

Hochaktiv und den Bedürfnissen der Patienten angepasst

Individualisierte Therapie der HIV-Infektion

A. Willer, S. Sauße

III. Medizinische Klinik, Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. R. Hehlmann)

kliniker 2005; 34 (11): 319–322

Die erfolgreiche Suppression der HIV-Replikation durch eine antiretrovirale Therapie resultiert in einer Verlangsamung der Krankheitsprogression, einer klinisch relevanten Immunrekonstitution und einer Rückbildung HIV-bedingter Symptome. Letztlich hat sich durch die antiretrovirale Therapie die individuelle Prognose deutlich verbessert (6). Um allerdings einen möglichst lang andauernden Benefit der Therapie zu erzielen, ist eine langfristige und effektive Senkung der Viruslast (VL) unter die Nachweisgrenze im Labor (etwa 50 HIV-Kopien/ml Blut) erforderlich (8, 10).

■ Beginn der HIV-Therapie

Über den idealen Zeitpunkt zum Beginn der antiretroviralen Therapie wurde in der Vergangenheit viel diskutiert (6). Die aktuellen Empfehlungen (Tab. 1) basieren auf den Ergebnissen von Studien, die wegen der raschen Entwicklungen auf dem Feld der HIV-Therapie nicht plazebo-kontrolliert und ohne definierten klinischen Endpunkt durchgeführt wurden (6, 10). Daher erreichen die Evidenz und die Empfehlung nicht immer die höchste Stufe.

Die Indikation für einen Therapiebeginn richtet sich danach, ob der Patient symptomatisch ist. Weist er die klinische Manifestation C oder B der klinischen Klassifikation auf, ist eine Linderung durch eine antiretrovirale Therapie möglich. Bei asymptomatischen Patienten kann nur die

Die antiretrovirale Therapie von HIV-infizierten Personen hat sich in den letzten Jahren durch die Einführung einer zunehmenden Zahl von verschiedenen Substanzen und Substanzklassen deutlich verbessert. Diese Entwicklung erlaubt nicht nur eine hochaktive antiretrovirale Therapie („highly active anti-retroviral therapy“, HAART), die auf einer Kombination von verschiedenen Substanzen basiert, sondern ermöglicht auch eine Anpassung der antiretroviralen Medikamente an das Nebenwirkungsprofil und die individuellen Bedürfnisse der Patienten. Die Resistenztestung hilft bei der Auswahl der optimalen Therapiestrategie. Die Überwachung der Therapie erfolgt über die Bestimmung der CD4⁺-Zellen und der Menge an HIV im Blut.

Auswertung von Kohortenstudien die Frage nach dem optimalen Therapiebeginn beantworten.

Dabei spielen Laborwerte wie die CD4-Helferzellzahl und die Höhe der Viruslast eine entscheidende Rolle. Alle Patienten mit weniger als 200 CD4⁺-Zellen/ μ l haben beispielsweise ein hohes Risiko für eine immunologische bzw. klinische Progression der Erkrankung und sollten daher therapiert werden. Diese Empfehlung ist durch klinische Studien gut abgesichert (6). Weniger gut fundiert dagegen ist die Empfehlung, bei einer CD4⁺-Zellzahl von 200–300/ μ l eine Therapie zu starten.

Als zusätzlichen Parameter zur Beurteilung der Therapieindikation bei CD4⁺-Zellzahlen zwischen 350 und 500/ μ l sollte die Höhe der Viruslast herangezogen werden: Ist die Viruslast hoch, wird eine Therapie empfohlen, bei niedriger Viruslast (< 50 000/ml) kann eine abwartende Haltung vertreten werden (6).

Für den Fall einer akuten HIV-Infektion erscheint ein rascher Therapiebeginn aus pathophysiologischen Überlegungen sinnvoll (6).

Generell gilt die Empfehlung, Patienten möglichst im Rahmen von Studien zu therapieren, da hierdurch offene Fragen beantwortet werden können.

■ Medikamentenkombinationen

Als initiale Therapie stehen drei Strategien zur Auswahl (Tab. 2; Abb. 1):

- Nukleosid/-tid-Analoga + Nukleosid/-tid-Analoga + Proteaseinhibitor (NUK + NUK + PI)
- Nukleosid/-tid-Analoga + Nukleosid/-tid-Analoga + nichtnukleosidaler/-nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Hemmer (NUK + NUK + NNRTI)
- Nukleosid/-tid-Analoga + Nukleosid/-tid-Analoga + Nukleosid/-tid-Analoga (NUK + NUK + NUK).

Dabei weisen die beiden ersten Kombinationen die größte Effizienz auf. Eine Wirkungsverstärkung des Proteaseinhibitors (PI) durch Boosterung mit dem Proteaseinhibitor Ritonavir gewährleistet eine bessere biologische Verfügbarkeit und da-

mit einer Vermeidung der Resistenzentwicklung und Verstärkung der antiretroviralen Wirksamkeit (5, 9, 11).

Proteaseinhibitoren + Nukleosid/-tid-Analoga

Mehrere Proteaseinhibitoren lassen sich in geboosterter Form in eine Kombinationstherapie integrieren und als initiale Therapie einsetzen. Dabei wird bei dieser Therapieform eine geringe Rate an Resistenzentwicklung beobachtet. Auch in der Zweitlinien-Therapie nach Versagen einer nichtnukleosidalen/-nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer(NNRTI)-Therapie oder dreifach-Nukleosid/-tid-Analoga(NUK)-Therapie zeigen die geboosterten proteaseinhibitorhaltigen Schemata eine hohe Effektivität bei Patienten mit oder ohne Proteaseinhibitor-Vorbehandlung. Außerdem existieren erfolgversprechende Ergebnisse einer Therapie mit PI + NNRTI (5, 12, 14).

Nachteil des PI-haltigen Regimes ist die Notwendigkeit, eine Vielzahl an Tabletten einzunehmen, wenn die Proteaseinhibitoren nicht geboostert werden. Außerdem werden nicht selten Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen beobachtet; schließlich kommt es häufiger als bei anderen Kombinationen zu metabolischen Störungen wie Li-

podystrophie, Insulinresistenz oder Diabetes mellitus (6). Empfohlene Kombinationen sind beispielsweise Zidovudin + Lamivudin + Lopinavir + Ritonavir; Zidovudin + Emtricitabin + Saquinavir + Ritonavir (6).

Nukleosid/-tid-Analoga + nichtnukleosidale/-tidale Reverse-Transkriptase-Hemmer

Die Kombination mit nichtnukleosidalen/-nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern zeigt im Vergleich mit PI-haltigen Regimen teils bessere und teils vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Suppression der Viruslast. Der Vorteil dieses Regimes besteht in einer guten Pharmakokinetik mit der Einnahme einer geringen Zahl von Tabletten zweimal täglich. Ein Nachteil dieser Kombination liegt in der relativ raschen Entwicklung von Resistenzen: Schon eine Einpunktmutation kann eine Resistenz gegen den eingesetzten NNRTI hervorrufen und damit die ganze Substanzklasse unwirksam machen. Daher sollten die Kombinationspartner des NNRTI eine möglichst gute antiretrovirale Wirksamkeit aufweisen.

Problematisch erscheint der Einsatz dieser Kombinationstherapien auch vor dem Hintergrund, dass bis zu 11% der Patienten mit frischer HIV-Infektion bereits primäre Resis-

tenzen haben und häufig auch die K103N-Mutation, die Schlüsselmutation für NNRTI (3, 7), aufweisen. Ein primäres Therapieversagen ist die Folge. Daher erscheint die von der europäischen Fachgesellschaft angeregte Resistenztestung vor Therapiebeginn sinnvoll (3). Empfohlene Kombinationen sind beispielsweise Zidovudin + Lamivudin + Efavirenz oder Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin (6).

Dreifach-Nukleosid/-tid-Analoga

Diese Therapieform ist zwar besser verträglich und einfacher dosierbar, weist aber eine geringere Aktivität als die Zwei-Klassenkombinationen auf (6). Die Dreifach-NUK-Therapie ist mit einer relativ hohen Rate an Resistenzbildungen und virologischem Versagen assoziiert (1, 4, 13) und sollte daher bei drohenden Interaktionen mit anderen Medikamenten (z.B. tuberkulostatische Therapie mit Rifampicin) eingesetzt werden. Eine fixe Dreierkombination besteht aus Zidovudin + Lamivudin + Abacavir (Trizivir®).

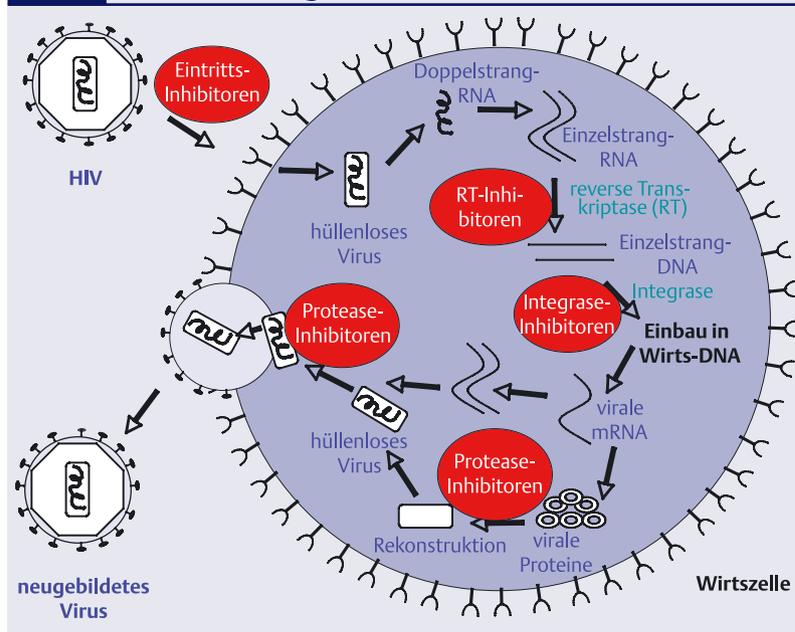
Klinisch relevante Nebenwirkungen der Nukleosid/-tid-Analoga

Die Kombinationstherapie mit den Thymidinanaloga Azidothymidin und Stavudin kann durch eine mitochondriale Toxizität zu ernsthaften Komplikationen wie Pankreatitis, Hepatitis, periphere Neuropathie, Myopathie oder Knochenmarkssuppression führen. Aber auch für die Entstehung der Hyperlipidämie und der stigmatisierenden Lipoatrophie werden sie verantwortlich gemacht (1).

Empfohlene Kombinationen von zwei Nukleosid/-tid-Analoga

Langfristig ist die Kombinationstherapie Zidovudin + Lamivudin mit am besten verträglich und im Vergleich mit anderen Kombinationstherapien relativ nebenwirkungsarm (1). Wegen des Nebenwirkungsprofils der Thymidinanaloga werden aktuell auch Nukleosidkomponenten ohne Thymidinanaloga – teilweise als fixe Kombinationen – eingesetzt (Tenofovir + Emtricitabin (Truvada®); Abacavir + Lamivudin (Kivexa®)).

Abb. 1 HIV-Vermehrung schematisch



Was ist bei der Therapie zu beachten?

Therapiemonitoring

Zur Erfolgskontrolle der HIV-Therapie werden die Messergebnisse der CD4⁺-Helferzellzahl und die Menge viraler RNA im Blut (Viruslast, VL) bestimmt. Diese Parameter sollen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und danach in zwei- bis dreimonatigen Abständen unter Therapie analysiert werden. Veränderungen der CD4⁺-Zahl um 30% und der Viruslast um den Faktor drei werden als signifikant eingestuft (6).

Der Therapieerfolg lässt sich meist nach ein bis drei Monaten beurteilen. Dabei gilt das Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze als Therapieerfolg. Eine zusätzliche oder alternative Therapie sollte dann erwogen werden, wenn die Viruslast nach vier Wochen um weniger als einen Logarithmus gesunken oder die Viruslast nach sechs Monaten nicht unter die Nachweisgrenze gefallen ist (6).

Die empfohlenen Therapiekombinationen reduzieren bei mehr als 70% der Patienten innerhalb von zwei Monaten die Viruslast um zwei logarithmische Stufen (2). Dabei hängt der Therapieerfolg wesentlich von der vorschriftsmäßigen Einnahme der Medikamente ab, die wiederum vom Nebenwirkungsprofil der Medikamente beeinflusst wird (1). Die Resistenzentwicklung ist für den Therapieerfolg ebenfalls von Bedeutung; Resistenzen entstehen durch die Selektion bestimmter Virusvarianten, die infolge von einzelnen oder mehreren Mutationen eine Resistenz gegen einzelne Medikamente oder eine ganze Wirkstoffklasse erzeugen (1).

Therapieversagen

Ein Anstieg der Viruslast über den Nadir deutet auf einen Wirkungsverlust der aktuellen antiretroviralen Therapie hin. Steigt die Viruslast auf einen Wert an, der nur eine logarithmische Stufe niedriger liegt als bei Therapiebeginn, ist von einem sekundären Therapieversagen auszugehen (6). Bei einem Anstieg der Viruslast sollte eine Therapieintensivierung erfolgen. Weitere Hinweise auf eine unzureichende

Tab. 1 Therapieindikation und -empfehlung

Klinik	CD4 ⁺ -Lymphozyten/μl	HIV-RNA/ml (RT-PCR)	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B)	alle Werte		AI
asymptomatische Patienten (CDC: A)	< 200	alle Werte	AI
	200–350	alle Werte	BII
	350–500	> 50 000–100 000 Kopien	CII
		< 50 000 Kopien	CIII
	> 500	alle Werte	CIII
akutes retrovirales Syndrom	alle Werte	alle Werte	CII

CDC: Centers for Disease Control (USA), CDC: A: asymptomatische HIV-Infektion
 CDC: B: weder A noch C, CDC: C: AIDS-definierende Erkrankung wie z.B. Kandidose des Ösophagus, Demenz, Wasting-Syndrom, Kaposi-Sarkom, Lymphom, Pneumocystis-carinii-Pneumonie (Auswahl), RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
 AI: eindeutige Empfehlung (randomisierte Studie), BII: im Allgemeinen ratsam (Surrogatmarkerstudien)
 CII: vertretbar (Surrogatmarkerstudien), CIII: vertretbar (Expertenmeinung)

Wirksamkeit der Therapie sind insbesondere absinkende CD4⁺-Zellzahlen und Zeichen der klinischen Progression mit einem Auftreten opportunistischer Erkrankungen.

Resistenztestung

Der Zusammenhang zwischen Resistenz und nachfolgendem Therapieversagen ist durch Studien gut belegt (6). Darüber hinaus zeigen prospektive und randomisierte Studien, dass der Therapieerfolg besonders groß ist, wenn eine resistenzgerechte antiretrovirale Therapie appliziert wird (6). Daher wird zumindest nach dem ersten Therapieversagen eine Resistenztestung unter laufender Therapie von den Fachgesellschaften empfohlen. Außerdem wird zu einer Resistenztestung geraten, wenn bei Neuinfektion die Inokulation eines resistenten HIV vermutet wird (6).

Medikamentenspiegel-Bestimmung

Die Bestimmung von Medikamentenspiegeln sollte veranlasst werden, wenn komplexe Wirkstoffkombinationen appliziert werden, die zu Interaktionen führen können, aber auch, wenn ein Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination unzureichend effektiv ist. Die Medikamentenspiegel sollten auch dann untersucht werden, wenn eine Absorptionsstörung vorliegt, toxische Nebenwirkungen auf-

treten und wenn die Leberfunktion deutlich eingeschränkt ist (6).

Therapiewechsel

Kommt es unter laufender antiretroviraler Therapie zu einem Therapieversagen oder treten gravierende Nebenwirkungen auf, sollte im ersten Fall ein Alternativschema gewählt werden, das keine der nicht mehr aktiven Substanzen und eine Substanz einer neuen Wirkstoffklasse enthält (6). Idealerweise erfolgt der Therapiewechsel nach einer Resistenzbestimmung (6). Treten jedoch gravierende Nebenwirkungen auf, kann eine Substanz ohne Resistenzbestimmung ausgetauscht werden.

Therapiepausen

Generell sollten Therapiepausen nach heutigem Kenntnisstand vermieden werden; dies gilt insbesondere für Patienten mit bereits deutlichem Immundefekt von CD4⁺-Zellen < 200/μl oder initialer Viruslast > 500 000/ml.

Derzeit können Therapiepausen nur empfohlen werden, wenn

- ein sehr früher Therapiebeginn erfolgte
- toxische Nebenwirkungen auftreten
- der Patient einen dringenden Wunsch zur Pause äußert
- eine akute HIV-Infektion therapiert wird, um die körpereigene Immunantwort zu stärken

- ein Therapiewechsel bei intensiv vorbehandelten Patienten ansteht, um Resistenz-Mutationen zu revertieren
- Langzeit-Nebenwirkungen vermieden werden sollen.

Tab. 2 Medikamente zur HIV-Therapie: Stoffklassen, Substanzen, Nebenwirkungen, Dosierung

Substanzen bzw. Substanzgruppen	Handelsname (Abkürzung)	wichtigste Nebenwirkungen	Dosis
<i>Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nukleotidanaloga (NRTI, NUK)</i>			
Abacavir	Ziagen® (ABC)	Hypersensitivitäts-Syndrom	2 x 300 mg
Didanosin	Videx® (ddl)	Pankreatitis, Neuropathie	1 x 250–1 x 400 mg
Emtricitabin	Emtriva® (ETC)	Kopfschmerz, Anämie	1 x 200 mg
Lamivudin	Epivir® (3TC)	Kopfschmerz, Neuropathie	1 x 300 mg
Stavudin	Zerit® (d4T)	Pankreatitis, Lipoatrophie	2 x 30–2 x 40 mg
Zalcitabin	Hivid® (ddC)	Neuropathie, orale Ulzera	3 x 0,75 mg
Zidovudin	Retrovir® (AZT)	Neutropenie, Anämie, Myopathie, (Lipoatrophie)	2 x 250 mg
<i>Nukleosidanaloga (NRTI, NUK)</i>			
Tenofovir	Viread® (TDF)	Diarrhö, Übelkeit, Nierenfunktionsstörungen	1 x 245 mg
<i>Kombinationspräparate</i>			
Lamivudin + Zidovudin	Combivir®	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie	2 x (150 + 300 mg)
Lamivudin + Zidovudin + Abacavir	Trizivir®	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie, Hypersensitivitätssyndrom	2 x (150 + 300 + 300 mg)
Abacavir + Lamivudin	Kivexa®	Hypersensitivitätssyndrom, Kopfschmerz, Neuropathie	1 x (600 + 300 mg)
Tenofovir + Emtricitabin	Truvada®	Diarrhö, Übelkeit, Nierenfunktionsstörung, Anämie, Kopfschmerz	1 x (300 + 200 mg)
<i>Protease-Inhibitoren (PI)</i>			
Amprenavir	Agenerase® (APV)	Diarrhö, Kopfschmerz, Exanthem	2 x 1 200 mg
Fosamprenavir	Telzir® (f-APV)	Diarrhö	2 x 1 400 mg
Atazanavir	Reyataz® (AZV)	Hyperbilirubinämie, Diarrhö, Kopfschmerzen	1 x 400 mg
Indinavir	Crixivan® (IDV)	Nephrolithiasis, Hyperbilirubinämie, trockene Haut und Schleimhaut	3 x 800 mg
Nelfinavir	Viracept® (NFV)	Diarrhö, Übelkeit	2 x 1 250 mg
Ritonavir	Norvir® (RTV)	Diarrhö, Übelkeit, Hypertriglyzeridämie	2 x 600 mg
Saquinavir	Invirase® (SQV)	Diarrhö, Übelkeit, nur mit Ritonavir einsetzen	3 x 1 000 + 2 x 100 mg
	Fortovase®		3 x 1 200 mg
<i>Kombinationspräparat</i>			
Lopinavir + Ritonavir	Kaletra®	Fettstoffwechselstörungen, Übelkeit, Diarrhö	2 x 400 + 2 x 100 mg
<i>Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, nichtnukleosidisch (NNRTI)</i>			
Delavirdin	Rescriptor® (DLV)	Exanthem	3 x 400 mg
Efavirenz	Sustiva® (EFV)	psychotrope NW	1 x 600 mg
Nevirapin	Viramune® (NVP)	Exanthem, Hepatotoxizität	2 x 200 mg
<i>Fusionsinhibitoren</i>			
Enfuvirtid	Fuzeon® (T-20)	lokale Induration an Einstichstelle	2 x 100 mg s.c.

Wenn möglich, sollten Therapiepausen im Rahmen der drei letztgenannten Voraussetzungen innerhalb von Studien durchgeführt werden, um Aufschluss über die ideale Länge der Pause und mögliche Resistenzentwicklungen zu erfassen (6).

Neue Substanzen

Sind bei vorbehandelten Patienten die Therapieoptionen eingeschränkt, bieten sich neue Wirkstoffklassen wie beispielsweise der Fusionsinhibitor Enfuvirtid für einen Einsatz an. In Kombination mit anderen aktiven Substanzen kann damit die Viruslast wieder unter die Nachweisgrenze gesenkt werden (1).

Highly Active and Adapted to the Patients Needs – Individualized Treatment of HIV

Antiretroviral treatment of HIV infected individuals has significantly improved within the recent years by introduction of an increasing number of different drugs and drug classes. This development allows not only a „highly active antiretroviral therapy“ (HAART), based on combination of different drugs, but also an adaptation of the antiretroviral medicaments according to the drug toxicity profile and the individual patient needs. Resistance testing helps in determining the optimal treatment regimen. Treatment efficacy is monitored by the number of CD4+ cells and the amount of HIV in the blood.

Key Words

treatment of HIV – antiretroviral drugs – viral load – CD4+ cells – resistance

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikerarzt.info

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. Andreas Willer
III. Medizinische Klinik
Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg
Wiesbadener Str. 7–11
68305 Mannheim