

¹Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich (USZ), Universität Zürich

²Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern

³Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

⁴Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Genf (HUG)

⁵Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Lausanne (CHUV)

⁶Fachbereich Infektiologie, Kantonsspital St. Gallen

⁷Abteilung für Infektionskrankheiten, Ospedale Regionale di Lugano

Amrei von Braun¹, Hansjakob Furrer², Manuel Battegay³, Alexandra Calmy⁴, Matthias Cavassini⁵, Pietro Vernazza⁶, Enos Bernasconi⁷, Rainer Weber¹, Huldrych F. Günthard¹

Antiretrovirale Therapie

Der Erfolg der antiretroviralen Therapie gegen HIV-1 ist einzigartig in der modernen Medizingeschichte. Eine zuvor fast 100 % letale Erkrankung konnte in eine chronisch behandelbare Krankheit umgewandelt werden. Wird heute gemäß internationaler Empfehlungen früh mit einer antiretroviralen Therapie begonnen, können die negativen Effekte des HIV-1 Virus auf den menschlichen Organismus minimiert werden. Dies führt bei sonst gesunden HIV-infizierten Menschen zu einer nahezu normalen Lebenserwartung. Zusätzlich sind Patienten unter erfolgreicher Therapie nicht mehr infektiös, was für die Eindämmung der Pandemie von entscheidender Bedeutung ist. Die antiretrovirale Therapie ist jedoch nach wie vor komplex. Viele Aspekte, insbesondere die langfristigen Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen betreffend, sind noch offen. Behandelnde Ärzte benötigen sehr gute Kenntnisse im Bereich der HIV-Resistenz, der Immunrestitution sowie der Medikamententoxizität und Interaktionen. Von absoluter Wichtigkeit ist die Therapieadhärenz.

Historisches – 27 Jahre antiretrovirale Therapie

Im Oktober 1985 wurde erstmals die *in vitro* Wirksamkeit der Substanz AZT (Zidovudine) gegen das HI-Virus (damals noch HTLV-III oder Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV) genannt) beschrieben [1]. Kurze Zeit später wurde das Medikament beim Menschen studiert und 1987 zugelassen; es gehört zur Wirkstoffgruppe der Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI). Weitere Substanzen dieser Wirkstoffklasse folgten zu Beginn der 1990er-Jahre und markierten den Beginn der heutigen antiretroviralen Therapie (ART). Während der kommenden 25 Jahre wandelte sich die HIV-Infektion durch die Entwicklung und Zulassung immer neuer Wirkstoffe von einer Erkrankung mit verheerenden klinischen Auswirkungen und meist letalem Ausgang zu einer behandelbaren chronischen Infektion. Bis heute wurden 30 Subs-

tanzen aus 7 Wirkstoffklassen zugelassen.

Die Anfänge der ART brachten zwar die erhoffte Hoffnung, waren jedoch von erheblicher Toxizität und limitierter antiviraler Wirksamkeit gekennzeichnet. Aus diesen Gründen wurden im Sinne einer Risiko-Nutzen-Abwägung zunächst nur die Patienten behandelt, welche eine weit fortgeschrittene Infektion aufwiesen. Über die Jahre stieg nicht nur die antiretrovirale Wirksamkeit, sondern auch die Verträglichkeit der Substanzen, so dass die Schwelle des Therapiebeginns kontinuierlich sank.

Mit der Entwicklung verschiedener Substanzklassen, insbesondere der hoch-wirksamen Proteasehemmer (PI), entstand Mitte der 90er-Jahre das bis heute etablierte Konzept der kombinierten oder hoch-aktiven ART. Seither ist die ART stets eine Kombination aus mindestens drei Substanzen verschiedener Wirkstoffklassen. Ähnlich wie bei der Behandlung der Tuberkulose

sind Synergie der Wirkstoffe, Prävention von Resistenzen und niedrigere Toxizität die Hauptgründe für dieses Therapiekonzept.

Ziele der antiretroviralen Therapie

Hauptziel der ART ist die maximale und lebenslange Suppression der HIV-Replikation, um das Immunsystem des HIV-infizierten Menschen wiederherzustellen bzw. zu erhalten und die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden [2]. Zu Beginn einer erfolgreichen ART wird ein rascher Abfall der Virämie um mehrere Log-Stufen beobachtet. Bis zur vollständigen Suppression der Virusreplikation (HIV-RNA im Plasma nicht mehr nachweisbar) dauert es in Abhängigkeit von initialer Viruslast, Therapieadhärenz, sowie weiterer Faktoren, in der Regel 12 (bis 24) Wochen. Der parallel dazu zu beobachtende Anstieg der CD4-Lymphozyten als Marker der Immunlage erfolgt langsamer und ist in erster Linie abhängig vom Wert zu Beginn der Therapie und vom Alter des Patienten. Das Ziel der Therapie ist eine vollständige, anhaltende Suppression des Virus (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) und eine formal normale Immunlage (CD4-Lymphozyten > 500/μl).

Behandlung als Mittel zur Prävention

Durch die ART soll außerdem die Übertragung des Virus verhindert werden [3, 4]. Diese Strategie wird seit vielen Jahren erfolgreich in der Prävention der Übertragung von Mutter auf Kind verfolgt. *Treatment as Pre-*

vention wird jedoch ebenso erfolgreich innerhalb sero-diskordanter Partnerschaften umgesetzt und erhält zunehmend Einzug in grosse *Public Health* Programme. Wichtigster Faktor bei der Übertragung des Virus innerhalb solcher Partnerschaften ist die Höhe der Virämie des HIV-infizierten Partners. So kann die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch Abnahme der Infektiosität unter erfolgreicher ART massiv gesenkt werden. Diese Tatsache führte dazu, dass viele Kliniken ihren sero-diskordanten Paaren unter besonderen Voraussetzungen (stabile Partnerschaft, mindestens 6 Monate Viruslast < 50 Kopien/ml unter stabiler ART und keine weitere sexuell-übertragbare Krankheit) vom ungeschützten Geschlechtsverkehr nicht mehr abieten [5]. Hier ist jedoch anzumerken, dass die beschriebenen Voraussetzungen für ungeschützten Geschlechtsverkehr nicht immer befolgt werden, und sich viele Patienten so in falscher Sicherheit wähnen. Eine größere Sorglosigkeit hinsichtlich *safer-sex* Praktiken hat insbesondere innerhalb der Gruppe der MSM (men having sex with men) aber auch in anderen gesellschaftlichen Gruppen in den letzten Jahren zu einem deutlichen Anstieg anderer sexuell-übertragbarer Krankheiten (*sexually transmitted infections*, STI) wie Syphilis, Hepatitis C Virusinfektion, Gonokokken und Chlamydien geführt [6]. Dies ist in doppelter Hinsicht riskant, da eine akute STI häufig – trotz weiterhin konsequenter Einnahme der ART – mit einer vorübergehenden lokalen Replikation des HIV und damit unbemerkter erhöhter Infektiosität einhergeht. Zudem erhöhen genitale Ulzera oder Läsionen durch z.B. Lues I oder HSV-1/2 die Übertragungswahrscheinlichkeit zusätzlich [7].

Der Einsatz der antiretroviralen Medikamente zur Post- bzw. Prä-Expositionsprophylaxe wird in diesem Heft gesondert thematisiert.

Wirkstoffklassen und deren wichtigste Vertreter

Die einzelnen Wirkstoffklassen sind nach ihren Ansatzpunkten im HIV-Replikationszyklus benannt.

NRTI/NNRTI

Nukleosidanaloga- (NRTI) und Nukleotidanaloga-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NtRTI), sowie Nicht-Nukleosidanaloga-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) haben einen ähnlichen Wirkungsmechanismus. Durch Abbrüche der DNA-Synthese durch „falsche Nukleotide“ oder durch die Hemmung der Reversen Transkriptase im Replikationszyklus blockieren sie die DNA-Synthese aus der Virus-RNA im Zytoplasma der infizierten Zellen.

Ein wichtiger Vertreter der NRTI ist Tenofovir (TDF), welches eine deutlich bessere Verträglichkeit aufweist als die älteren Wirkstoffe. TDF wird hauptsächlich renal eliminiert. Die Gefahr einer TDF-assoziierten Tubulopathie erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion. Aktuell wird die Zulassung einer weniger nephrotoxischen Variante des Tenofovir erwartet (tenofovir alafenamide fumarat, TAF). Als bereits etablierte Alternative zu einem Regime mit Tenofovir steht Abacavir als weiterer NRTI zur Verfügung. Voraussetzung für dessen Einsatz ist der Ausschluss des Vorliegens von HLA B5701, da dies eine genetische Prädisposition für die Entwicklung eines schweren Hypersensitivitätssyndroms darstellt. Zu bedenken ist ferner, dass Langzeitstudien zeigten, dass Abacavir das Herzinfarktrisiko bei Menschen mit vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren erhöhen kann [8]. Glücklicherweise führen Tenofovir und Abacavir praktisch kaum mehr zu Lipodystrophie und anderen schweren Nebenwirkungen der früheren NRTI. Tenofovir wird zumeist als Kombinationspräparat mit Emtricitabine (FTC) eingesetzt. Lamivudin (3TC), ein weite-

rer NRTI, ist unter anderem als Kombinationspräparat mit Abacavir erhältlich. Im Gegensatz zu Abacavir muss Lamivudin jedoch an die Nierenfunktion angepasst werden, so dass die Kombinationspräparate nicht für alle Patienten geeignet sind.

Im Gegensatz zu den NRTI hat sich die Kombination von zwei NNRTI nicht als vorteilhaft erwiesen; NNRTI werden ausschließlich mit anderen Substanzklassen kombiniert. Der älteste Vertreter ist das Nevirapine, welches 1996 in den USA zugelassen wurde. Seit 2011 steht die *extended-release* Variante zur Verfügung, welche eine einmal tägliche Einnahme ermöglicht. Um schwere Nebenwirkungen zu vermeiden, wird es zu Beginn der Therapie in niedriger Dosierung eingesetzt und erst nach circa 14 Tagen bei guter Verträglichkeit in voller Dosierung verabreicht. Vor allem Patienten mit höheren CD4-Zellen sind gefährdet, Exantheme und/oder Hepatiden zu entwickeln. Ein Vorteil gegenüber Proteasehemmern ist die günstige Auswirkung auf das Lipidprofil [9]. Heutzutage wird Nevirapine ferner im Rahmen der Prävention einer Übertragung von Mutter zu Kind eingesetzt.

Ein weiteres Mitglied dieser Substanzgruppe ist Efavirenz, welches unter anderem als Kombinationsprodukt mit den NRTI Tenofovir/Emtricitabine zur Verfügung steht. Das Kombinationspräparat wurde 2006 in den USA als erstes *single-tablet-regimen* für die Therapie von HIV zugelassen und findet seither breiten Einsatz. Die hauptsächlichen Nebenwirkungen der Efavirenz-Komponente beeinflussen das zentrale Nervensystem, insbesondere das Auftreten lebhafter Träume, Depressionen und Schwindel kann vorkommen. Bei Patienten, die durch Depression oder Psychosen vorbelastet sind, ist das Medikament nicht geeignet, da es psychiatrische Erkrankungen verstärken kann. Zudem können bestimmte Polymorphismen des CYP 2B6 zu gefährlichen Intoxikationen führen [10].

Im Jahr 2008 wurde Etravirin in den USA für Therapie-erfahrene Patienten zugelassen. Dabei handelt es sich um eine gut verträgliche Substanz. Rilpivirin kam 2011 auf den Markt und ist damit der neuste Wirkstoff in der Gruppe der NNRTI. Es wird ebenfalls als Kombinationspräparat mit Tenofovir/Emtricitabine gegeben. Der Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz ist eine bisher sehr gute Verträglichkeit, es hat jedoch eine geringere Wirksamkeit vor allem bei Patienten, welche die Therapie mit einer hohen Viruslast (>100'000 Kopien/ml) beginnen. In dieser Patientengruppe wurde eine höhere Rate an virologischem Versagen beobachtet. Die damit einhergehende Resistenzbildung betraf sowohl andere NNRTI (Kreuzresistenz) als auch NRTI [11]. Rilpivirin muss mit einer Mahlzeit (> 400 kcal) eingenommen werden, und eine gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern ist zu vermeiden, da ansonsten die Bioverfügbarkeit ungenügend ist.

Proteasehemmer

Mitte der 90er-Jahre wurden die Proteasehemmer (PI) entdeckt. Sie hemmen die Spaltung eines viralen Makromoleküls in seine Untereinheiten, so dass nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. Ritonavir war der erste PI, für den die klinische Wirksamkeit bewiesen werden konnte. Da Ritonavir viele Untertypen des Cytochrom P450 Systems stark hemmt, erhöht es die Plasmakonzentration anderer Medikamente, z. B. anderer PI. Es wird daher als sog. *booster* (Wirkungsverstärker) anderer PI eingesetzt: Konzentration und Halbwertszeit der *geboosteten* PI nehmen zu, die Anzahl der Pillen entsprechend ab. Die Beeinflussung des Cytochrom P450 Systems durch die kombinierte ART muss zur Abschätzung potentiell gefährlicher Interaktionen mit der Komedikation stets berücksichtigt werden. Im Jahr 2000 wurde die Kombination Lopinavir/Ritonavir als einzelne Kapsel zugelassen und ist seither Bestandteil

internationaler Therapieempfehlungen. Hauptnebenwirkung und in der Konsequenz Ursache für Therapiewechsel zu anderen Substanzen ist Diarrhö. Zudem besteht die Tagesdosis aus vier Kapseln. Heutzutage werden aus der Gruppe der PI meist Ritonavir-verstärktes Darunavir oder verstärktes Atazanavir eingesetzt. Darunavir ist sehr wirksam und grundsätzlich gut verträglich, kann jedoch in seltenen Fällen schwere Exantheme auslösen, milde Diarrhöen sind häufig. Vor einer Therapie mit Atazanavir hingegen müssen die Patienten speziell über die mögliche Entwicklung einer (ungefährlichen) Hyperbilirubinämie mit Sklerenikterus aufgeklärt werden. Auch hier muss der gleichzeitige Einsatz von Protonenpumpenblocker vermieden werden, da diese die Resorption von ATV hemmen.

CCR5-Rezeptor-Antagonist

Maraviroc, der bisher einzige *Entry Inhibitor*, blockiert als CCR5-Rezeptor-Antagonist die Bindung des Virus an die CD4-Zelle. Es wurde 2007 zugelassen und wird vor allem bei HIV-Patienten eingesetzt, deren Virus bereits Resistenzen gegen andere Substanzklassen aufweist. An Nebenwirkungen werden Hypotonie, Muskel- und Gliederschmerzen, sowie Hepatotoxizität beobachtet. Vor dem Einsatz muss immer ein Tropismustest durchgeführt werden, da die Substanz bei Viren, welche über den CXCR4 Ko-Rezeptor verfügen, wirkungslos ist.

Integrasehemmer

Die Integrase-Inhibitoren stellen die neuste Substanzklasse dar. Sie verhindern den Einbau viraler DNA in die DNA im Zellkern des Wirts. Raltegravir wurde 2007 für die Kombinationstherapie bei Therapie-erfahrenen HIV-Patienten zugelassen, 2009 wurde die Zulassung auf Therapie-naive Patienten ausgeweitet. Es ist sehr gut verträglich und interagiert kaum mit anderen Medikamenten. Der zweite Vertreter

dieser Gruppe ist Elvitegravir, welches durch einen Hemmer des Cytochrom P450 Systems in seiner Wirkung verstärkt werden muss. Dolutegravir ist der neuste Vertreter der Integrase Inhibitoren mit Zulassung in den USA und der EU im Jahr 2013.

Fusionshemmer

Diese verhindern die Fusion von HIV mit der Zielzelle. Das T-20 oder Enfuvirtide ist der bisher einzige Vertreter dieser Gruppe. Es muss subkutan verabreicht werden und spielt heutzutage nur noch eine Rolle bei der Therapie von Patienten, die aufgrund multipler Resistenzen eine ausgebaute ART benötigen.

Beginn einer ART – welche Voraussetzungen sollten erfüllt sein (Tab. 1)

Die wichtigste Voraussetzung für den Beginn einer ART ist die Bereitschaft der Patienten, die Medikamente täglich und lebenslang einzunehmen. Da Therapieerfolg und Prävention der Resistenzentwicklung in erster Linie von einer ausgezeichneten Adhärenz abhängen, ist es entscheidend, die Patienten vorab entsprechend aufzuklären. Die Patienten werden über potentielle Nebenwirkungen ausführlich informiert und während der Therapie professionell begleitet. Vor Beginn einer Therapie sollte eine detaillierte persönliche und systemische Anamnese erhoben werden, die komplette Begleitmedikation erfasst werden und eine umfangreiche klinische Untersuchung erfolgen. Laborchemisch werden Blutbild, Transaminasen und Nierenretentionsparameter bestimmt, sowie Lipidprofil und Nüchternblutglukose. Eine HIV-Resistenzbestimmung sollte bei allen Patienten vor Beginn einer ART erfolgen, da zum Beispiel in der Schweiz eine Übertragung von resistenten Viren in ca. 10% [12] der Fälle beobachtet wird, und dadurch deutlich schlechter auf die Therapie angesprochen wird [13].

Tabelle 1 Antiretrovirale Medikamente

Substanzklassen (häufigste Vertreter)	Produktname	Dosierung in mg	Besonderheiten, Nebenwirkungen (NW)	Interaktionen
NRTI				Johanniskraut: ↓
Abacavir (ABC)	Ziagen	600 (2 × 300)	Ausschluss HLA-B*5701	
Zidovudin (AZT)	Retrovir	300/12 h	MCV ↑, CK ↑,	
Lamivudin (3TC)	Epivir	300	Transaminasen ↑ Anpassung an GFR*	
Emtricitabin (FTC)	Emtriva	200	Anpassung an GFR*	
Tenofovir (TDF)	Viread	245	Anpassung an GFR* TDF-assoziierte Tubulopathie, Knochendichteabnahme	
NRTI Kombinationen				
TDF/FTC	Truvada	245/200		
ABC/3TC	Kivexa	600/300		
AZT/3TC	Combivir	300/150/12 h		
3TC/AZT/ABC	Trizivir	150/300/300		
NNRTI				Azole: ↑ Johanniskraut: ↓
Nevirapin (NVP)	Viramune retard	400	Hepatotoxisch, Exanthem	Erythromycin: ↑
Efavirenz (EFV)	Stocrin	600	Schwindel, Alpträume, Depres- sion, selten Intoxikationen	Rifampicin: ↓ Carbamazepin: ↓
Etravirin (ETV)	Intelence	200/12 h	Selten Exanthem	
Rilpivirin (RPV)	Edurant	25	Einnahme mit 400 kcal;	PPI: ↓ RPV
NNRTI Kombination mit TDF/FTC				
EFV	Atripla	245/200/600		
RPV	Eviplera	245/200/25		
Proteasehemmer (PI)				Trizykl. Antidepressiva ↑ Johanneskraut: ↓ Carbamazepin: ↓ Rifampicin ↓
Ritonavir (r)	Norvir	100	„Booster“ anderer PI (X/r)	
Darunavir (DRV)	Prezista	800 (600/12 h)	Dyslipidämie	KI: Steroide
Atazanavir (ATV)	Reyataz	300	Bilirubin ↑	PPI: ↓ ATV
Lopinavir/r (LPV/r)	Kaletra	200/50	Diarrhö, Nausea, Dyslipidämie	
Integrasehemmer			Kaum NW oder Interaktionen	
Raltegravir (RAL)	Isentress	400/12 h		PPI: ↑ RAL
Dolutegravir (DTG)	Tivicay	50		
Integrasehemmer Kombination mit TDF/FTC				
Cobicistat/Elvitegravir	Stribild	240/200/150/150	Erhöhung des Kreatinins.	
CCR5-Antagonist				NNRTI: ↓ PI: ↑

Tabelle 1 Antiretrovirale Medikamente (Fortsetzung)

Maraviroc (MVC)	Celsentri	150/12 h oder 300/12 h	Substrat von CYP3A4: Dosis richtet sich nach Begleittherapie	Makrolide: ↑ Azole: ↑ Rifampicin: ↓ Johanneskraut: ↓
Fusionshemmer (FI)				
T-20	Fuzeon	90/12 h s. c.	Schmerzhafte, lokale Hautre- aktionen an Einstichstelle	

* GFR = glomeruläre Filtrationsrate

** ART-Spiegel steigt ↑; sinkt ↓

Empfehlungen zum Therapiebeginn

In der Vergangenheit galt es, den Beginn einer ART in erster Linie in Abhängigkeit von Symptomatik, dem Auftreten opportunistischer Infektionen und den CD4-Zellzahlen festzulegen. Die Entwicklung verbesserter Wirkstoffe sowie die Auswertung unzähliger Studien haben zur Folge, dass neue Richtlinien empfehlen, praktisch allen HIV-infizierten Menschen eine ART anzubieten.

Die WHO empfiehlt seit 2013 einen Therapiebeginn ab einer CD4-Zellzahl unter 500/μl [14]; diese Grenze wurde über die letzten Jahre kontinuierlich angehoben. Die *Guidelines* stützen sich dabei auf die Ergebnisse der Daten aus Kohorten Studien, welche zeigen konnten, dass der Nutzen einer Therapie im Vergleich zu den Risiken heute eindeutig überwiegt. Dies konnte am deutlichsten für asymptomatische Patienten mit CD4-Zellzahlen unter 350/μl gezeigt werden. Die Daten über den individuellen Nutzen für Patienten mit höheren CD4-Zellzahlen sind weniger ausgeprägt, weisen aber dennoch klar in Richtung positiver Effekte. Daher, sowie aus Präventionsgründen, halten viele Experten einen Behandlungsbeginn bei Patienten mit CD4-Zellzahlen zwischen 350/μl und 500/μl für sinnvoll.

Die International Antiviral Society-USA (IAS-USA) empfiehlt beispielsweise in der aktuellsten Version ihrer *Guidelines* von 2012 [2]: Eine ART sollte

allen HIV-infizierten Patienten angeboten werden, unabhängig von deren CD4-Zellzahlen, in jedem Fall jedoch ab einer CD4-Zellzahl unter 500/μl. Die Gewichtung der Empfehlung steigt mit abfallenden CD4-Zellen und dem Vorhandensein bestimmter Faktoren bzw. Komorbiditäten. Zu den Komorbiditäten gehören opportunistische Infektionen, die HIV-assoziierte Nephropathie und eine Koinfektion mit Hepatitis B oder C Viren.

Die *Guidelines* der European AIDS Clinical Society (EACS) sind etwas konservativer. Sie empfehlen eine Therapie erst bei CD4-Zellzahlen von 350/μl [15], aufgrund der oben erwähnten Argumentation, dass aus individueller Sicht ein klarer Nutzen des noch früheren Therapiebeginns nicht vollständig gezeigt werden konnte.

Ist die ART jedoch ein Element der Prävention, welche ja hochwirksam ist [3, 4], ist es sinnvoll, so viele Patienten so früh wie möglich zu behandeln.

Mit welcher ART beginnen

Zur Prävention von Resistenzen und Verbesserung der Wirksamkeit ist die ART immer eine Kombination der verschiedenen Substanzklassen. Welche Kombination eingesetzt wird, ist eine komplexe Entscheidung, bei der Therapievorgeschichte, Nebenwirkungs- und Resistenzprofil, Begleiterkrankungen und Medikamenteninteraktionen beachtet werden müssen. Bei der Wahl eines Regimes sollte zudem, wenn immer möglich, die Annehmlichkeit für den Patienten beachtet werden, um die The-

rapieadhärenz nicht unnötig zu gefährden (*reduction of pill burden*). IAS-USA und EACS empfehlen bei therapie-naiven Patienten mit einer Kombination aus zwei NRTI und einem potenten dritten Medikament zu beginnen, z. B. einem NNRTI, einem *geboosteten* PI oder dem Integrase Inhibitor Raltegravir.

Verlaufskontrollen und potentielle Gefahren unter ART

Unter ART werden HI-Viruslast und CD4-Zellzahl bis zur vollständigen Suppression der Viruslast alle vier bis acht Wochen bestimmt. Nach 24 Wochen sollte eine effektive Suppression erreicht sein (HIV-RNA unter 50 Kopien/μl). Der Anstieg der CD4-Zellzahl erfolgt langsamer. Gemäß Empfehlungen der IAS-USA und der EACS werden Viruslast und CD4-Zellen bei komplikationslosem Verlauf, CD4-Zellzahlen über 350/μl, supprimierter Viruslast und zuverlässiger Medikamenteneinnahme im weiteren Verlauf alle drei Monate bestimmt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Engmaschige Kontrollen dienen der Überwachung medikamentöser Nebenwirkungen und eines möglichen Therapieversagens. Während Unverträglichkeiten und allergische Reaktionen sich üblicherweise in der Frühphase der Therapie zeigen, treten viele toxische Effekte erst im weiteren Verlauf in Erscheinung. Beispielsweise haben viele antiretrovirale Medikamente einen negativen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel, so dass bei allen HIV-infi-

zierten Menschen speziell nach kardiovaskulären Risikofaktoren gesucht werden muss und eine entsprechende Behandlung angeboten werden sollte. Auch die Knochendichte kann unter Therapie mit einigen Substanzen relevant abnehmen. Zusammenfassend birgt jedes Medikament der HIV-Therapie potentielle Risiken, welche in den Verlaufsuntersuchungen regelmäßig gezielt gesucht werden sollten.

Die bereits erwähnte TDF-assozierte Tubulopathie unter Tenofovir manifestiert sich als proximale Tubulopathie, welche durch Routineuntersuchungen in der Frühphase kaum erkannt wird. Hypophosphatämie, nicht-glomeruläre Proteinurie oder eine normoglykämische Glukosurie können Hinweise dafür sein, bevor es zu einem Abfall der errechneten glomerulären Filtrationsrate kommt [16]. Menschen mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung und ältere Patienten sind besonders gefährdet. Wichtig ist, dass die TDF-Dosierung strikt an die Nierenfunktion angepasst wird. Je früher die TDF-assozierte Tubulopathie erkannt und Tenofovir ersetzt wird, desto größer ist die Chance auf eine vollständige Reversibilität.

Nachweisbare HI-Viruslast unter ART – Blip vs. virologisches Versagen

Fällt in einer Verlaufskontrolle bei einem Patienten unter ART eine erhöhte Viruslast auf, nachdem diese vormals supprimiert war, so ist das weitere Vorgehen abhängig von der Höhe und dem Verlauf der Virämie. Es wird zwischen einem sog. *Blip* und einem virologischen Versagen unterschieden. *Blips* sind vorübergehende Anstiege der Viruslast. Sie liegen meist im niedrigen Bereich (< 500 HIV-1 RNA Kopien/ml) und sind in der Verlaufskontrolle zwei bis vier Wochen später nicht mehr nachweisbar. Dem kann eine kurzfristige Verschlechterung der Adhärenz, eine akute STI oder andere Infektion, eine Impfung, eine Medikamenteninteraktion oder auch ein Laborartefakt

zugrunde liegen. Oft bleibt die Ursache jedoch unbekannt. Ein virologisches Versagen hingegen beinhaltet eine anhaltend nachweisbare Virämie unter ART. In dieser Situation werden zunächst Adhärenz, Einnahmemodalitäten und mögliche Medikamenteninteraktionen im Gespräch mit dem betroffenen Patient überprüft. Bei nachweislich suffizienten Medikamentenspiegeln sollte eine Resistenzprüfung durchgeführt werden. Dies gelingt je nach virologischem Labor meist ab einer HIV-RNA von 350 Kopien/ml. Finden sich neue Resistenzen, wird nochmals die gesamte therapeutische Vorgeschichte evaluiert und eine Umstellung auf ein wirksames Regime mit dem Patient besprochen. Dieses Regime erhält wenn möglich einen *geboosteten* PI, da deren Resistenzbarriere besonders hoch ist [17]. Virologische Versagen aufgrund von Resistenzentwicklung unter Therapie sind heute deutlich seltener als früher [18].

ART Umstellung bei Therapieversagen (Salvage Therapie)

Kommt es zu Therapieversagen, muss die ART umgestellt werden. Je früher, desto besser, da so zusätzliche Resistenzbildung verhindert werden kann. Entscheidend ist, dass der Grund für das Therapieversagen genau eruiert wird (z. B. Therapieadärenz, Medikamenteninteraktionen, falsche Dosierung). Vor der Umstellung muss eine Resistenzbestimmung durchgeführt werden und die ART Anamnese muss genauestens erhoben werden. Die neue Therapie soll von einem in HIV Medizin erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Salvage Therapien sind oft komplex und können hier nicht im Detail besprochen werden. Es sei hier auf die IAS-USA Empfehlungen verwiesen [2].

ART-Umstellung aus anderen Gründen

Abgesehen von Resistenzentwicklung und virologischem Versagen gibt es weitere Gründe, eine ART im Verlauf umzustellen. Häufig erfolgt eine Um-

stellung zur Prävention von Toxizität: Unmittelbare Nebenwirkungen oder Langzeit-Toxizität, geplante Schwangerschaften oder zu behandelnde Komorbiditäten (z. B. Tuberkulose, Malignome) seien hier genannt. Ein weiterer Grund ist die Therapievereinfachung. Es werden immer mehr Kombinationspräparate, sog. *fixed-dose-combinations* (FDC), zugelassen, welche vor allem denjenigen Patienten sehr gelegen kommen, die jahrelang täglich viele Tabletten einnehmen mussten. Eine Vereinfachung darf aber nicht auf Kosten der antiviralen Wirksamkeit gehen. Idealerweise erfolgt eine Umstellung der ART bei supprimierter Viruslast, so dass ein virologisches Versagen aufgrund der Umstellung rasch erkannt werden kann.

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

Das sog. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (IRIS) stellt eine teilweise bedrohliche Komplikation nach kürzlich begonnener ART dar. Es handelt sich dabei um die Reaktion des sich erholenden Immunsystems auf vorbestehende latente oder anbehandelte Infektionen, zum Beispiel mit Mykobakterien, Zytomegalieviren oder Kryptokokken. Entsprechend sind vor allem Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen betroffen. Klinisch zeigt sich allgemein eine rasche Verschlechterung des Zustandsbildes mit Fieber. Neben der Therapie der zugrunde liegenden opportunistischen Infektion kommen therapeutisch Steroide zum Einsatz [19].

Medikamenteninteraktionen

Die Interaktionen zwischen ART und anderen Medikamenten stellen eine große Herausforderung dar. Die Gruppe der PI und NNRTI werden in der Leber meistens über Cytochrom P3A4

metabolisiert, was zur Folge hat, dass Enzyminduktion und -inhibition die Plasmaspiegel beeinflussen. Was man sich im Fall von Ritonavir wie oben erwähnt zunutze macht – nämlich die Erhöhung der Plasmaspiegel bei anderen Wirkstoffen – kann auch Toxizität zur Folge haben. PI erhöhen beispielsweise die Plasmaspiegel von Antiarhythmika, Steroiden, Kalziumantagonisten und mancher Statine (z.B. Atorvastatin, Simvastatin). Es muss also mit niedrigen Dosierungen begonnen und/oder nach Alternativen gesucht werden (z.B. Pravastatin, Rosuvastatin). Auch Antibiotika (z.B. Rifampicin oder Clarithromycin) können nicht ohne weiteres mit einer ART kombiniert werden. Ein häufiges Problem stellen ferner Antidepressiva dar. Johanniskraut senkt die Spiegel vieler HIV-Medikamente und ist damit in der Regel kontraindiziert. Die meisten Antidepressiva werden durch Cytochrom P450 metabolisiert, wodurch ihre Spiegel durch viele antiretrovirale Medikamente beeinflusst werden können. Zur vereinfachten Überprüfung auf Interaktionen stehen praktische Nachschlageseiten im Internet zur Verfügung (www.hiv-druginteractions.com). Patienten sollten bereits im ersten Gespräch geschult werden, jegliche Begleittherapie mit dem HIV-Spezialist zu besprechen. Häufig werden Muskelrelaxantien, Säurehemmer bei Bedarf oder die orale Kontrazeption vergessen. Insgesamt ist es zu empfehlen, dass HIV-infizierte Menschen mit oder ohne ART stets in enger Zusammenarbeit mit Infektiologen bzw. Ärzten behandelt werden, welche viel Erfahrung auf dem Gebiet der HIV-Medizin haben. Dies ermöglicht auch die Teilnahme an klinischen Studien, ohne die eine weitere Verbesserung der Therapieoptionen nicht möglich ist. An der Stelle sei die seit 1988 existierende und vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützte Schweizerische HIV-Kohortenstudie genannt (www.shcs.ch). Ziel ist es dabei, dass

alle HIV-infizierten Menschen in der Schweiz longitudinal beobachtet werden, um klinische, epidemiologische und grundlagenwissenschaftliche Forschung zu betreiben, die den Patienten direkt zu Gute kommt.

Globale ART – spezielle Herausforderungen in ärmeren Ländern

Auch in vielen ressourcen-armen Ländern gelingt die Bereitstellung der ART mittlerweile und bringt damit die grundlegende Veränderung des Verlaufs der HIV-Infektion für betroffene Menschen und Gesellschaften. Im Jahr 2004 hatten von weltweit circa 42 Mio. HIV-infizierten Menschen laut WHO nur 0.7 Mio. Betroffene Zugang zu ART, Ende 2012 waren es bereits 9.7 Mio. bei 35.3 Mio. Betroffenen. Allen Skeptikern zum Trotz und mit in der Geschichte einzigartiger Hilfe internationaler Geldgeber wurde der Zugang zur ART vorangetrieben und erreicht heute auch entlegene Gebiete. Eine dramatische Reduktion von Morbidität und Mortalität sind die Folge. Nach den aktuellsten Empfehlungen der WHO zu einem Therapiebeginn ab CD4-Zellen von unter 500/µl besteht nun bei 26 Mio. Menschen die Indikation für eine ART. Die internationale Gemeinschaft steht hier vor immensen Herausforderungen: Die langfristige Sicherung der Finanzierung bereits etablierter Projekte bei gleichzeitiger Umsetzung der WHO-Empfehlungen, d. h. dem weiteren *roll-out* der ART, und vor allem die weitere „Professionalisierung“ der HIV-Medizin in ärmeren Ländern sind notwendig. Bei allen bisherigen Erfolgen sind „lost-to-follow-up“ Patienten in großen ART-Projekten noch häufig. Therapieunterbrechungen durch fehlendes Wissen, Abbruch des Medikamentennachschubs, Stigmatisierung und finanzielle Schwierigkeiten führen letztlich immer mehr zu Resistenzentwicklung [20]. Zudem stehen in den meisten är-

meren Ländern für die seltenen Verlaufskontrollen unter ART zwar die Messung der CD4-Zellzahlen, nicht jedoch die der Viruslast zur Verfügung. Virologisches Versagen wird dadurch spät erkannt, und Resistenzen haben mehr Zeit sich zu entwickeln und zu verbreiten. Gut geschultes Personal wandert weiterhin häufig in reichere Länder ab, so dass die verbleibenden Ärzte und das Pflegepersonal dem Ansturm der Patienten kaum gewachsen sind. Das Wissen um diese besonderen Herausforderungen sollte jedoch den begonnen Prozess nicht lähmen, sondern als Ansatzpunkt für eine weitere Verbesserung genutzt werden. Das Ziel ist ein universeller Zugang zu ART und die professionelle Betreuung HIV-infizierter Menschen in allen Ländern.

Nützliche Internetportale zu HIV und ART

www.europeanaidscinicalsociety.org
www.iasusa.org/
www.hiv-druginteractions.org

Antiretroviral therapy

Antiretroviral therapy to treat HIV, as we know it today, is nothing less than a huge success story in modern medical history. What used to be an almost certain death-sentence was transformed into a very manageable chronic disease by means of highly efficient and mostly well tolerated drugs. Today, HIV-infected patients treated according to international recommendations have a very good chance to outgo the negative effects of HIV-1 and are therefore able to reach an almost normal life expectancy. Furthermore, patients successfully treated with antiretroviral drugs are no longer infectious, which is an essential aspect

of global strategies to overcome the pandemic. Nevertheless, due to the complexity of HIV, physicians treating patients with antiretroviral therapy require profound knowledge of aspects such as viral resistance mechanisms and immune reconstitution, as well as drug-toxicity und drug-drug-interactions. Many other aspects such as long-term side-effects of antiretroviral drugs are still unknown. Strict adherence to treatment is of utmost importance.

Literatur

- Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 7096 – 100.
- Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. JAMA 2012; 308: 387 – 402.
- Rieder P, Joos B, von Wyl V et al. HIV-1 transmission after cessation of early antiretroviral therapy among men having sex with men. Aids 2010; 24: 1177 – 83.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med 2011; 365: 493 – 505.
- Vernazza P HB, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives nesouffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. Bull Med Suisse 2008: 165 – 9.
- Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. Clin Infect Dis 2012; 55: 1408 – 16.
- Celum C, Levine R, Weaver M, Wald A. Genital herpes and human immunodeficiency virus: double trouble. Bull World Health Organ 2004; 82: 447 – 53.
- Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. AIDS 2011; 25: 1289 – 98.
- Podzamczar D, Tiraboschi JM, Mallolas J et al. Long-term benefits of nevirapine-containing regimens: multicenter study with 506 patients, followed-up a median of 9 years. Curr HIV Res 2012; 10: 513 – 20.
- Anagnostopoulos A, Rotger M, Aouri M et al. Efavirenz intoxication due to a new CYP2B6 constellation. Antivir Ther 2013; 18: 739 – 43.
- Imaz A, Podzamczar D. The role of rilpivirine in clinical practice: strengths and weaknesses of the new nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV therapy. AIDS Rev 2012; 14: 268 – 78.
- Yerly S, von Wyl V, Ledergerber B et al. Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: a 10-year molecular epidemiology survey. AIDS 2007; 21: 2223 – 9.
- Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. Lancet Infect Dis 2011; 11: 363 – 71.
- WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations or a public health approach. 2013.
- EACS. The European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines 7.0.
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2010; 51: 496 – 505.
- von Wyl V, Yerly S, Boni J et al. Emergence of HIV-1 drug resistance in previously untreated patients initiating combination antiretroviral treatment: a comparison of different regimen types. Arch Intern Med 2007; 167: 1782 – 90.
- von Wyl V, Yerly S, Boni J et al. Incidence of HIV-1 drug resistance among antiretroviral treatment-naive individuals starting modern therapy combinations. Clin Infect Dis 2012; 54: 131 – 40.
- Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr HIV/AIDS Rep 2012; 9: 238 – 50.
- Gupta RK, Hill A, Sawyer AW et al. Virological monitoring and resistance to first-line highly active antiretroviral therapy in adults infected with HIV-1 treated under WHO guidelines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2009; 9: 409 – 17.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Huldrych F. Günthard
Klinik für Infektionskrankheiten und
Spitalhygiene
Universitätsspital Zürich (USZ)
Rämistrasse 100
8091 Zürich

huldrych.guenthard@usz.ch