bauplan») enthält, aber (noch) keine neuen Viren bildet.

zung von HIV hemmen, während andere in unwirksamen Konzentrationen vorliegen. Die Behandlung mit nur einem oder zwei – in genügenden Konzentrationen vorhandenen – Wirkstoffen begünstigt jedoch die Entstehung und die Ausbreitung von resistenten HIV-Varianten.

Bei Patienten mit optimal wirksamer Therapie kam es bei jeder Pause, meistens 1–2 Wochen nach dem Absetzen, zum Wiederanstieg der Viruskonzentration im Blut – das Immunsystem konnte so nicht gestärkt werden. Studien, bei denen anstelle wiederholter Therapiepausen zusätzlich zur einer optimal wirksamen Therapie ein Impfstoff wiederholt verabreicht werden soll, sind geplant.

Eine andere Situation liegt bei jenen Menschen vor, die zur zweiten Gruppe gehören, bei denen HIV-Varianten vorliegen, die gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen resistent sind. Hier schwang bei Therapieunterbrüchen die Hoffnung mit, dass sich das empfindliche – aber offenbar auch vermehrungsfähigere – Wildtyp-HIV gegenüber den resistent gewordenen Varianten wieder durchsetzt. Diese Hoffnung erfüllte sich leider häufig nicht oder aber der Erfolg war nur von kurzer Dauer. Zudem kam es bei einem Therapieunterbruch in dieser Situation nicht selten zu einem deutlicher Abfall des CD4-Wertes.

Eine grosse internationale Studie (SMART-Studie) untersucht jedoch die Frage, ob durch den «CD4-Wert gesteuerte» Therapieunterbrüche derselbe Therapieerfolg wie bei einer fortgesetzten Behandlung erzielt und dabei Kosten gespart und Nebenwirkungen vermieden werden können.

Von Therapiepausen ausserhalb von Studien wird abgeraten.

Zusammensetzung einer Kombinationsbehandlung

Die optimale Zusammensetzung der Medikamente für den Beginn einer Kombinationstherapie ist nicht bekannt. Die Vielzahl von Medikamenten lässt eine grosse Anzahl von Kombinationen zu.

Eine Kombinationsbehandlung setzt sich heute in der Regel aus zwei nukleosidanalogen Hemmern der Reversen Transkriptase und entweder einem Hemmer der Protease oder einem nichtnukleosidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase zusammen. Praktisch immer wird zusätzlich zum Hemmer der Protease Ritonavir als Booster eingesetzt. Dabei werden Wechselwirkungen zwischen den beiden Hemmern der Protease ausgenutzt, sodass die Konzentration des neben Ritonavir in kleinen Dosen eingesetzten Hemmers der Protease länger genügend hoch bleibt.

Viele Kombinationen sind denkbar. Aus den verschiedensten Gründen jedoch nicht sinnvoll sind alle Kombinationen mit ddC, der Einsatz eines Proteaseinhibitors ohne Ritonavir-Boosting zusammen mit Efavirenz oder Nevirapin sowie die Kombination von AZT mit d4T, 3TC mit FTC, d4T + ddI und EFV mit NVP. Unter Umständen problematisch sind alle Kombinationen mit d4T, die Kombinationen ABC mit TDF und TDF mit ddI u.a.m.

Bereits bei der ersten Behandlung, welche die grösste Chance hat, erfolgreich zu sein, müssen immer auch **Therapiealternativen** eingeplant werden, welche die bekannten Kreuzresistenzen (siehe Abschnitt «Wie resistente Viren entstehen» in diesem Kapitel) berücksichtigen: Bei einem allfälligen Therapieversagen (z. B. einer ungenügenden Abnahme des Viral Load) kann dann ein sinnvoller Wechsel vorgenommen werden.

Daneben sind bei der Wahl der Wirkstoffe:

- deren Nebenwirkungen,
- deren Ansprüche an die Adherence, d.h. Anzahl einzunehmende Dosen pro Tag, Einnahme mit oder ohne Nahrung, Tablettenzahl
- sowie voraussehbare Wechselwirkungen mit Medikamenten, die der Patient oder die Patientin aus anderen Gründen einnehmen muss, mit einzubeziehen.

Der Stellenwert von neu entwickelten Substanzen oder Substanzklassen ist noch nicht genügend geklärt. Es ist deshalb wünschbar, dass möglichst viele Patienten und Patientinnen im Rahmen von Studien mit standardisierten Therapiekombinationen behandelt werden können, um möglichst bald Antworten auf die vielen offenen Fragen zu erhalten.

Therapiewechsel

Meist wird die Therapie gewechselt, um ein Therapieschema zu vereinfachen (z. B. von einer zweimal täglichen auf eine einmal tägliche Medikamenteneinnahme), weil eines der Medikamente nicht gut vertragen wird oder weil eine Behandlung ungenügend wirkt (Therapieversagen). Von einem Therapieversagen ist bei der erstmaligen Behandlung dann die Rede, wenn es mit einer Therapie nicht gelingt, die Virusvermehrung so weit zu stoppen, dass der Viral Load innerhalb von sechs Monaten unter die Nachweisgrenze absinkt, oder wenn er wieder aus dem nicht nachweisbaren Bereich ansteigt.

Therapieversagen ist oft die Folge mangelhafter Adherence (siehe nächsten Abschnitt). Weitere Gründe für Therapieversagen und damit für einen Therapiewechsel sind alle anderen möglichen Ursachen, die zu ungenügend hohen Wirkstoffkonzentrationen führen (z. B. mangelhafte Medikamentenaufnahme aus dem Magen-Darm-Kanal oder Wechselwirkungen zwischen Medikamenten), oder bereits bestehende resistente Virus-Varianten.

Unter der Voraussetzung, dass die Kombination wirkt, kann eine einzelne Substanz, die sich als unverträglich erweist, durch eine andere, gleichwertige, ersetzt werden. Muss die Therapie hingegen wegen einer ungenügenden Wirkung geändert werden, muss nach Möglichkeit die ganze Kombination durch neue Substanzen ohne Kreuzresistenzen ersetzt werden, um einen anhaltenden Therapieerfolg zu ermöglichen. Es ist falsch, zu einer unwirksamen Therapie lediglich einen neuen Wirkstoff hinzuzufügen.

Bei Menschen mit Therapieversagen unter mehreren Kombinationsbehandlungen gegen HIV scheint die Fortsetzung einer antiretroviralen Therapie sowohl immunologisch (in Bezug auf den CD4-Wert) als auch virologisch (im Hinblick auf den Viral Load) Nutzen zu bringen. Anscheinend sind die gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen resistent gewordenen HIV weniger fit (und somit weniger vermehrungsfähig) als der HIV-Wildtyp, der sich nach einem Behandlungsabbruch wieder auszubreiten scheint. Es bleibt jedoch zu untersuchen, welche Bedeutung diese Beobachtung im langfristigen Verlauf hat.

Es ist zu erwarten, dass neue Erkenntnisse die Behandlungsformen weiterhin laufend verändern.

Je mehr Medikamente gegen das HI-Virus auf dem Markt sind, desto grösser sind die Kombinationsmöglichkeiten und desto besser ist es möglich, nicht nur eine wirksame, sondern auch eine individuell angepasste Behandlung durchzuführen.

**Adherence – Compliance – Therapietreue:
die Therapie nach Vorschrift durchführen**

Adherence meint – ähnlich wie Compliance – die Befolgung einer ärztlichen Empfehlung. In Bezug auf die Behandlung spricht man auch von «Adherence to Therapy» oder Therapietreue. Dies bedeutet die «Bereitschaft und Fähigkeit zur Befolgung einer Therapievorschrift» oder das «Mass der Übereinstimmung der tatsächlich erfolgten Medikamenteneinnahme mit der medizinisch optimalen Therapie».

Für Patienten und Patientinnen, die über längere Zeit Medikamente einnehmen müssen, ist es entscheidend, sich konstant «adhärent» («compliant») zu verhalten, d. h., die Medikamente immer gemäss den Anweisungen einzunehmen. Deshalb ist es wichtig, dass Arzt oder Ärztin und Patient oder Patientin zusammen die Bedingungen der medikamentösen Behandlung eingehend besprechen.

Alle, die sich mit dem HI-Virus auseinandersetzen, sind aufgefordert, alles zu unternehmen, um eine optimale Adherence zu erreichen:

- **die Patienten und Patientinnen** z. B. dadurch, dass sie beim Arzt oder bei der Ärztin ihre offenen Fragen stellen, ihre Lebensgewohnheiten anpassen, Tipps aufnehmen, Hilfsmittel einsetzen usw.,
- **die Pharmaunternehmen** z. B. dadurch, dass sie Präparate entwickeln, die leichter einzunehmen und länger wirksam sind,
- **die Ärzte und Ärztinnen sowie das Pflegepersonal** z. B. dadurch, dass sie sich intensiv mit Fragen im Zusammenhang mit Medikamenten gegen HIV beschäftigen, konstant kontrollieren, genau antworten und immer wieder beim Patienten bzw. der Patientin nachfragen.

Adherence bedeutet nicht nur, ein Medikament einzunehmen, sondern dies auch in den richtigen Mengen und zur richtigen Zeit zu tun. Vorschriften in Bezug auf Kombinationsbehandlungen gegen HIV beinhalten deshalb Angaben über

- die Einzeldosis,
- die Zeitabstände zwischen den Einzeldosen,
- die zeitliche Distanz zum Essen. Muss ein Medikament «nüchtern» eingenommen werden, so bedeutet das, dass es spätestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach dem Essen geschluckt werden darf.

Durch die Vorschriften soll erreicht werden, dass die Wirksubstanzen in optimalen Mengen ins Blut gelangen. Bei der Behandlung gegen HIV ist das besonders wichtig: Wenn die wirksame Konzentration einer Substanz nicht erreicht wird, besteht die Gefahr, dass sich resistente HIV-Varianten (siehe Abschnitt «Wie resistente Viren entstehen») vermehren können.

Der **Grad der Therapietreue** wird in der Regel geschätzt, indem die Zahl der verordneten mit der Zahl der eingenommenen Medikamente verglichen wird. Wenn eine bestimmte Kombinationsbehandlung gegen HIV die

Einnahme von zwei «Rationen» pro Tag vorsieht, beträgt die Therapietreue z. B. 95%, wenn innerhalb von 10 Tagen eine «Ration» vergessen wird, oder 80%, wenn in diesem Zeitraum 4 «Rationen» unberührt bleiben. Bei Dreierkombinationen mit einem nicht Ritonavir-geboosteten Proteaseinhibitor war eine Therapietreue von mindestens 95% notwendig, damit der Viral Load nach einer Beobachtungsdauer von 6 Monaten meistens unter der Nachweisgrenze lag; betrug sie weniger als 80%, wurde das Behandlungsziel praktisch nie erreicht. «Moderne Dreierkombinationen» sind zumindest bezüglich den Einnahmezeiten flexibler.

Ob eine Substanz vom Körper gut aufgenommen wird oder nicht, hängt von der Eigenschaft der Substanz ab, sich eher in Fett oder eher in Wasser aufzulösen. Substanzen werden meist in fester Form eingenommen. Der Anteil der Substanz, der für die Aufnahme zur Verfügung steht, ist abhängig von der Löslichkeit der Substanz und von Eigenschaften des Verdauungskanals. Je nach Eigenschaften einer Substanz ist es also unerlässlich, den Zustand des Verdauungskanals und die Zusammensetzung einer allfälligen Begleitnahrung zu berücksichtigen, wenn mit der eingenommenen Dosis ein bestimmter Blutspiegel erreicht werden soll.

Die verschiedenen Wirkstoffe werden auch unterschiedlich im Körper ab- oder umgebaut (metabolisiert). Viele der neuen Wirkstoffe werden in der Leber durch bestimmte Enzyme innerhalb des so genannten Zytocrom-P450-Systems abgebaut. Die Geschwindigkeit, mit der dieser Abbau vonstatten geht, ist aber von Mensch zu Mensch verschieden und äusseren Einflüssen unterworfen (siehe Kapitel 2.3, «Wechselwirkungen von Medikamenten»). Wenn der Abbau langsam abläuft, verbleibt mehr Wirkstoff im Blutserum und der Blutspiegel bleibt länger im wirksamen Bereich und umgekehrt. In bestimmten Situationen wird deshalb die Konzentration einzelner Medikamente im Blutserum (Blutspiegel oder Serumspiegel) gemessen (siehe Kapitel 1.4).

Es ist eindeutig, dass eine enge Beziehung zwischen guter Adherence und guter Wirksamkeit besteht. Der umgekehrte Schluss gilt aber nicht unbedingt: Wenn der Viral Load nicht genügend sinkt, so muss das nicht immer mit einer schlechten Adherence zu tun haben. Es ist offensichtlich, dass z. B. auch eine vorbestehende Resistenz Ursache dafür sein kann, dass eine Behandlung nicht wirkt.

Studien beweisen: Menschen, die Medikamente unter Aufsicht schlucken (DOT = Directly Observed Therapy), zeigen gegenüber Menschen, die Medikamente unbeobachtet einnehmen, eine bessere Wirksamkeit der eingesetzten Kombinationsbehandlung.

Wie resistente Viren entstehen

Bei der Vermehrung des HI-Virus wird auch das Erbgut des Virus, sein «Bauplan», kopiert. Da sich bei diesem Kopiermechanismus immer wieder kleine Fehler einschleichen, entstehen aus den neuen Erbgutkopien leicht veränderte Viren. Man sagt, dass eine Mutation erfolgt sei. Die Mutationen können grundsätzlich das ganze Erbgut von HIV betreffen, also auch jene Bereiche, die den Bauplan für die Enzyme und Eiweisse enthalten, deren Funktion von den verfügbaren Medikamenten gegen HIV gehemmt werden (die Reverse Transkriptase, die HIV-Protease und das «heptad repeat one [HR1]» des gp41, der Teil eines aus der Virushülle herausragenden Eiweisses, mit dem sich die Fusions-Hemmer verbinden).

Eine Mutation kann zur Folge haben, dass ein Medikament, das die Tätigkeit eines Enzyms oder die Funktion einer Struktur bisher gehemmt hat, sich nur noch mässig oder überhaupt nicht mehr mit seinem Angriffspunkt verbinden kann.

Das Medikament verliert so teilweise oder ganz seine Wirkung. Das Virus ist gegen das Medikament resistent geworden.

Voraussetzung zur Entstehung von Resistenz-Mutationen ist ein Virus, das sich vermehrt, entweder ohne Behandlung oder unter einer nicht optimal wirksamen Behandlung. Schon vor Therapiebeginn vorhandene oder nach Behandlungsaufnahme entstandene resistente HIV-Varianten werden aber durch die Medikamente bevorteilt. Während sie sich ungehemmt vermehren können, sind andere, empfindliche Virusvarianten in ihrer Vermehrung durch die Medikamente blockiert. Nach und nach machen so die resistenten Virusvarianten die Mehrheit unter den HI-Viren aus.

Von **Kreuzresistenz** spricht man, wenn eine Variante entstanden ist, die gleichzeitig gegen mehrere Medikamente resistent ist. Dabei hat sich am gemeinsamen Angriffspunkt verschiedener Medikamente, z. B. der Protease, eine Veränderung ergeben.

Bei allen Medikamenten, die auf die Reverse Transkriptase, die Protease oder das gp41 abzielen, muss damit gerechnet werden, dass solche Resistenzen entweder entstehen oder bereits vorhanden sind. Ähnlich wie bei der Behandlung der Tuberkulose kann nur eine konsequent durchgeführte Kombinationstherapie mit mehreren Substanzen mit unterschiedlichen Angriffspunkten verhindern, dass Resistenzen entstehen, oder deren Entwicklung zumindest verzögern.

2.3 | Mögliche Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie

Die medikamentöse Therapie kann aber auch nachteilige Folgen haben. Alle bisher bekannten Medikamente gegen HIV haben Nebenwirkungen. Viele sind relativ mild oder vorübergehend. Gelegentlich sind die Nebenwirkungen einer bestimmten Substanz aber auch so schwer, dass die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigt ist und die Therapie mit diesem Medikament abgebrochen werden muss. Da heute verschiedene Medikamente gegen HIV zur Verfügung stehen, kann ein Medikament in der Regel durch ein anderes ersetzt werden. Die Unverträglichkeit eines Medikamentes bedeutet nicht, dass keine Behandlung möglich ist.

Auf die spezifischen Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe wird in Kapitel 2.5 eingegangen; hier nachfolgend finden sich Ausführungen zu grundsätzlicheren Problemen im Zusammenhang mit einer Kombinationstherapie gegen HIV.

Stoffwechselstörungen

Mittel- bis längerfristig werden unter einer Kombinationsbehandlung gegen HIV öfters Stoffwechselstörungen, in erster Linie Hyperlipidämien (= erhöhte Blutfettwerte) beobachtet, die in einem Syndrom zusammengefasst werden, das noch nicht genau definiert ist. Dabei stellt die «Fettumverteilung» (= Lipodystrophie) eine auch äusserlich sichtbare Erscheinung dar. Als Ursache des Syndroms wird zurzeit vermutet, dass sich Auswirkungen von zwei verschiedenen Vorgängen überschneiden.

- **Nukleosidanalogue Hemmer der Reversen Transkriptase** können Mitochondrien beeinträchtigen (siehe nachfolgenden Abschnitt «Mitochondriale Toxizität»). Dies kann zu einer Störung der Leberfunktion, einer Steigerung des Fettabbaus (v. a. im Gesicht, an den Armen und Beinen), einer Zunahme der Blutfettwerte und Milchsäurekonzentration im Blut (Hyperlaktämie bis Laktazidose) und zu einer Schädigung von Nervenzellen führen.
- **Hemmer der Protease** können zu einer Erhöhung der Blutfettwerte einschliesslich des Cholesterinspiegels (Hyperlipidämie) führen sowie zu einer Erhöhung des Zuckerspiegels im Blut im Sinne einer Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) wegen ungenügender Insulinwirkung. Äusserlich können Teile dieses Vorgangs in Fetteinlagerungen in Nacken, Brust und Bauch sichtbar werden.

Hyperlipidämien (= erhöhte Blutfettwerte) können grundsätzlich angeboren sein (so genannte primäre Formen) oder durch besondere Umstände erworben werden (so genannte sekundäre Formen). Eine erworbene Hypertriglyzeridämie (= erhöhte Triglyzeridwerte im Blutplasma) beobachtet man zum Beispiel bei ausgeprägter Fettleibigkeit, übermässigem Alkoholkonsum und ungenügender Behandlung einer Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), einer Hypercholesterinämie (= erhöhte Cholesterinwerte im Blutplasma), u. a. bei gestörtem Galleabfluss (aus der Leber in den Zwölffingerdarm), mangelndem Schilddrüsenhormon, gelegentlichen Nebenwirkungen von Medikamenten.

Hyperlipidämien begünstigen die Entstehung der Arteriosklerose (Gefässverhärtung), die eine Herz- oder Hirngefässerkrankung verursacht und damit zu einem Herzinfarkt beziehungsweise einem Hirnschlag führen kann.

Es gibt eine Reihe weiterer Risikofaktoren bezüglich der Beschleunigung der Arteriosklerose.

- **Nicht beeinflussbare Risikofaktoren:** familiäre Belastung, höheres Alter und männliches Geschlecht
- **Beeinflussbare Risikofaktoren:** Nikotinkonsum, Bluthochdruck (arterielle Hypertonie), Zuckerkrankheit, Fettleibigkeit, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Bewegungsmangel, Östrogenmangel bei Frauen nach der Menopause usw.

Um die Ausbildung der Arteriosklerose zu verzögern, müssen möglichst viele Risikofaktoren ausgeschaltet werden. Der wichtigste ist der Nikotinkonsum. Mit oder ohne Unterstützung von Entwöhnungsprogrammen, Nikotin-Kaugummis, -Pflastern oder Bupropion (Zyban®) – ein Wirkstoff, der Botenstoffe von Hirnzellen beeinflusst, so dass das Verlangen nach Nikotin abnimmt, muss versucht werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Mit Diät und Medikamenten lassen sich Bluthochdruck und Zuckerkrankheit meistens gut beherrschen. Bei den sekundären Hyperlipidämien geht es darum, allen möglichen Ursachen Beachtung zu schenken. Im Falle einer Hypertriglyzeridämie bedeutet das häufig eine Verminderung des Alkoholkonsums. Wichtig wird allenfalls auch die Umstellung der Ernährung, idealerweise unter Beizug einer Ernährungsberatung. Bei Fettleibigkeit steht vorerst die Gewichtsreduktion durch Verminderung der Energieaufnahme im Vordergrund. Das Cholesterin kann grundsätzlich gesenkt werden durch verminderte Zufuhr von gesättigten Fettsäuren (wie sie sich vor allem in tierischen Fetten und in Kokos- und Palmfett finden), vermehrte Einnahme pflanzlicher Sterole (wie sie z. B. in mit Phytosterol angereicherter Margarine vorliegen) und sportliche Betätigung.

Das Einhalten einer cholesterinarmen Diät erfordert viel Disziplin und ist leider oft wenig erfolgreich. Die extreme Einschränkung der Cholesterinzufuhr lohnt sich auch deshalb nicht, weil dann die körpereigene Cholesterinsynthese stimuliert wird, besonders bei reichlicher Einnahme von Kohlehydraten. So muss denn häufig eine Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten in Betracht gezogen werden. Je nach Art der Hyperlipidämie werden Substanzen aus verschiedenen Stoffklassen (Ionenaustauscher, Fibrate, Statine, Nikotinsäurepräparate) einzeln oder kombiniert eingesetzt. Aber auch diese Substanzen sind nicht immer ohne Nebenwirkungen.

Bei Patienten und Patientinnen mit optimal unterdrückter Virusvermehrung unter einer Kombinationsbehandlung einschliesslich eines ersten Hemmers der Protease kann der Wechsel («switch») vom Hemmer der Protease auf Nevirapin, Atazanavir/r, Efavirenz, oder – unter ganz bestimmten Bedingungen – auf Abacavir zu einer Verbesserung oder gar Normalisierung der Cholesterinwerte führen.

Ein allenfalls vorliegender Fettschwund im Gesicht, am Gesäss oder an Armen und Beinen wird durch einen Wechsel von d4T/AZT auf ABC oder TDF langfristig günstig beeinflusst. Studien zeigen, dass der Viral Load günstig bleibt, sich der virologische Behandlungserfolg also fortsetzt. Eine Umstellung ist darum für Menschen mit HIV eine sorgfältig zu erwägende Option.

Bei der medikamentösen Behandlung der Hypercholesterinämie bei Menschen mit HIV unter einer Kombinationsbehandlung mit einem Hemmer der Protease (oder allenfalls auch einem nicht nukleosidanologen Hemmer der Reversen Transkriptase) bedarf es besonderer Vorsicht. Die Statine (eine Klasse von Medikamenten, die den Blutfettwert senken)

bewirken in der Regel eine Verminderung des Cholesterin- (und des Triglyzerid-)Spiegels und damit des Risikos arteriosklerotischer Veränderungen. Die meisten werden in der Leber auf ähnlichem Wege wie die Hemmer der Protease und die nichtnukleosidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase abgebaut. Dadurch kann die Konzentration von Statinen im Blutplasma manchmal so stark zunehmen, dass Nebenwirkungen (Muskel- und Nervenschädigungen) häufiger und ausgeprägter auftreten.

Stoffwechselstörungen in Zusammenhang mit einer Kombinationsbehandlung gegen HIV stellen ein Problem dar, dessen Bedeutung sich gegenwärtig nur schwer abschätzen lässt. Auf der Grundlage von Analysen einer bei Menschen ohne HIV durchgeführten Langzeitstudie über Risikofaktoren bezüglich Herz- und Kreislaufleiden geht man zurzeit davon aus, dass eine «klassische» Kombinationsbehandlung gegen HIV über einen Zeitraum von 10 Jahren bei 1 bis 2% der Menschen zu arteriosklerotischen Veränderungen im Bereich der Herzkranzgefäße führen wird.

Mitochondriale Toxizität

Mitochondrien sind Strukturen im Zellplasma, deren Aufgabe es ist, durch die Oxidation von Nährstoffen Energie zu erzeugen und Rohstoffe für den Aufbau von Eiweissen und anderen Molekülen bereitzustellen. Sie enthalten Desoxyribonukleinsäure (DNS) – wie das menschliche Erbgut im Zellkern – und so genannte Ribosomen aus Ribonukleinsäure (RNS), an denen der Eiweissaufbau erfolgt.

Je nach Aufgabe einer Zelle finden sich in ihr einige wenige bis Hunderte von Mitochondrien. Besonders reich an Mitochondrien sind zum Beispiel Muskel-, Leber-, Fett- und Nervenzellen, die einen grossen Energiebedarf haben.

Um sich zu vermehren, fügt das HI-Virus sein Erbgut ins Erbgut der Zelle ein. Dieses ist aus DNS aufgebaut, während das Viruserbgut aus RNS besteht. Deshalb muss das Viruserbgut zuerst in DNS umgeschrieben werden, damit es ins Erbgut der Zelle eingefügt werden kann. Das macht die Reverse Transkriptase, ein HIV-eigenes Enzym.

Hemmer der Reversen Transkriptase nennt man nukleosidanalogue, wenn sie den DNS-Bausteinen (also den Nukleosiden) chemisch verwandt sind.

Bei Menschen, die nukleosidanalogue Hemmer der Reversen Transkriptase einnehmen, fügt die Reverse Transkriptase beim Umschreiben von RNS in DNS öfters die in den Medikamenten enthaltenen statt die natürlichen Bausteine ein, wodurch der Umschreibevorgang abgebrochen wird. Das Viruserbgut wird dann nicht ins Erbgut der Zelle eingefügt.

Nun ist es so, dass auch die Zelle und ihre Mitochondrien ein Enzym haben, das DNS-Bausteine aneinander fügt, nämlich die so genannte DNS-Polymerase. Sie ist nötig, um DNS zu kopieren, zum Beispiel im Hinblick auf Teilungsvorgänge. Unglücklicherweise baut auch sie manchmal zugeführte Nukleosidanaloga statt natürliche Nukleoside als Bausteine ein, was den Kopiervorgang abbricht.

Die DNS-Polymerase der Mitochondrien greift viel schneller zu den nukleosidanalogen Bausteinen als die DNS-Polymerase der Zelle. Die DNS der Mitochondrien verfügt zudem – im Gegensatz zur DNS der Zellen – über keinen Reparaturmechanismus. Darum scheint es mit der Zeit zu schwer wiegenden mitochondrialen Störungen zu kommen. Man spricht von mitochondrialer Toxizität einzelner Partner einer Kombinationsbehandlung gegen HIV.

Die Nebenwirkungen der einzelnen nukleosidanalen Hemmer der Reversen Transkriptase sind unterschiedlich bezüglich Häufigkeit, Bedeutung und der betroffenen Organe (siehe Kapitel 2.5). Bei der mitochondrialen Toxizität handelt es sich nicht um eine neue Nebenwirkung, sondern um den Versuch, bekannte Nebenwirkungen zu erklären.

Fettverlust und plastische Chirurgie

Bei Menschen mit HIV, die eine Kombinationsbehandlung gegen HIV durchführen, ergeben sich mittel- bis längerfristig manchmal Stoffwechselstörungen, die in einem Syndrom zusammengefasst werden, das noch nicht genau definiert ist. Dabei stellt die Fettumverteilung (= Lipodystrophie) eine auch äusserlich sichtbare Erscheinung dar. Viele der von dieser Erscheinung Betroffenen empfinden den Fettschwund im Gesicht als besondere Belastung. Denn dieser Fettschwund vermittelt rein äusserlich den Eindruck von Krankheit. Bei Menschen, bei denen eine Umstellung der antiretroviralen Therapie (siehe oben) nicht zum gewünschten Erfolg führt, stehen grundsätzlich Verfahren der plastischen Chirurgie zur Verfügung.

Bei chirurgischen Massnahmen kommen prinzipiell drei Materialien in Frage: Hyaluronsäure, Eigenfett und synthetische Polymilchsäure. Allen gemeinsam ist, dass sie bei Menschen mit HIV nur zu einem vorübergehenden kosmetischen Erfolg führen.

- Hyaluronsäure, ein natürlicher Bestandteil des Bindegewebes, der vor allem im Knorpel vorkommt, wird in oder unter die Haut gespritzt. Die Substanz ist gut verträglich. Das kosmetische Ergebnis ist bei dieser Intervention nur vorübergehend. Hyaluronsäure wird über einen Zeitraum von etwa 6–12 Monaten abgebaut. Es sind immer wieder Einspritzungen nötig.
- Bei der Fetttransplantation wird Fett aus verschiedenen Körperbezirken (meist aus der Unterhaut des Bauches) abgesogen und unter die Haut des Gesichtes gespritzt. Das Fett wird wieder abgebaut.
- In neuerer Zeit wurde auf die synthetische Polymilchsäure (Polylactic Acid = PLA) aufmerksam gemacht, die man seit einiger Zeit kennt. Das Einspritzen in die Haut der Wangen wurde in einer Studie mit etwas mehr als dreissig Menschen mit Fettschwund im Gesicht im Zusammenhang mit einer Kombinationsbehandlung gegen HIV gut vertragen. Das kosmetische Ergebnis ist bei dieser Intervention nur vorübergehend. Synthetische Polymilchsäure ist von Swissmedic nicht zugelassen.

Nicht oder wenig geeignete Materialien sind Polymethyl-Metacrylat, synthetische feste Füllmaterialien, Silikonöl und Kollagen:

- Ein künstlich hergestelltes (synthetisches) Füllmaterial aus einer Aufschwemmung (Suspension) von kleinsten, biologisch nicht abbaubaren Polymethyl-Metacrylat-Kügelchen (25%) in einer Kollagen-Lösung (75%), welche die Bildung von körpereigenem Bindegewebe anregt und damit dazu führt, dass die einzelnen Kügelchen eingekapselt werden, wurde vor einiger Zeit als viel versprechend betrachtet. Da die Kügelchen nicht abgebaut werden, hält die Wirkung länger an. Es zeigte sich aber, dass einzelne der unter die Haut gespritzten Kügelchen vor ihrer Einkapselung durch Blut und Lymphe (Zwischengewebsflüssigkeit) in andere Organe verschleppt werden, wo sie ebenfalls eine bindegewebige Reaktion hervorrufen und so dann Schäden anrichten können. Polymethyl-Metacrylat-Kügelchen sind von Swissmedic nicht zugelassen.

- Synthetische feste Füllmaterialien, z. B. aus Goretex, eignen sich für die Anwendung im Gesicht auch nicht gut. Goretex wird zwar vom Gewebe gut vertragen und kann auch leicht wieder entfernt werden. Es ist aber schwierig, damit jene feinen Formen zu schaffen, wie sie das Gesicht braucht.
- Silikonöl ist als Füllmaterial nicht geeignet, da es als Flüssigkeit wandert. Es kann bindegewebige Knoten (Granulome) hervorrufen oder sich in der Leber ablagern und dort unerwünschte Vorgänge auslösen.
- Kollagen wird aus Rinderhäuten gewonnen, ist teuer und kann allergische Reaktionen auslösen.

Mit verschiedenen Methoden wird versucht, den Leidensdruck zu mildern, den einige Menschen mit Fettschwund im Gesicht verspüren. Es hat sich noch kein Verfahren durchgesetzt. Einer von mehreren Aspekten sind die hohen Kosten der Intervention, die von den Krankenversicherungen zumindest zum jetzigen Zeitpunkt nicht übernommen werden.

Wechselwirkungen von Medikamenten

Hemmer der Protease und die nichtnukleosidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase führen gelegentlich zu schwer wiegenden Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen (zugelassene Medikamente, in der Schweiz nicht registrierte Präparate, illegale Drogen, legale pflanzliche Extrakte usw.), die in der Leber auf gleichen oder ähnlichen Wegen (v. a. durch das Enzym 3A4 des Zytochrom-P450-Systems) abgebaut werden. Das kann dazu führen, dass sowohl das Medikament gegen HIV als auch der andere Wirkstoff eine zu tiefe oder eine zu hohe Konzentration im Körper erreicht. Zu hohe Konzentrationen verursachen häufig Nebenwirkungen. Zu tiefe Konzentration bedeutet eine verminderte Wirksamkeit und im Falle der Medikamente gegen HIV auch die Gefahr der Entwicklung resistenter Viren. Besondere Beachtung erfordern selbstverständlich auch die Wechselwirkungen zwischen den Partnern einer Kombinationsbehandlung gegen HIV.

Selten muss der Beginn einer Kombinationsbehandlung gegen HIV zurückgestellt werden, bis eine Begleit- oder Folgeerkrankung, z. B. eine Tuberkulose, beherrscht wird.

Das HI-Virus kann gegen jede bisher eingesetzte Substanz unempfindlich (resistent) werden. Sie verliert damit ganz oder zumindest teilweise ihre Wirksamkeit. Die Substanz kann im weiteren Verlauf der HIV-Infektion nicht mehr oder – bei noch teilweise erhaltener Wirksamkeit – bestenfalls «zur Not» eingesetzt werden, wenn es gegen ein Virus keine optimal wirksamen Medikamente mehr gibt.

Aufgrund all dieser Schwierigkeiten sollte jede Einnahme von Wirkstoffen (zugelassene Medikamente, in der Schweiz nicht registrierte Präparate, illegale Drogen, legale pflanzliche Extrakte usw.) vorgängig mit dem Arzt oder der Ärztin besprochen werden.

2.4 | HIV-PEP: die Ansteckung nach einer Risikosituation verhindern

HIV-PEP steht für Post-Expositions-Prophylaxe betreffend HIV und meint, dass eine Wirkstoffkombination dann **vorbeugend** eingesetzt wird, wenn eine Übertragung von HIV erfolgt sein könnte. Ziel der HIV-PEP ist es, eine HIV-Infektion zu verhindern, konkret die Vermehrung von HIV in den Zielzellen (z. B. CD4-Zellen) und die weitere Ausbreitung von HIV im Körper sofort nach einer Virusübertragung zu verhindern. 1990 empfahl die Subkommission Klinik der Eidgenössischen Kommission für Aids-Fragen die Einnahme von AZT nach Verletzungen im Medizinalbereich im Sinne einer HIV-PEP, also beispielsweise nach dem Stich mit einer HIV-infizierten Nadel. Rund fünf Jahre später belegte eine Studie, dass dadurch das Risiko einer HIV-Übertragung um etwa 80% gesenkt worden war. Ein weiterer Hinweis auf eine mögliche Wirksamkeit der HIV-PEP stammt aus einer Studie bei Schwangeren, in der die Einnahme von AZT zu einer Reduktion der HIV-Übertragung von der Mutter auf das Kind führte, und zwar um etwa 70%. Lediglich 9 bis 17% dieser Risikoreduktion lassen sich jedoch durch eine Reduktion des Viral Load im Blutplasma der Mutter erklären. Dass der Einsatz einer Kombinationstherapie im Zusammenhang mit der HIV-PEP im Medizinalbereich wirksamer ist als die Behandlung mit einem einzelnen Medikament gegen HIV (z. B. AZT), ist wahrscheinlich, insbesondere dann, wenn die Möglichkeit der Übertragung einer resistenten Virusvariante besteht. Daten dazu existieren jedoch nicht. Dass eine HIV-PEP auch nach Sexualkontakten wirksam sein könnte ist aus Analogie zu den beiden erwähnten Studien sowie aufgrund von Tierversuchen wahrscheinlich.

Die HIV-PEP im Medizinalbereich

HIV wird beim ungeschützten Geschlechtsverkehr, beim Tausch gebrauchter Spritzen oder Nadeln für den Drogenkonsum, während der Schwangerschaft, der Geburt und beim Stillen von einem Menschen auf den anderen übertragen. Im Medizinalbereich ist eine Übertragung dann möglich, wenn sich z. B. jemand mit einer HIV-infizierten Nadel sticht oder (ganz selten) wenn ein Blutspritzer ins Auge gelangt. Bei Verletzungen soll als lokale Massnahme die Wunde ausgeblutet und desinfiziert werden (PVP-Jod, alkoholische Präparate). Gelangen Blutspritzer ins Auge, sollte dieses mit physiologischer Kochsalzlösung oder mit einem Desinfektionsmittel für Schleimhäute gespült werden. Passiert der Unfall in einem Spital oder in einer Pflegeeinrichtung, sollte die betreffende Person sofort den Personalarzt oder die Personalärztin bzw. die für diesen Fall bestimmte Medizinalperson aufsuchen. Die zuständige Medizinalperson wird zunächst eine Risikoabschätzung vornehmen, d. h. in erster Linie abklären, ob jener Mensch, der als mögliche Infektionsquelle in Frage kommt, HIV-infiziert ist oder nicht. Falls die Person tatsächlich HIV-positiv ist, so ist eine Übertragung wahrscheinlicher, wenn sie sich eben erst angesteckt hat oder an einer ausgeprägten Abwehrschwäche leidet. Ausserdem hängt das Übertragungsrisiko entscheidend von der Art der Verletzung ab. Auf Grund statistischer Erhebungen ist mit einer Übertragung auf etwa 300 Stichverletzungen mit infektiösen Nadeln zu rechnen. Falls eine mögliche HIV-Übertragung nicht weitgehend ausgeschlossen werden kann, wird oft sofort eine Kombinationsbehandlung gegen HIV begonnen. Ergeben die weiteren Abklärungen, dass die Indexperson – also jene Person, von der das mögliche Infektionsrisiko ausging – nicht HIV-infiziert ist, wird die Behandlung abgebrochen, im andern Fall über zwei bis vier Wochen durchgeführt. Der sofortige Behandlungsbeginn ist entscheidend: Eine HIV-PEP, die später als 72 Stunden nach

der möglichen Übertragung einsetzt, ist sinnlos. Ergebnisse von Untersuchungen an Tiermodellen und Erfahrungsberichte zur PEP beim Menschen zeigen, dass eine HIV-PEP deutlich weniger wirksam ist, wenn sie später als 24 Stunden nach dem Ereignis begonnen und während lediglich zwei anstelle von vier Wochen durchgeführt wurde.

Die HIV-PEP ausserhalb des Medizinalbereiches

Es ist anzunehmen, dass eine HIV-PEP auch nach Geschlechtsverkehr bzw. einem Nadeltausch mit HIV-Übertragungsrisiko wirksam ist. Die entscheidenden Fragestellungen sind die gleichen wie bei einer möglichen HIV-Exposition im Medizinalbereich.

Im sexuellen Bereich sind lokale Massnahmen wenig geeignet, um eine Infektion zu verhindern. Es ist aber denkbar, dass sie das Risiko einer HIV-Übertragung etwas vermindern. Nach Vaginalverkehr wird gelegentlich die Durchführung einer Scheidendusche, nach Analverkehr ein Einlauf mit einem Desinfektionsmittel für Schleimhäute (mit geeigneter Pufferlösung) empfohlen. Wichtig ist aber, dass es dabei nicht zu Verletzungen der Schleimhaut kommt. Wenn Blut oder Samenflüssigkeit auf die Mund- oder Nasenschleimhaut oder auf die Bindehaut des Auges gelangen, soll mit reichlich Wasser gespült werden. Finden sich die erwähnten Körperflüssigkeiten auf verletzter äusserer Haut, empfehlen sich das Waschen mit Wasser und Seife und das Reinigen mit Desinfektionsmitteln.

Für die Risikoabschätzung ist es entscheidend, zu wissen, ob der Mensch, der als mögliche Infektionsquelle in Betracht kommt, tatsächlich HIV-infiziert ist oder nicht. Ungeschützter Sexualverkehr und Nadeltausch mit einer HIV-positiven Person haben ein ähnliches Risiko wie eine Stichverletzung mit HIV-infiziertem Blut; es beträgt – bei einem grossen Streubereich – im Durchschnitt (wie oben erwähnt) etwa 1 auf 300. Das HIV-Infektionsrisiko bei einer Verletzung an einer herumliegenden Fixernadel ist demgegenüber verschwindend klein (siehe Abschnitt am Schluss dieses Kapitels).

Die Aufnahme einer HIV-PEP wird erwogen bei:

- ungeschütztem analem oder vaginalem Geschlechtsverkehr,
- ungeschütztem oralem Geschlechtsverkehr mit Ejakulation oder – während der Menstruationsblutung oder
- Spritzen-/Nadeltausch, wenn der Indexpartner oder die Indexpartnerin sicher oder zumindest sehr wahrscheinlich HIV-positiv ist.

Wenn es nicht sicher ist, ob die Indexperson HIV-negativ ist, soll man sie motivieren, sofort einen HIV-Test durchführen zu lassen.

Menschen, die eine HIV-PEP durchführen, sollen sich bewusst sein, dass das Risiko einer Ansteckung zwar vermindert, aber nicht aufgehoben wird. Eine HIV-PEP kann Safer Sex und Safer Use (siehe Kapitel 1.2) nicht ersetzen. Da bei der HIV-PEP die gleichen Medikamente wie bei der Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt werden, sind grundsätzlich die gleichen Nebenwirkungen zu erwarten. Allerdings berichten HIV-negative Personen unter PEP weit häufiger über Übelkeit und Bauchschmerzen als dies bei der Behandlung von HIV-infizierten Personen der Fall ist. Einzelne Medikamente haben eine schädliche Wirkung auf Embryo und Fötus, z. B. bei Efavirenz. Sie dürfen darum bei möglicher oder gesicherter Schwangerschaft

nicht eingesetzt werden. Bei anderen Medikamenten ist eine schädliche Wirkung nicht ausgeschlossen.

Vorsichtsmassnahmen

Nach wie vor sollen alle Vorkehrungen getroffen werden, um eine HIV-Übertragung zu verhindern (Einhaltung der Hygienevorschriften, Optimierung der Abläufe am Arbeitsplatz, Safer Sex, Safer Use). Falls trotzdem eine Risikosituation eintritt, empfiehlt es sich, mit einem Arzt oder einer Ärztin zu sprechen. Es geht dabei nicht nur um die Abschätzung des Risikos einer Übertragung von HIV, sondern auch von anderen Erregern wie Hepatitis-Viren (siehe Kapitel 4.6) oder Erregern von Geschlechtskrankheiten – bei Stichverletzungen durch herumliegende Fixernadeln zusätzlich um das Starrkrampf-Bakterium (siehe Abschnitt am Schluss dieses Kapitels).

Darüber hinaus sollen aber auch die Umstände eruiert werden, die zur Situation geführt haben. Vielleicht riss z. B. ein Präservativ wegen:

- schlechter Qualität (kein Gütesiegel),
- falscher Lagerung (zu heiss),
- überschrittenen Verfalldatums,
- unsorgfältigen Auspackens,
- fetthaltigen Gleitmittels,
- fehlenden Reservoirs für die Samenflüssigkeit.

Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin sollte in jedem Fall mit einem HIV-Behandlungszentrum in Verbindung treten. Damit über die HIV-PEP genauere Erkenntnisse gewonnen werden können, müssen zu allen Fällen, in denen eine HIV-PEP verschrieben wird, anonymisierte Fragebogen ausgefüllt werden. Die Kosten für die HIV-PEP werden je nach Risikosituation entweder von der obligatorischen Unfall- oder von der Krankenversicherung übernommen.

Genauere Angaben über die HIV-PEP finden sich in folgenden Publikationen:

- Empfehlungen zur HIV-Post-Expositions-Prophylaxe ausserhalb des Medizinalbereichs – Update 2006, BAG-Bulletin 36/06 vom 4. 9. 06.
- Verhütung blutübertragbarer Infektionen im Gesundheitswesen, Bestellnummer 2869/30.d, Suva, Arbeitsmedizin, Postfach, 6002 Luzern
- Aktualisierte Empfehlungen 2002 zur beruflichen Exposition mit Blut oder biologischen Flüssigkeiten der Fachkommission Klinik und Therapie HIV/AIDS, BAG-Bulletin 10/02 vom 4. 3. 02

HIV-Behandlungszentren in der Schweiz	
Aarau	HIV-Sprechstunde, Ambulatorium Medizin, Haus 7, Kantonsspital, 5000 Aarau, Tel. 062 838 68 12
Baden	Sprechstunde für Infektionskrankheiten, Kantonsspital, 5404 Baden, Tel. 056 486 25 84
Basel	Medizinische Poliklinik, Universitätsspital, 4031 Basel, Tel. 061 265 50 05
Bern	HIV-Sprechstunde, Medizinische Poliklinik, Inselspital, 3010 Bern, Tel. 031 632 25 25
Genève	Division des maladies infectieuses, HCUG, 1211 Genève, tél. 022 372 96 17
Lausanne	Division des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne, tél. 021 314 10 23
Lugano	Ambulatorio di malattia infettiva, Sede Civico, 6900 Lugano, tel. 091 805 60 21
St. Gallen	Infektiologische Sprechstunde, Kantonsspital, 9007 St. Gallen, Tel. 071 494 10 28
Zürich	Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital, 8091 Zürich, Tel. 044 255 33 22 Zentrum für Infektionskrankheiten, Klinik Im Park, 8038 Zürich, Tel. 044 209 20 60

Verletzung durch Nadeln an öffentlichen Orten

Es kommt vor, dass gebrauchte Spritzen und Nadeln von drogenabhängigen Menschen am Ort des Konsums zurückgelassen werden. Führen solche Spritzen zu Nadelstichverletzungen, löst das oft grosse Besorgnis aus, obwohl weltweit kein einziger Fall einer HIV-Übertragung durch herumliegende Spritzen und Nadeln dokumentiert ist. Eine HIV-PEP wird grundsätzlich nicht empfohlen. Die pädiatrische AIDS-Gruppe Schweiz (PAGS) und die Subkommission Klinik der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (BAG-Bulletin 17/01 vom 23. 4. 01) empfehlen hingegen, einen Arzt/eine Ärztin aufzusuchen, um:

- die Umstände (Ort, Zeit, Zustand der Spritze) und Art der Verletzung zu dokumentieren. Es ist meistens nicht nötig, die Spritze sicherzustellen. Auch ist es nicht sinnvoll, wenn das Material Laboruntersuchungen unterzogen wird;
- eine Auffrischimpfung gegen Starrkrampf (Tetanus) durchzuführen, falls die letzte Impfung mehr als fünf Jahre zurückliegt, bzw. um die Grundimmunisierung bei Kindern mit noch unvollständigem Impfschutz zu vervollständigen;
- Ausgangs- und Folgeuntersuchungen bezüglich der drei Viren HIV, Hepatitis B und Hepatitis C durchzuführen;
- bei Menschen, die noch nicht gegen Hepatitis B geimpft worden sind, eine aktive Impfung gegen Hepatitis B einzuleiten, bzw. bei bereits geimpften Menschen, falls notwendig, eine Auffrischimpfung durchzuführen;
- Menschen, bei denen anlässlich der Nachkontrollen eine akute Hepatitis C festgestellt wird, eine Therapie mit Interferon anzubieten.

2.5 | Die einzelnen Medikamente nach Wirkstoffklassen

Im Folgenden findet sich eine Übersicht über jene Medikamente gegen HIV, die zurzeit in der Schweiz zugelassen sind oder von denen anzunehmen ist, dass sie in absehbarer Zeit bei Swissmedic registriert werden.

Gegenwärtig stehen Medikamente zur Verfügung, die drei verschiedene, für die Neubildung von HIV notwendige Schritte hemmen: Hemmer des Viruseintritts in die Zelle (Entry-Inhibitoren), Hemmer der Reversen Transkriptase und Hemmer der Protease. Zur Hemmung des Viruseintritts gibt es Medikamente aus zwei, zur Hemmung der Reversen Transkriptase gibt es Medikamente aus drei Substanzklassen (vgl. Übersicht). Auch in Zukunft werden Medikamente auf den Markt kommen, welche die genannten Virus-Entwicklungsschritte hemmen und wahrscheinlich kommen auch Wirkstoffe dazu, die weitere Schritte der HIV-Neubildung hemmen, z. B. Hemmer der Integrase, also jenes Enzymsystems, welches dafür sorgt, dass das aus Ribonukleinsäure (RNS) in Desoxyribonukleinsäure (DNS) umgeschriebene Viruserbgut in das Erbgut der befallenen Zelle eingefügt werden kann.

In der Schweiz gegenwärtig verfügbare Medikamente gegen HIV

Entry Inhibitoren: CCR5-Antagonisten (CCR5A)					
Handelsname	Substanz	Dosierung (mg/Tag)	Darreichungsform	Häufige Nebenwirkungen	Bemerkungen
	Maraviroc (MVC)		Tabletten		nicht zugelassen
	Vicriviroc (VVC)		Tabletten		nicht zugelassen

Entry Inhibitoren: Hemmer der Fusion (FI)					
Handelsname	Substanz	Dosierung (mg/Tag)	Darreichungsform	Häufige Nebenwirkungen	Bemerkungen
Fuzeon®	Enfuvirtide (T-20)	2 × 90	Ampullen	Reaktion an Einstichstelle	kassenpflichtig

Nukleosidanaloga Hemmer der Reversen Transkriptase (NRTI)						
Handelsname	Substanz	Dosierung (mg/Tag)	Darreichungsform	Häufige Nebenwirkungen	Bemerkungen	
Retrovir® AZI®	Zidovudin (ZDV, AZT)	2×250 oder 2×300	Tabletten Kapseln Sirup Ampullen	Blutarmut, Übelkeit	kassenpflichtig	
Videx® EC	Didanosin (ddl)	1×250 (<60 kg) oder 1×400 (>60 kg)	Kapseln	Durchfall, Entzündung der Bauchspeicheldrüse	kassenpflichtig, nüchtern einnehmen	
3TC® (EpiVir®)	Lamivudin (3TC)	2×150 oder 1×300	Tabletten Lösung	Übelkeit, Kopfweg	kassenpflichtig	
Zerit®	Stavudin (d4T)	2×30 (<60 kg) 2×40 (>60 kg)	Kapseln Pulver	Nervenstörung	kassenpflichtig	
Ziagen®	Abacavir (ABC)	1×600 oder 2×300	Tabletten Lösung	Überempfindlichkeitsreaktion, Kopfweg	kassenpflichtig	
Emtriva®	Emtricitabin (FTC)	1×200	Kapseln	Übelkeit Durchfall	kassenpflichtig	
Combivir®	Zidovudin/ Lamivudin	2×300/150	Tabletten	siehe Zidovudin und Lamivudin	kassenpflichtig	
Trizivir®	Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir	2×300/150/300	Tabletten	siehe Zidovudin, Lamivudin und Abacavir	kassenpflichtig	
Kivexa®	Lamivudin/ Abacavir	1×300/600 2×150/300	Tabletten	siehe Lamivudin und Abacavir	kassenpflichtig	

Nukleotidanaloge Hemmer der Reversen Transkriptase (NtRTI)					
Handelsname	Substanz	Dosierung (mg/Tag)	Darreichungsform	Häufige Nebenwirkungen	Bemerkungen
Viread®	Tenofovir-DF (TDF)	1 × 300	Tabletten	Übelkeit, Durchfall	kassenpflichtig
Truvada®	Tenofovir-DF/Emtricitabin	1 × 300/200	Tabletten	Siehe Tenofovir und Emtricitabin	nicht kassenpflichtig
Atripla®	Tenofovir-DF/Emtricitabin/ Efavirenz	1 × 300/200/600	Tabletten	Siehe Tenofovir, Emtricitabin und Efavirenz	nicht zugelassen nicht in Schwangerschaft

Nichtnukleotidanaloge Hemmer der Reversen Transkriptase (NNRTI)					
Handelsname	Substanz	Dosierung* (mg/Tag)	Darreichungsform	Häufige Nebenwirkungen	Bemerkungen
Viramune®	Nevirapin (NVP)	2 × 200	Tabletten	Hautausschlag, Überempfindlichkeitsreaktion	kassenpflichtig, einschleichende Dosierung
Stocrin® (Sustiva®)	Efavirenz (EFV)	1 × 600	Kapseln Tabletten Sirup	Schwindel, Hautausschlag	kassenpflichtig, nicht bei Schwangerschaft

Hemmer der Protease (PI)

Handelsname	Substanz	Dosierung* (mg/Tag)	Darreichungsform	Häufige Nebenwirkungen	Bemerkungen
Invirase®	Saquinavir (SQV-HGC) Hard-Gel	2×1000 & RTV 2×100 oder 1×1600 & RTV 1×200	Kapseln	Durchfall, Übelkeit	kassenpflichtig, zum Essen einnehmen
Crixivan®	Indinavir (IDV)	2×800 & RTV 2×100	Kapseln	Übelkeit, Nierensteine	kassenpflichtig, nüchtern oder mit fettarmer Mahlzeit einnehmen
Norvir®	Ritonavir (RTV)	2×100–200, heute nur noch zur Boosterung verwendet	Kapseln	Durchfall, Übelkeit	kassenpflichtig, einschleichende Dosierung
Viracept®	Nelfinavir (NFV)	2×1250	Tabletten Pulver	Durchfall, Hautausschlag	kassenpflichtig, zum Essen einnehmen
Kaletra®	Lopinavir (LPV) und Ritonavir	2×500 (400/100)	Kapseln	Durchfall Übelkeit	kassenpflichtig zum Essen einnehmen
Telzir™	Fosamprenavir (Fos-APV)	2×700 & RTV 2×100	Tabletten	Übelkeit, Durchfall, Hautausschlag	kassenpflichtig, nicht bei Schwangerschaft
Reyataz®	Atazanavir (ATV)	1×300 & RTV 1×100	Tabletten	Gelbe Augen	kassenpflichtig zum Essen einnehmen, nicht in Schwangerschaft
Aptivus®	Tipranavir (TPV)	2×500 & RTV 2×200	Tabletten	Durchfall, Übelkeit	kassenpflichtig nicht in Schwangerschaft
Prezista®	Darunavir (DRV)	2×600 & RTV 2×100	Tabletten	Durchfall, Übelkeit	nicht registriert nicht in Schwangerschaft

* Bei gleichzeitiger Einnahme nicht-nukleosidanaloger Hemmer der Reversen Transkriptase (NNRTI) sind die meisten Proteasehemmer anders zu dosieren und dürfen nur zusammen mit einer kleinen Dosis Ritonavir eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir mit einem zweiten Proteasehemmer ist Ritonavir niedriger (2×100–200 mg pro Tag) und der zweite Proteasehemmer in häufig anders als im Arzneimittelkompendium angegeben zu dosieren. Die Kombination von Ritonavir mit Kaletra® ist nicht empfohlen. Die Kombination einer niedrigen Dosis Ritonavir mit einem Proteasehemmer ist grundsätzlich sinnvoll, wenn auch bei einzelnen Proteasehemmern eine nicht-registrierte Dosierung (*dargestellt in*

Schrägschrift) angegeben ist, und führt zu höheren und zuverlässiger wirksamen Wirkstoffkonzentrationen des zweiten Proteasehemmers. Im Falle von Indinavir, Fos-Amprenavir, Lopinavir, Tipranavir, Darunavir und Saquinavir erlaubt dies eine zweimal tägliche Dosierung. Im Falle von Fos-Amprenavir, Lopinavir und Saquinavir unter Umständen (nicht-registrierte Dosierung (*dargestellt in Schrägschrift*)) eine einmal tägliche Dosierung bei bisher unbehandelten PatientInnen und bei Atazanavir eine einmal tägliche Dosierung auch bei vorbehandelten PatientInnen. Höhere Wirkstoffkonzentrationen bergen prinzipiell das Risiko vermehrter Nebenwirkungen. Die Rücksprache mit Experten oder Expertinnen ist empfohlen.

Entry-Inhibitoren

Entry-Inhibitoren verhindern, dass HIV in die Zielzellen gelangen. In diesem Zusammenhang werden gegenwärtig mindestens drei Mechanismen genauer untersucht (siehe auch Kapitel 3.2).

Entry Inhibitoren: CCR5-Antagonisten (CCR5A)

Die CD4-Zellen tragen an ihrer Oberfläche noch weitere Eiweisse, die dem HI-Virus als Zusatzschlösser (auch: Co-Rezeptoren) dienen. Alle bisher untersuchten HIV-Varianten benutzen entweder die Co-Rezeptoren CCR5 (= R5-Viren) oder CXCR4 (=R4-Viren). HIV-Varianten, die befallene Zellen nicht dazu bringen, mit anderen Zellen zu Riesenzellen (Synzytien) zu verschmelzen, brauchen CCR5 als Co-Rezeptor. Dieser kommt hauptsächlich bei T-Lymphozyten und Makrophagen vor und hat als natürliche Schlüssel MIP-1alpha, MIP-1beta und RANTES. Ist der Rezeptor durch diese natürlichen Schlüssel oder eine chemische Substanz besetzt, ist R5-Viren der Eintritt in die Zelle verwehrt. Es besteht aber nach wie vor die grundsätzliche Befürchtung, dass durch den Einsatz von Blockern des Co-Rezeptors CCR5 einfach jene HIV-Varianten bevorteilt werden, die den Co-Rezeptor CXCR4 benutzen. Ob diese Befürchtung berechtigt ist oder nicht, werden Studien mit wesentlich mehr Versuchspersonen über einen längeren Zeitraum zeigen.

Maraviroc (MVR, Markenname: NN)

Maraviroc, ein CCR5-Antagonist, wird als Bestandteil von Kombinationstherapien zur Behandlung der HIV-Infektion zurzeit nur im Rahmen von Phase II/III-Studien eingesetzt und dort in einer Dosierung von einmal täglich 300mg oder zweimal täglich je 300 mg verabreicht.

Maraviroc scheint bei Patientinnen und Patienten gut verträglich zu sein. Bisher wurde über Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit und Blähungen berichtet. Diese Beschwerden waren aber nicht häufiger oder schwerer unter Maraviroc als bei denjenigen Patienten und Patientinnen in der Placebo-Gruppe.

Maraviroc ist lediglich wirksam gegen Viren, die als Korezeptor ausschliesslich das CCR5-Molekül benutzen (R5-Viren). Keine Wirkung zu erwarten ist gegen Viren die als Korezeptor CXR4 benutzen; wenig Wirkung – wenn überhaupt – ist ebenfalls zu erwarten gegen so genannt dualtrophe HI-Viren, d. h. solche HI-Viren, die als Korezeptor sowohl CCR5 als auch CXR4 benutzen können. Vor dem Einsatz von Maraviroc muss deshalb der genaue Korezeptor-Tropismus des Virus bestimmt werden.

Maraviroc wird wie viele andere Substanzen auch in der Leber über das so genannte Cytochrom P450 Enzym-System abgebaut. Wechselwirkungen mit anderen Substanzen und Medikamenten sind vor allem dann zu erwarten, wenn diese dasselbe Enzymsystem für ihren Abbau benutzen. Das Resultat dieser Wechselwirkungen sind dann zu hohe oder zu niedrige Blutspiegel von Maraviroc und/oder der anderen Substanzen. Ein Gespräch mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin klärt Sie über mögliche Wechselwirkungen auf.

Maraviroc könnte aufgrund seiner bis anhin guten Verträglichkeit vor allem für Patienten und Patientinnen ohne Therapieerfahrung Vorteile bringen.

Entry Inhibitoren: Hemmer der Fusion (FI)

Fusionshemmer verhindern, dass die Hülle des HI-Virus und die Membran der CD4-Zelle miteinander verschmelzen und das Virus-Erbgut so in die Zelle gelangt.

Enfuvirtide (T-20, Markenname: Fuzeon®)

Enfuvirtide ist derzeit der einzige Hemmer der Fusion und wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie bei Patientinnen und Patienten eingesetzt, bei denen bereits mehrere Kombinationstherapien unwirksam geworden sind und die Viruslast deshalb nicht supprimiert werden konnte. Es wird zweimal täglich in einer Dosierung von je 90 mg unter die Haut gespritzt.

Die Substanz Enfuvirtide ist in der Regel gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hautreaktionen an der Einstichstelle, die sich durch Rötung, Entzündung, Verhärtung manifestieren können. Andere Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sind vergleichsweise selten.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind bei Enfuvirtide bislang nicht bekannt.

Hemmer der Reversen Transkriptase

Die Medikamente der Klasse der Hemmer (Inhibitoren) der Reversen Transkriptase (RT) lassen sich in drei Gruppen einteilen:

- nukleosidanaloge (NRTI)
- nukleotidanalogue Hemmer (NtRTI) und
- nichtnukleosidanalogue (NNRTI)

In der Schweiz waren im Winter 2006/2007 sechs verschiedene nukleosidanalogue, zwei nichtnukleosidanalogue und ein nukleotidanalogue Hemmer der Reversen Transkriptase zugelassen. Der Wirkungsmechanismus der nukleosidanalogen und nukleotidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase beruht im Wesentlichen auf der Hemmung eines viruseigenen Enzyms, **der Reversen Transkriptase**. Diese Substanzen werden beim Umschreiben des Viruserbguts als falsche Bausteine eingebaut, worauf der Prozess des Umschreibens (Transkription) abbricht. Von daher ist grundsätzlich eine vergleichbare Wirkung aller Substanzen zu erwarten. Dennoch gibt es Unterschiede in der Wirksamkeit; deutlich unterschiedlich sind die Substanzen bezüglich ihrer individuellen Nebenwirkungen. Zwischen einzelnen Vertretern der nukleosidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase besteht eine weit gehende Kreuzresistenz.

Nukleosidanalogue Hemmer der Reversen Transkriptase (NRTI)

Nukleosidanalogue Hemmer der Reversen Transkriptase werden in Kombination mit Wirkstoffen aus anderen Substanzklassen (NNRTI oder PI) eingesetzt.

Die Klasse der nukleosidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase steht im Verdacht, bei länger dauerndem Einsatz ein Syndrom mitzuerursachen, das vermutlich zumindest teilweise auf eine Beeinträchtigung der Mitochondrien zurückzuführen ist und sich in einer Störung der Leberfunktion, einer Steigerung des Fettabbaus, einer Zunahme des Fett- und

Milchsäurespiegels im Blut und einer Schädigung von Nervenzellen äussern kann (siehe Kapitel 2.3). Dabei scheinen die einzelnen Vertreter der Klasse in unterschiedlichem Ausmass an dieser Nebenwirkung beteiligt zu sein.

Damit die nukleosidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase in der HIV-infizierten menschlichen Zelle aktiv werden können, müssen sie durch ein körpereigenes Enzym – die so genannte Phosphorylase – chemisch verändert («aktiviert») werden. Bei einzelnen Menschen ist zu beobachten, dass der Viral Load während einer Behandlung mit nukleosidanalogen Hemmern der Reversen Transkriptase anstieg, obwohl sie HIV-Varianten aufwiesen, deren Vermehrung im Reagenzglas durch die Wirkstoffe gehemmt wurde. Es gibt Hinweise darauf, dass bei diesen Personen die Phosphorylase mit der Zeit erlahmt. Der Wiederanstieg des Viral Load ist hier also nicht darauf zurückzuführen, dass resistente HIV-Varianten entstanden, sondern, dass sich Stoffwechselfvorgänge in den Zellen veränderten. Deshalb wird manchmal von «Zellresistenz» gesprochen. Das ist allerdings ein etwas unglücklicher Begriff, denn die Zellen sind ja nicht gegen das Virus resistent.

Nukleosidanaloge Hemmer der Reversen Transkriptase werden über die Niere ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist deshalb die Dosis der Nierenfunktion anzupassen.

Zidovudin (AZT, Markenname: Retrovir® AZT®)

Zidovudin wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion zweimal täglich in einer Dosierung von je 250 mg oder von je 300 mg eingesetzt.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Zidovudin sind Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Schwindel, Kopf- und Muskelschmerzen. Gehäuft treten diese Nebenwirkungen am Beginn einer Therapie auf, sind aber in der Regel mild bis moderat und verlieren sich spontan nach den ersten Behandlungswochen. Die gastrointestinalen Beschwerden sind symptomatisch gut behandelbar. Die bedeutsamste Nebenwirkung von Zidovudin nach längerer Einnahme ist die Blutarmut (Anämie). Diese Blutarmut tritt zwar regelmässig auf, ist aber in den meisten Fällen unbedenklich. Bei schwerer Anämie wird in der Regel Zidovudin abgesetzt und durch ein anderes Medikament ersetzt.

Zidovudin ist ebenfalls als Bestandteil von Kombinationsmedikamenten erhältlich, die auch zweimal täglich eingenommen werden müssen: Combivir® (300 mg Zidovudin und 150 mg Lamivudin), Trizivir® (300 mg Zidovudin, 150 mg Lamivudin und 300 mg Abacavir).

Die Substanz Zidovudin kann Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten aufweisen. Im Vergleich zu den PIs oder den NNRTIs sind Wechselwirkungen zwischen NRTIs aber vergleichsweise selten. Die Wirksamkeit von gleichzeitig eingenommenem Zidovudin und Stavudin entspricht nicht derjenigen anderer Zweierkombination; die Substanzen sind antagonistisch. Das Gespräch mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin klärt Sie über mögliche Wechselwirkungen auf.

Didanosin (ddI, Markenname: Videx®)

Didanosin wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion in der Dosierung von einmal täglich 400 mg (bei Körpergewicht über 60 kg) oder von einmal täglich 250 mg (bei Körper-

gewicht unter 60 kg) eingesetzt. Didanosin muss nüchtern, das heisst frühestens 2 Stunden nach oder spätestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Häufigste Nebenwirkungen bei Didanosin sind gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen. Eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) kann auch bei längerer Einnahme vorkommen. Aufgrund eines erhöhten Risikos einer akuten oder chronischen Pankreatitis bei Alkoholmissbrauch, wird von der Einnahme von Didanosin abgeraten.

Didanosin kann Wechselwirkungen mit anderen Substanzen und Medikamenten aufweisen. Im Vergleich zu den PIs oder den NNRTIs sind Wechselwirkungen zwischen NRTIs aber vergleichsweise selten. Trotzdem sollte darauf geachtet werden, dass Didanosin nicht gleichzeitig mit anderen Medikamenten verabreicht wird, die selber das Risiko einer Pankreatitis steigern können. Bei gleichzeitiger Einnahme von Didanosin mit Stavudin (d4T) kann Didanosin in seltenen Fällen zu Laktatazidose führen. Ebenfalls gilt, dass bei einer gleichzeitigen Einnahme von Didanosin und Tenofovir (TDF) die Dosierung von Didanosin verändert werden muss. Das Gespräch mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin klärt Sie über weitere Wechselwirkungen auf.

Zalcitabin (ddC, Markenname: Hivid®)

Zalcitabin wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion in einer Dosierung von dreimal täglich je 0.75 mg eingesetzt. Zalcitabin muss zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die bedeutendste Nebenwirkung von Zalcitabin ist eine Polyneuropathie, eine Erkrankung, die mehrere Nerven betrifft. In der Regel bildet sich aber eine durch Zalcitabin verursachte Polyneuropathie nach Absetzen der Substanz über einige Wochen wieder zurück.

Aufgrund der umständlichen Einnahmeverfahren, dem relativ hohem Risiko einer Polyneuropathie (bis zu 30%) und der vermutlich geringeren Wirksamkeit verglichen mit anderen NRTI's wird Zalcitabin derzeit nur noch selten in einer Kombinationstherapie verwendet. In der Schweiz bis 2004 zugelassen, kann Zalcitabin aber weiterhin aus dem Ausland bezogen werden.

Zalcitabin kann Wechselwirkungen mit anderen Substanzen und Medikamenten aufweisen. Im Vergleich zu den PIs oder den NNRTIs sind Wechselwirkungen zwischen NRTIs aber vergleichsweise selten. Die gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die ähnliche Nebenwirkungen wie Zalcitabin (z. B. Stavudin) verursachen können, müssen vermieden werden. Das Gespräch mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin klärt Sie über die möglichen Wechselwirkungen auf.

Stavudin (d4T, Markenname: Zerit®)

Stavudin wird zur als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion in einer Dosierung von zweimal täglich je 40 mg (bei Körpergewicht über 60 kg) oder von zweimal täglich 30 mg (bei Körpergewicht unter 60 kg) eingesetzt.

Die bedeutendste Nebenwirkung von Stavudin ist eine periphere Polyneuropathie, eine Erkrankung, die mehrere Nerven betrifft. Selten treten Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auf.

Die Substanz Stavudin kann Wechselwirkungen mit anderen Substanzen oder Medikamenten aufweisen. Im Vergleich zu den PIs oder den NNRTIs sind Wechselwirkungen zwischen NRTIs aber vergleichsweise selten. Die Wirksamkeit von gleichzeitig eingenommenem Stavudin und Zidovudin entspricht nicht derjenigen anderer Zweierkombination; die Substanzen sind antagonistisch. Bei gleichzeitiger Einnahme von Stavudin mit Didanosin kann Stavudin in seltenen Fällen zu Laktatazidose führen. Die gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die ähnliche Nebenwirkungen wie Stavudin (z. B. Zalcitabin) verursachen können, müssen vermieden werden. Das Gespräch mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin klärt Sie über mögliche weitere Wechselwirkungen auf.

Lamivudin (3TC, Markenname: 3TC®)

Lamivudin wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion (teilweise auch der Behandlung einer Hepatitis B-Infektion) in einer Dosierung von einmal täglich 300 mg oder von zweimal täglich je 150 mg eingesetzt.

Lamivudin ist in der Regel sehr gut verträglich und Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Muskel- und Skelettschmerzen treten relativ selten auf.

Lamivudin ist auch als Bestandteil von Kombinationsmedikamenten erhältlich, die zweimal täglich eingenommen werden müssen: Combivir® (150 mg Lamivudin und 300 mg Zidovudin), Trizivir® (100 mg Lamivudin, 300 mg Zidovudin und 300 mg Abacavir) oder Kixeva® (300 mg Lamivudin und 600 mg Abacavir). Die oben erwähnten Nebenwirkungen sind meist auf die Wirkstoffe in den kombinierten Medikamenten zurückzuführen (siehe Abacavir oder Zidovudin).

Treten unter Lamivudin Resistenzen auf, genügt bereits eine Mutation an einer einzigen Stelle (so genannte Punktmutation), beispielsweise M184V, um das Virus gegen Lamivudin und Emtricitabin resistent zu machen. Lamivudin hat demnach eine tiefe Resistenzbarriere.

Lamivudin kann Wechselwirkungen mit anderen Substanzen oder Medikamenten aufweisen. Im Vergleich zu den PIs oder den NNRTIs sind Wechselwirkungen zwischen NRTIs aber vergleichsweise selten. Das Gespräch mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin klärt Sie über mögliche Wechselwirkungen auf.

Emtricitabin (FTC, Markenname: Emtriva®)

Emtricitabin wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion (teilweise auch der Behandlung einer Hepatitis B-Infektion) in einer Dosierung von einmal täglich 200 mg eingesetzt.

Emtricitabin ist in der Regel sehr gut verträglich und zeigt wenige Nebenwirkungen. Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall und leichter Hautausschlag sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter Emtricitabin. Erwähnenswert sind Hyperpigmentationen von Hand- und/oder Fußsohlen, Nägeln oder Zunge bei etwa 3% der behandelten Patienten und Patientinnen. Diese Nebenwirkung ist üblicherweise mild und geht nicht mit anderen Nebenwirkungen einher.

Emtricitabin ist auch als Bestandteil in Kombinationsmedikamenten erhältlich, die einmal täglich eingenommen werden: Truvada® (200 mg Emtricitabin und 300 mg Tenofovir) (nicht kassenpflichtig) oder Atripla (200 mg Emtricitabin, 300 mg Tenofovir und 600 mg Efavirenz) (das Präparat ist derzeit nur in den USA zugelassen).

Treten unter Emtricitabin Resistenzen auf, genügt bereits eine Mutation an einer einzigen Stelle (so genannte Punktmutation), beispielsweise M184V, um das Virus gegen Emtricitabin und Lamivudin resistent zu machen. Emtricitabin hat demnach eine tiefe Resistenzbarriere.

Emtricitabin kann Wechselwirkungen mit anderen Substanzen oder Medikamenten aufweisen. Im Vergleich zu den PIs oder den NNRTIs sind Wechselwirkungen zwischen NRTIs aber vergleichsweise selten. Das Gespräch mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin klärt Sie über mögliche Wechselwirkungen auf.

Abacavir (ABC, Markenname: Ziagen®)

Abacavir wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion in einer Dosierung von zweimal täglich 300 mg oder einmal täglich 600 mg eingesetzt.

Abacavir ruft bei etwa 2–8% der Patienten und Patientinnen eine Überempfindlichkeitsreaktion, eine so genannte Hypersensitivitätsreaktion (HSR) hervor. Diese tritt in der Regel in den ersten sechs Wochen nach Therapiebeginn auf und ist dann oft mit Fieber und Ausschlag verbunden. Diese Symptome können aber auch fehlen. Die HSR kann sich ebenfalls nur durch Fieber und allgemeines, langsam progredientes Krankheitsgefühl bemerkbar machen. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Müdigkeit sind ebenfalls möglich. Die Prädisposition zur HSR ist genetisch bedingt.

Abacavir darf nicht eingesetzt werden, wenn bekannt ist, dass ein Patient oder eine Patientin eine Abacavir-Überempfindlichkeit aufweist oder wenn nach einem Therapieunterbruch eine HSR retrospektiv nicht sicher ausgeschlossen werden kann, da eine erneute Reaktion innerhalb kurzer Zeit lebensbedrohlich sein kann.

Patientinnen und Patienten sollten beim Auftreten von mindestens zwei der folgenden Symptome **unverzüglich** Ihren Arzt bzw. ihre Ärztin aufsuchen:

- Fieber
- Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
- Hautausschlag (Rötung und/oder Juckreiz)
- Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
- starke Müdigkeit oder diffuse Schmerzen oder ein allgemeines Krankheitsgefühl.

Abacavir ist auch als Bestandteil in Kombinationsmedikamenten erhältlich, die zweimal täglich eingenommen: Trizivir® (300 mg Abacavir, 100 mg Lamivudin und 300 mg Zidovudin) oder einmal täglich eingenommen werden: Kixeva® (600 mg Abacavir und 300 mg Lamivudin).

Abacavir kann Wechselwirkungen mit anderen Substanzen oder Medikamenten aufweisen. Im Vergleich zu den PIs oder den NNRTIs sind Wechselwirkungen zwischen NRTIs aber vergleichsweise selten. Das Gespräch mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin klärt über mögliche Wechselwirkungen auf.

Nukleotidanalogue Hemmer der Reversen Transkriptase (NtRTI)

Die nukleosid- und nukleotidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase sind Abkömmlinge von körpereigenen Molekülen, aus denen die Zellen ihre Erbinformation aufbauen. Sie werden erst durch den Stoffwechsel der Zelle in die aktive Form überführt. Dabei werden den Molekülen Phosphorgruppen hinzugefügt, den Nukleosidanaloga drei, den Nukleotidanaloga bloss zwei, weil sie bereits eine Gruppe tragen. Man spricht von Phosphorylierung (siehe weiter vorne). Im Gegensatz zu den Nukleosidanaloga findet dieser Vorgang bei den Nukleotidanaloga auch in nicht-HIV-infizierten Zellen statt. Diese Zellen erhalten so gewissermassen einen Schutz vor einer HIV-Infektion.

Nukleotidanalogue Hemmer der Reversen Transkriptase werden über die Niere ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist deshalb die Dosis der Nierenfunktion anzupassen.

Tenofovir (TDF, Markenname: Viread®)

Tenofovir wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion (teilweise auch gegen Hepatitis B) in einer Dosierung von einmal täglich 300 mg eingesetzt.

Tenofovir wird in der Regel gut vertragen. Die wichtigsten Nebenwirkungen, die insgesamt aber selten auftreten, sind gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall und Übelkeit. Vorsicht geboten ist bei Menschen mit vorgängiger Nierenschädigung.

Tenofovir ist auch als Bestandteil in Kombinationsmedikamenten erhältlich, die einmal täglich eingenommen werden: Truvada® (300 mg Tenofovir und 200 mg Emtricitabin) (nicht kassenpflichtig) oder Atripla (300 mg Tenofovir, 200 mg Emtricitabin und 600 mg Efavirenz) (derzeit nur in den USA zugelassen).

Tenofovir kann Wechselwirkungen mit anderen Substanzen oder Medikamenten aufweisen. Im Gegensatz zu den NRTIs sind beim Einsatz von Tenofovir wichtige Wechselwirkungen zu beachten, dies gilt vor allem für die gleichzeitige Einnahme einzelner PIs. Ebenfalls gilt, dass bei einer gleichzeitigen Einnahme von Tenofovir und Didanosin die Dosierung von Didanosin verändert werden muss. Das Gespräch mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin klärt über die möglichen Wechselwirkungen auf.

Nichtnukleosidanalogue Hemmer der Reversen Transkriptase (NNRTI)

Bei den nichtnukleosidanalogen Hemmern der Reversen Transkriptase (NNRTI) handelt es sich um Substanzen, welche die Reverse Transkriptase hemmen. Sie sind aber chemisch nicht Abkömmlinge von körpereigenen Substanzen, aus denen die Zellen ihre Erbinformation aufbauen (Nukleoside). NNRTI zeichnen sich dadurch aus, dass sie die Reverse Transkriptase sehr spezifisch hemmen, das heisst nur gegen das HIV-1 (und nicht gegen das HIV-2) wirksam sind. Beim alleinigen Einsatz von NNRTI entstehen innert Tagen resistente HIV-Varianten. NNRTI entfalten ihre Wirksamkeit in der Zelle, ohne dass sie zuvor chemisch verändert («aktiviert») werden müssen.

Als gemeinsame Nebenwirkung finden sich bei allen NNRTI öfters Hautausschläge von unterschiedlicher Ausprägung.

Alle gegenwärtig verfügbaren NNRTI werden in der Leber über ein spezielles Enzymsystem (Zytochrom-P450-System) abgebaut. Wie bei den Hemmern der Protease, auf die später in diesem Kapitel eingegangen wird,

können darum erhebliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten eintreten, die auf dem gleichen Weg abgebaut werden. Diese können darin bestehen, dass die Konzentration der NNRTI oder einer anderen eingenommenen Substanz im Blut ansteigt oder abfällt. Zu hohe Medikamentenspiegel können zu Nebenwirkungen führen, zu tiefe Medikamentenspiegel zum Verlust der Wirksamkeit. Vor einer Behandlung mit einem NNRTI müssen deshalb alle bisher eingenommenen Wirkstoffe (zugelassene Medikamente, in der Schweiz nicht registrierte Präparate, illegale Drogen, legale pflanzliche Extrakte etc.) durch den Arzt oder die Ärztin auf ihre möglichen Wechselwirkungen mit dem NNRTI hin überprüft werden. Mögliche Wechselwirkungen müssen auch dann erwogen werden, wenn bei einer bestehenden Behandlung mit einem NNRTI zuvor nicht ausdrücklich besprochene Wirkstoffe eingenommen werden sollen. Besondere Beachtung erfordern die Wechselwirkungen zwischen den Partnern einer Kombinationsbehandlung gegen HIV.

Nevirapin (NVP, Markenname: Viramune®)

Nevirapin wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion in einer Dosierung von einmal täglich 200 mg während der ersten 14 Tage und in der Folge zweimal täglich je 200 mg eingesetzt.

Nevirapin ist in der Regel gut verträglich. Die häufigste beobachtete Nebenwirkung von Nevirapin ist ein Hautausschlag, der in einzelnen Studien bei jedem fünften Patienten auftrat. Häufig kann auch ein Anstieg der Leberwerte, eine Hepatitis, beobachtet werden. Viel seltener kommen Fieber, Übelkeit, Schläfrigkeit, Kopf- und Muskelschmerzen vor. Aufgrund des erhöhten Risikos eines Anstiegs der Leberwerte empfiehlt sich, in den ersten zwei Monaten die Leberwerte zweiwöchentlich zu kontrollieren. Auch nach den ersten Monaten sind monatliche Kontrollen angebracht, da mehr als die Hälfte der hepatotoxischen Ereignisse nach den ersten 4 Monaten der Behandlung mit Nevirapin auftreten.

Treten unter Nevirapin Resistenzen auf, genügt bereits eine Mutation an einer einzigen Stelle (so genannte Punktmutation), beispielsweise K103N um das Virus gegen Nevirapin und Efavirenz resistent zu machen. Nevirapin hat demnach eine tiefe Resistenzbarriere.

Efavirenz (EFV, Markenname: Stocrin®)

Efavirenz wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion mit einer Dosierung von einmal täglich 600 mg (Einnahme am besten kurz vor dem Schlafengehen) eingesetzt.

Efavirenz ist in der Regel gut verträglich. Als Nebenwirkungen werden vor allem am Beginn der Therapie häufig Alpträume, Verwirrtheit, Schwindel, Benommenheit, Verstimmungen, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit und andere psychische Störungen diagnostiziert. Diese Symptome des Zentralnervensystems (ZNS) bilden sich aber meist nach einigen Wochen zurück. Wie bei vielen Proteasehemmern ist auch bei einer Behandlung mit Stocrin® eine Erhöhung des Cholesterins zu beobachten (vergleiche unten).

Wegen der Gefahr erheblicher foetaler Missbildungen darf man unter Efavirenz nicht schwanger werden und die Substanz darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Da verschiedentlich Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten können, sollten diese mit dem Arzt, der Ärztin besprochen werden.

Treten unter Efavirenz Resistenzen auf, genügt bereits eine Mutation an einer einzigen Stelle (so genannte Punktmutation), beispielsweise K103N um das Virus gegen Efavirenz und Nevirapin resistent zu machen. Efavirenz hat demnach eine tiefe Resistenzbarriere.

Hemmer der Protease (PI)

Diese Substanzen hemmen die Protease, jenes viruseigene Enzym, das an der Zusammensetzung von HIV-Bestandteilen zu infektiösen Viruspartikeln beteiligt ist. Die einzelnen Hemmer (Inhibitoren) der Protease (PI) unterscheiden sich bezüglich ihrer Verfügbarkeit im Körper, der Wirksamkeit, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Zwischen einzelnen Hemmern der Protease besteht eine weit gehende Kreuzresistenz.

Aus der Zeit vor der Anwendung von Hemmern der Protease ist bekannt, dass HIV-infizierte Menschen gegenüber HIV-negativen Menschen erhöhte Blutfette (Triglyzeride, nicht aber Cholesterin) aufweisen. Je fortgeschrittener die HIV-Infektion ist, desto mehr Menschen sind davon betroffen und desto höhere Werte werden beobachtet. Während der Behandlung mit Hemmern der Protease werden nun auch erhöhte Cholesterin- und Zuckerspiegel im Blut gemessen. Hohe Cholesterin- und Blutzuckerspiegel begünstigen, genauso wie Nikotinkonsum, Bluthochdruck und Bewegungsarmut, die Entwicklung der Arteriosklerose (= Gefäßverhärtung (siehe Kapitel 2.3)).

Während einer Behandlung mit Hemmern der Protease kommt es gelegentlich zu einer mehr oder weniger gut sichtbaren Umverteilung der Fettdepots. Diese Nebenwirkung wird Lipodystrophie genannt. Dabei nimmt die Fettmenge im Gesicht sowie in den Beinen und Armen ab und im Nacken, in der Brust und im Bauch zu. An der Entwicklung einer **Lipodystrophie** sind vermutlich aber auch die nukleosidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase mitbeteiligt (siehe Kapitel 2.3).

Wie bei den NNRTI sind beim Einsatz von Hemmern der Protease die möglichen **Wechselwirkungen mit andern Medikamenten** besonders zu beachten. Diese können darin bestehen, dass die Konzentration der Hemmer der Protease oder einer anderen eingenommenen Substanz im Blut ansteigt oder abfällt. Zu hohe Medikamentenspiegel können zu Nebenwirkungen führen, zu tiefe zum Wirkungsverlust. Vor einer Behandlung mit Hemmern der Protease müssen deshalb alle bisher eingenommenen Wirkstoffe (zugelassene Medikamente, in der Schweiz nicht registrierte Präparate, illegale Drogen, legale pflanzliche Extrakte – siehe weiter unten – etc.) durch den Arzt oder die Ärztin auf ihre Wechselwirkungen mit dem eingesetzten Hemmer der Protease hin überprüft werden. Das gilt selbstverständlich auch dann, wenn bei einer bestehenden Behandlung mit einem Hemmer der Protease zuvor nicht ausdrücklich besprochene Wirkstoffe eingenommen werden sollen.

Von Bedeutung können auch pflanzliche Präparate sein, zum Beispiel Extrakte aus dem Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, St. John's Wort), da Inhaltsstoffe – insbesondere Hypericin – in der Leber über das -Zytochrom-P450-System abgebaut werden, also auf dem gleichen Weg wie die Hemmer der Protease und die nichtnukleosidanalogen Hemmer der Reversen Transkriptase. Dabei bewirken die Inhaltsstoffe eine Aktivierung von Enzymen, die auch den Abbau einzelner Wirkstoffe gegen HIV bewerk-

stelligen, sodass deren Konzentration im Blut rascher abfällt. Hypericin und andere Inhaltsstoffe von Johanniskraut sind nicht nur in registrierten Präparaten wie Valverde[®] Hyperval, Jarsin 300[®], Felis[®], Hyperiforce[®], Hyperiplant[®], ReBalance[®] usw. enthalten, sondern manchmal auch in so genannten Beruhigungs- oder Entspannungstees (siehe Kapitel 7.4).

Besondere Beachtung erfordern selbstverständlich auch die Wechselwirkungen zwischen den Partnern einer Kombinationsbehandlung gegen HIV.

Proteasehemmer werden in Kombinationsbehandlungen eingesetzt. Sie vermögen nur beschränkt in die Hirn- und Rückenmarkflüssigkeit (Liquor) vorzudringen.

Saquinavir (SQV, Markennamen: Invirase[®])

Saquinavir wird als Bestandteil (immer geboostert mit Ritonavir) einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion in einer Dosierung von zweimal täglich je 1000mg plus 100mg Ritonavir eingesetzt. Es muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Saquinavir ist relativ gut verträglich. Häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Völlegefühl. Seltener kommen erhöhte Leberwerte oder Kopfschmerzen vor.

Ritonavir (RTV, Markenname: Norvir[®])

Ritonavir wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion seit 2000 nur noch in einer niedrigen Dosierung von zweimal täglich je 100 mg bis 200 mg zur Boosterung zusammen mit anderen Proteasehemmern eingesetzt.

Ritonavir ist in einer therapeutischen Dosierung wegen den starken gastrointestinalen Nebenwirkungen kaum einsetzbar und wird daher alleine auch kaum mehr verschrieben. In therapeutischer Dosierung kommen sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, periorale Parästhesien (Kribbeln um den Mund) vor. Auch treten oft eine erhebliche Dyslipidämie, eingeschränkte Glukosetoleranz und Lipodystrophie vor. Unter den niedrigeren Dosen (als «Booster» für andere PIs) sind die Nebenwirkungen aber tolerabel.

Indinavir (IDV, Markenname: Crixivan[®])

Indinavir wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion üblicherweise mit Ritonavir geboostert in einer Dosierung von zweimal täglich je 800 mg plus 100 mg Ritonavir eingesetzt.

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen mit Indinavir sind Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und Nierensteine (bis 25%); seltener kann Indinavir auch zu Nephrotoxizität führen. Ein durch Indinavir verursachtes Nierensteinleiden lässt sich häufig durch die Einnahme grösserer Flüssigkeitsmengen zusammen mit Entzündungs- und Schmerzhemmenden sowie Krampflösenden Medikamenten behandeln.

Nelfinavir (NFV, Markenname: Viracept[®])

Nelfinavir wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie bei der Behandlung der HIV-Infektion in einer Dosierung von zweimal täglich je 1250 mg eingesetzt. Es wird mit einer Mahlzeit eingenommen.

Nelfinavir ist ein relativ gut verträglicher Proteasehemmer (der allerdings schwächer ist als andere mit Ritonavir geboosterte Proteasehemmer).

Die hohe Pillenanzahl bedeutet ebenfalls einen Nachteil von Nelfinavir. Als Nebenwirkungen kommen häufig Durchfall und Übelkeit vor. Der Durchfall ist in der Regel leicht oder lässt sich durch stopfende Mittel kontrollieren und führt nur in seltenen Fällen zum Behandlungsabbruch der Kombinationstherapie.

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r, Markenname: Kaletra®)

Kaletra wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion in einer Dosierung von zweimal täglich 500 mg (400 mg Lopinavir plus 100 mg Ritonavir) eingesetzt. Die Substanz wird mit einer Mahlzeit oder einem Snack eingenommen.

Die neue Formulierung von Kaletra in Form von (Meltrex-)Tabletten wird in einer Dosierung von zweimal täglich je 2 Tabletten (200mg Lopinavir und 50mg Ritonavir) unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen.

Kaletra ist ein relativ gut verträglicher Proteasehemmer und ein wirksames Salvage-Medikament vor allem für PI-vorbehandelte Patienten und Patientinnen mit multiplen Resistenzen gegen PIs. Als Nebenwirkungen von Kaletra kommen häufig Durchfall, Übelkeit und Dyslipidämien vor. Dyslipidämien sind möglicherweise bei Kaletra ausgeprägter als bei anderen geboosterten PIs. Seltener kommen dagegen Kopfschmerzen und Erhöhungen von Transaminasen-Werten vor.

Atazanavir (ATV) Markenname: Reyataz®)

Atazanavir wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion in einer Dosierung von einmal täglich 300 mg geboostert mit 100 mg Ritonavir eingesetzt. Es wird mit einer Mahlzeit eingenommen.

Atazanavir ist ein neuerer Proteasehemmer (PI), der in der Schweiz 2004 für vorbehandelte Patienten und Patientinnen zugelassen wurde. Im Vergleich zu anderen PIs hat Atazanavir ein günstiges Lipidprofil. Ob sich dieses auch günstig auf die Lipodystrophie auswirkt, muss sich noch in Studien zeigen.

Die häufigste beobachtete Nebenwirkung von Atazanavir ist ein Sklerenikterus (Gelbverfärbung des Augenweisses, wie bei einer Gelbsucht) infolge eines Anstiegs des Bilirubins (Gallenfarbstoff) bei normalen Leberwerten. Selten wurde auch über Kopfschmerzen, Durchfall und Hautauschlag berichtet.

Fosamprenavir (FAPV) Markenname: Telzir®)

Fosamprenavir wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion mit einer Dosierung von zweimal täglich je 700 mg plus 100 mg Ritonavir eingesetzt.

Fosamprenavir wird in der Regel gut vertragen. Häufigste Nebenwirkungen sind Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Hautauschlag (bis zu 20%). Diese Symptome treten meist zu Beginn der Behandlung auf, sind dann aber oft nicht ausgeprägt und meist vorübergehend.

Tipranavir (TPV) Markenname: Aptivus®)

Tipranavir wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion in einer Dosierung von zweimal täglich je 500 mg plus 200 mg Ritonavir eingesetzt. Es wird zusammen mit einer Mahlzeit

oder einem Snack eingenommen. Tipranavir zeigt gute Wirksamkeit gegen viele PI-resistente Viren.

Als Nebenwirkungen kommen Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Unterbauchschmerzen vor. Seltener klagen Patienten und Patientinnen über Schwindel und Abgeschlagenheit. Möglicherweise besteht ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen.

Darunavir (DRV, Markenname: Prezista.®)

Darunavir wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion in der Schweiz und in Europa zurzeit nur im Rahmen von klinischen Studien oder compassionate use Programmen in einer Dosierung von zweimal täglich je 600 mg plus 100 mg Ritonavir eingesetzt.

Darunavir zeigte bei stark vorbehandelten Patienten und Patientinnen mit multiresistenten Viren in klinischen Studien der Phase II sehr gute Resultate. Studien der Phase III bei unbehandelten und vorbehandelten Patienten und Patientinnen sind im Gang.

Patienten und Patientinnen berichteten über Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Ein Hautausschlag, typischerweise 10 Tage nach Beginn der Behandlung, wurden auch beschrieben.