

Artikel für den Abstract Band der Münchner AIDS Tage 2006

Rubrik: Kids on the block...

Titel (z.B.): Was kann die HIV-Therapie leisten: Chancen & Fallstricke

Autor: Dr. Birger Kuhlmann; Internist; HIV-Schwerpunktpraxis Hannover

Die Zahl der HIV-Erstdiagnosen steigt in Deutschland seit Mitte 2003 wieder kontinuierlich an. Im Sommer 2005 alarmierten die neuen Daten des Robert-Koch-Institutes mit der Nachricht einer Zunahme von über 20% Neuinfizierter in der Betroffenenengruppe der schwulen Männer. Unverwundbarkeitsphantasien der Jugend und Präventionsermüdung der Älteren sind nur 2 Beispiele von Erklärungsversuchen für den sich verändernden Umgang mit einer, wenn unbehandelt, immer noch tödlich endenden Infektionskrankheit. Die Chronologie der Entwicklung der HIV-Therapie, genannt HAART (= hochaktive antiretrovirale Therapie), nach Identifizierung des HI-Virus als Auslöser einer hochgradigen Immunschwäche zu Beginn der 80er Jahre zeigte zunächst nur sehr zögerliche Fortschritte, wandelte sich ab Mitte der 90er Jahre aber zu einem Siegeszug der Pharmakotherapie vergleichbar mit der Entwicklung des Penicillins. Im Unterschied zu einer Antibiotikatherapie ist eine Heilung aber derzeit nicht zu erreichen, jedoch eine Erholung des Immunsystems unter dauerhaft einzunehmender Therapie.

Wie hoch sind nun aber die Chancen unter einer dauerhaften Therapie langfristig gesund zu bleiben? Sind die hohen Erwartungen und die geringere Medienpräsenz, die sicherlich auch zu einem veränderten Präventionsverhalten geführt haben, gerechtfertigt? Eine abschließende Beurteilung ist sicherlich heute nach gerade knapp 10 Jahren Therapieerfahrung noch nicht möglich. Hinweise gibt uns jedoch eine von Bartlett et al. 2005 vorgestellte Metaanalyse der Viruslast unter HAART von über 13.000 Patienten aus 49 Studien. Ca. 60% der Patienten in diesen Untersuchungen hatten keine nachweisbare HIV-RNA bei einer Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml nach 48 Wochen Therapie. Das heißt im Rückschluss, dass ca. 40%, also fast jeder zweite der Patienten, zunächst keine Virussupprimierung, als Voraussetzung für den langfristigen Therapieerfolg, erreicht hat.. Über 20 Medikamente sind derzeit zugelassen, viele Kombinationen sind als „erfolgreich“ und „verträglich“ beschrieben worden, es gibt eine Post-Expositionsprophylaxe und eine Verringerung der vertikalen Transmission durch HAART. Wo liegen also die „Fallstricke“ der Therapie?

Die Indikationsstellung zur Therapie ist in diversen Leitlinien festgelegt worden, unterliegt bis jetzt einem dauernden, jährlich wechselnden Wandel und soll an dieser Stelle nicht diskutiert werden.

Das Hauptaugenmerk des in der HIV-Medizin tätigen Arztes bilden die folgenden 4 Schwerpunkte als Hauptursachen für nicht dauerhaft unterdrückte Virusreplikation:

- Kenntnis der **Wechselwirkungen** der Medikamente untereinander und mit anderen Substanzen bei der Behandlung von Co-Morbiditäten
- Typische und weniger häufige **Nebenwirkungen** der HAART
- Die **Adhärenz** des Patienten
- Komplexe Zusammenhänge der **Resistenzentwicklung**

Lebenslängliche HIV-Therapie bedeutet älter werdende Patienten, mehr andere Erkrankungen, mehr Arzneien bei längerer Therapiedauer und die Entwicklung von Langzeitnebenwirkungen.

## **Wechselwirkungen**

Nach Aufnahme der Arznei im Darmlumen erfolgt die Verstoffwechslung vieler Substanzen über das Cytochromsystem; HAART relevant über das Cytochrom p450 Isoform 3A4. Dieses System ist sowohl induzierbar (=schnellerer Abbau, verminderte/verkürzte Wirksamkeit) als auch inhibierbar (=höhere Plasmaspiegel, längere Wirksamkeit/gesteigerte Toxizität).

Wir nutzen die Inhibition durch die Kombination verschiedener Proteasehemmer mit Ritonavir als sogenannte „Boosterung“, um eine längere Wirksamkeit und damit eine 2x tägliche, bei Atazanavir sogar eine einmal tägliche Gabe zu ermöglichen. Der Nachteil liegt auf der Hand: auch andere, über das gleiche System verstoffwechselte Medikamente werden in ihrer Toxizität und Wirkdauer verstärkt. Eine eingehende Kenntnis der Substrate der Cytochrome erscheint hier sinnvoll: Wechselwirkungen mit Makrolidantibiotika, Benzodiazepinen (Cave Midazolam!), Antihistaminika (Terfenadin und Rhythmusstörungen!), Calciumantagonisten und Statinen sind zu erwarten und nicht alle Substanzen sind frei kombinierbar!

Selbst als „harmlos“ angesehene Naturheilmittelpräparate bleiben nicht ausgenommen. Im Jahr 2000 erreichte ein von Piscitelli et al. im Lancet veröffentlichter Beitrag zur Wirkung von Johanniskraut auf den Indinavirspiegel Aufsehen: Nach Gabe von Johanniskraut reduzierte sich die AUC von Indinavir um knapp 60% (!) und der Talspiegel sank unter die Wirksamkeitsgrenze! Bei gleichzeitiger Anwendung wird damit im ungünstigsten Fall ein Kombinationspartner ausgeschaltet und ein Therapieversagen vorprogrammiert.

## **Nebenwirkungen**

Mehr als ein Drittel der Gründe für den Abbruch der ersten HIV-Therapie berufen sich auf Nebenwirkungen. Ungefähr 30% aller europäischen Patienten befinden sich schon auf der 2. und 3. Therapie, jeder 5. Patient sogar jenseits der 4. Kombination. Die mittlere Dauer der ersten Therapie liegt deutlich unter 2 Jahren, die der folgenden Therapie liegt noch weitaus darunter.

Den sensationellen Wirkungen einer dramatisch gesenkten Morbidität und Mortalität stehen gravierende Nebeneffekte im ein- und zweistellig prozentualen Bereich gegenüber: Leberschäden, Knochenmarkdepression, „allergische“ Reaktionen mit z.T. dramatischen Verläufen, Depressionen und Stoffwechseleränderungen. Dyslipidämien sind häufig, eine Zunahme der Herzinfarktinzidenz wird diskutiert.

Sichtbar steht jedoch die so genannte mitochondriale Toxizität verschiedener nukleosidanaloger Hemmer der reversen Transkriptase im Vordergrund: die buccalen und temporalen Fettpolster schmelzen dahin, der Jochbogen tritt hervor und ein immunologisch genesender Patient zeigt seiner Umwelt ein im krassen Gegensatz imponierendes „krankes“ Erscheinungsbild.

## **Adhärenz**

Tabletteneinnahme und Blutplasmaspiegel sind untrennbar miteinander verknüpft, ebenso wie Blutplasmaspiegel und Resistenzentwicklung.

Die HIV Medikamente haben hochgradig divergierende Eliminationshalbwertszeiten. Nach Absetzen von Lopinavir/r zeigten sich bereits nach 24 Std. keine nennenswerten Blutkonzentrationen mehr, wohingegen bei Efavirenz therapeutische Wirkspiegel noch 2 Wochen nach Therapieende (!) nachgewiesen werden konnten. Das würde im Falle eines eigenmächtigen gleichzeitigen gemeinsamen Absetzens eine funktionelle EFV-Monotherapie bedeuten, möglicherweise eine NNRTI-Resistenzentwicklung hervorrufen und

in der Tat einen „Fallstrick“ bedeuten, der einen in die therapeutische Grube stürzen lassen kann.

Wesentliche, dem Therapeuten hoffentlich bekannte, Störfelder der Adhärenz sind: subjektives Krankheitserleben, Co-Morbiditäten, Lebensumstände, kulturelle und sozioökonomische Faktoren usw.

Interventionelle Ansatzpunkte stellen Patientenschulungen, aber auch ärztliche Fortbildungen und die Einhaltung entsprechender Therapieleitlinien (s.a. Adhärenzleitlinien der DAGNÄ) dar.

Adhärenz und Mortalität sind leider, vor allem bei Patienten mit CD4-Zellen  $<200/\mu\text{l}$ , immer noch eng positiv korreliert.

### **Resistenz**

Um einer Resistenzentwicklung vorzubeugen muss dauerhaft eine minimale Hemmkonzentration („Talspiegel“) im Blut/Gewebe vorhanden sein. Dies setzt voraus:

- Ausreichende Resorption
- Ausreichende Verweildauer im Blut

Wesentliche beeinflussende Faktoren dabei sind:

- Adhärenz  $>95\%$
- Keine Durchfälle/Resorptionshindernisse
- Keine hinderliche Co-Medikation
- Genetische Disposition

etc.

### **Zusammenfassung**

Unsere Therapieziele haben sich geändert: Keine Heilung, aber Lebensverlängerung, Kontrolle der HI-Viruslast, Erhöhung der CD-4 Zellzahl. Im Vordergrund steht die Verbesserung der Lebensqualität. Der in der HIV-Therapie tätige Mediziner muss sich auch bei Beachtung der Therapieleitlinien mit einer Fülle individueller Eigenschaften befassen, um bei der zunehmenden Menge zu beachtender Faktoren bezüglich Pharmakologie/-genetik, Co-Morbiditäten etc. den Überblick zu behalten. Ganz besonders im Vordergrund stehen die Mitarbeit des Patienten und ein „gesundes“ Arzt-Patientenverhältnis.