Antiretrovirale Therapie bei HIV

Die therapeutischen Konzepte haben sich gewandelt

Die Entwicklung der letzten Jahre im Bereich HIV/Aids ist geprägt von einer nach wie vor stetigen und wichtigen Verbesserung der antiretroviralen Therapie, dem Erreichen einer sehr eindrücklichen Lebensverlängerung über Dekaden sowie dem Älterwerden der Patienten mit begleitenden Ko-Morbiditäten, die die Prognose beeinflussen können.

MANUEL BATTEGAY[1] UND HANSJAKOB FURRER[2]

Die Lebensverlängerung eines HIV-infizierten Patienten beträgt je nach Alter und Ko-Morbidität, insbesondere Hepatitis C sowie kardiovaskuläre Krankheiten, zwischen 30 und 50 Jahren, sodass nun vielmehr die Angabe der Lebensverkürzung gegenüber der nicht HIV-infizierten Bevölkerung sinnvoll ist. Sie dürfte minus 10 Jahre für HIV-Infizierte mit optimalem Therapieansprechen und ohne Ko-Morbiditäten bis zu minus 30 Jahre für HIV-infizierte Menschen mit signifikanten Ko-Morbiditäten betragen.

Wann soll mit der Therapie begonnen werden?

Seit Beginn der antiretroviralen Therapie, die in Studien Ende 1994 eingeführt wurde, haben sich die therapeutischen Konzepte über die Jahre entscheidend gewandelt. Zuerst erhoffte man sich von den Therapien eine Heilung. Bald wurde jedoch ersichtlich, dass dies nicht möglich ist, und das neue Ziel war, die Immunität zu erhalten *(Tabelle 1)*. Immer mehr wurden die Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie ersichtlich, weshalb diese während einiger Jahre erst bei tieferen CD4-Zellzahlen begonnen wurde. Mit besserer Verträglichkeit und günstigeren Einnahmemodalitäten (einmal tägliche Therapie) wurde die CD4-Schwelle für den Therapiebeginn ab 2007 wieder angehoben. Auch wurde in den letzten Jahren immer klarer, dass ein später Therapiebeginn Ko-Morbiditäten wie die Hepatitis-C-Infektion oder das Auftreten von Tumoren negativ beeinflusst.

Europäische Kohortenstudien, an denen die Schweizer HIV-Kohorten-Studie ebenfalls aktiv teilnimmt, konnten zeigen, dass es vorteilhaft ist, mit einer HIV-Behandlung zu beginnen, falls die CD4-Lymphozytenzahl (der wichtigste Surrogatmarker für die Immunität) unter 350 Zellen/µl Blut abfällt – dies auch im beschwerdefreien Stadium. Ob ein noch früherer Behandlungsbeginn Vorteile bringt, ist derzeit unklar. Trotzdem haben amerikanische Richtlinien respektive ein Teil der Experten einen noch früheren Therapiebeginn, sogar gleich nach Ansteckung von HIV, empfohlen.

In den Jahren 2008 bis 2010 wurde ersichtlich, dass die langdauernde HIV-Infektion zu einer schädlichen Aktivierung des Immunsystems führt. Damit konnte teilweise erklärt werden, weshalb die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Patienten erhöht ist. Ebenfalls kann die Immunaktivierung zu einer relativen Immunsuppression führen, die eventuell mit einer erhöhten Tumorrate assoziiert ist.

Betreffend Therapieindikation rückt die Reduktion der Transmission der HIV-Infektion unter erfolgreicher antiretroviraler Therapie vermehrt ins Blickfeld. Aufgrund bisheriger epidemiologischer Analysen kann mit guter Sicherheit angenommen werden, dass bei einer HIV-infizierten Person, bei der über ein halbes Jahr lang keine Viren im Blut detektierbar sind, die

Merksätze

- Nach wie vor wissen zu viele Patienten nicht von ihrer HIV-Infektion und/oder begeben sich zu spät in ärztliche Betreuung.
- Initiale Therapie ist in erster Linie die Kombination von Nukleosid-/Nukleotid-Analoga mit einem Nicht-Nukleosid-Analogon oder die Kombination mit einem «boosted» Protease-Inhibitor.
- Der HIV-Test sollte routinemässig bei Schwangeren gemacht werden sowie bei Patienten mit einer Erkrankung, die auf eine Immundefizienz hinweist und vermehrt bei Beschwerden, bei denen differenzialdiagnostisch an eine HIV-Primoinfektion gedacht werden muss (Fieber, Pharyngitis, Meningoenzephalitis, Diarrhö, Lymphknotenschwellung).

[1] Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel
[2] Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern, Universität Bern

Tabelle 1: **Veränderungen der antiretroviralen Therapie (ART) im Lauf der Jahre**

Jahr	Schwellenwert CD4-Lymphozyten (pro µl)	Ziele, Faktoren
1996	kein Schwellenwert, sondern: «Hit hard, hit early!»	Heilung?
1997	< 500	Immunität konservieren
2000	< 350	ART funktioniert auch bei tiefen CD4-Werten
2003	< 200	ART-Langzeit-Toxizität
2007	< 350	Reduktion der Morbidität, weniger Toxizität
2008	< 350 oder höher	Komorbidität (nicht Aids), Therapiebereitschaft
2010	< 350 oder höher oder alle	Komorbidität, Therapiebereitschaft, Transmissionsrisiko verringern

Tabelle 2: **Initiale Kombinationen der antiretroviralen Therapie**

je 1 Medikament aus (A) plus eine NRTI-Kombination aus (B)

A	B
Empfehlung	
nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz[1] (EFV; Stocrin®) Nevirapin[2] (NVP; Viramune®) oder Ritonavir (Norvir®) in Kombination mit Protease-Inhibitoren: Atazanavir (Reytaz®) + Ritonavir (ATV/r)[4] Darunavir (Prezista®) + Ritonavir (DRV/r)[4] Lopinavir + Ritonavir (LPV/r; Kaletra®)[5] Saquinavir (Invirase®) + Ritonavir (SQV/r)	Nukleosid-/Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Tenovofir (TDF) plus Emtricitabin (FTC) (Kombinationspräparat: Truvada®; seit 1.7.2010 neu auch Tripelkombinationspräparat zusammen mit Efavirenz: Atripla®) Abacavir (ABC) plus Lamivudin (3TC) (Kombinationspräparat: Kivexa®)[3]
Alternative	
Saquinavir (Invirase®) + Ritonavir (SQV/r) Fosamprenavir (Telzir®) + Ritonavir (FPV/r) Raltegravir (Isentress®)[7]	Ziduvodin (ZDV) plus Lamivudin (3TC) (Kombinationspräparat: Combivir®)[6] Didanosin (ddI; Videx® EC) plus Lamivudin (3TC; 3TC®) oder Emtricitabin (FTC; Emtriva®)[6]

[1] Nicht bei Schwangerschaft oder bei Frauen, welche keine zuverlässige Kontrazeption benutzen.
[2] Bei initialer Therapie nur mit extremer Vorsicht bei Frauen über 250 CD4/µl und Männern über 400 CD4/µl.
[3] Kontraindiziert, falls HLA-B*5701-positiv; auch bei HLA-B*5701-negativen Patienten muss über das Risiko von Hypersensitivitätsreaktionen informiert werden. Abacavir sollte bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und/oder einer Virenlast von mehr als 100 000 Kopien/ml nur mit Vorsicht eingesetzt werden.
[4] Die Castle-Studie (LPV/r vs. ATV/r) ergab eine bessere Tolerabilität für ATV/r, die Artemis-Studie (LPV/r vs. DRV/r) eine bessere Wirksamkeit und Tolerabilität für DRV/r.
[5] Die Studie ACTG5142 ergab eine niedrigere virologische Wirksamkeit für LPV/r vs. Efavirenz; es waren jedoch keine Protease-Inhibitor-Mutationen bei LPV/r-Therapieversagern nachweisbar.
[6] Nur falls andere NRTI nicht verfügbar sind oder nicht vertragen werden.
[7] Studien zur Initialtherapie bis anhin nur in Kombination mit TDF/FTC mit kurzem Follow-up (48 Wochen).

Angaben gemäss European Aids Clinical Society (EACS); Stand: 5. November 2009; www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelines.asp
Medikamentennamen gemäss Arzneimittel-Kompendium der Schweiz

sexuelle Transmission auf andere Personen praktisch auf null absinkt. Dabei ist die Adhärenz, das heisst die Verlässlichkeit der Therapieeinnahme, entscheidend, da bereits kurze Unterbrüche der Therapie zu einer erneuten Replikation des Virus führen und damit wiederum ein Transmissionsrisiko bedeuten können.

Initiale Therapiekombinationen

Initiale Therapiekombinationen sind in erster Linie die Kombination von Nukleosid-/Nukleotid-Analoga mit einem Nicht-Nukleosid-Analogon oder die Kombination mit einem «boosted» Protease-Inhibitor. Die European Aids Clinical Society (EACS) hat hier verschiedene Möglichkeiten empfohlen *(Tabelle 2)*. Als Alternative gilt neu die Möglichkeit einer Therapie mit einem Integrase-Inhibitor (Raltegravir) in Kombination mit einer Nukleosid-/Nukleotid-Kombination.

Nach wie vor müssen HIV-Medikamente in einer Dreierkombination sehr zuverlässig eingenommen werden, damit der Therapieeffekt über Jahre und Jahrzehnte anhält. Im Rahmen der Schweizer HIV-Kohorten-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, welche zu viel Alkohol konsumieren, mehr Schwierigkeiten haben, Medikamente korrekt einzunehmen. Andererseits konnte gezeigt werden, dass Patienten mit früherem intravenösen Drogenkonsum, die in einem Substitutionsprogramm sind, gut auf die Therapie ansprechen und eine gute Adhärenz zeigen.

Die Langzeitnebenwirkungen der HIV-Infektion sind eine weitere Schwierigkeit. Hier sind insbesondere Nebenwirkungen auf Leber, Niere, Herzgefässe und Knochen zu nennen, die in diesen und künftigen Jahren noch besser zu erfassen sein werden. Immerhin kann mit der sehr breiten Palette an Medikamenten (über 25 Präparate in 6 Medikamentenklassen) die Therapie geändert werden, ohne dass dies einen Einfluss auf das Therapieansprechen hat.

Resistente Viren, neue Medikamente

Ein entscheidender Fortschritt gelang in den letzten Jahren für die Behandlung von Patienten mit mehrfachem Therapieversagen und mit resistenten HI-Viren. Mehrere neue Medikamente neuer Therapieklassen können eingesetzt werden. So sind nun bereits Medikamente auf dem Markt, welche die HIV-Integrase hemmen oder das Andocken des HI-Virus an die Zellen, wie CCR5-Blocker. Zuvor konnten Patienten mit mehrmaligem antiretroviralem Therapieversagen nur zu einem kleinen Prozentsatz so behandelt werden, dass die Viruslast wieder vollständig unterdrückt werden konnte. Mit den neuen Medikamenten ist es möglich, auch nach mehrfachem Therapieversagen eine Kombinationstherapie derart zusammenzustellen, dass zwei bis drei vollständig aktive Substanzen auf das Virus einwirken und somit eine stabil supprimierte Viruslast resultiert.

HIV/Aids in Afrika

Ein entscheidender Fortschritt der Betreuung und Therapie von HIV-Infizierten wurde in den letzten Jahren in Afrika südlich der Sahara erreicht. Mit Hilfe des Global Fund (www.theglobalfund.org) konnten die Infrastruktur wie auch Medikamentenabgabe entscheidend verbessert werden, sodass in einer Zeitspanne von drei bis fünf Jahren drei Millionen Menschen mehr behandelt werden konnten; zuvor waren es nur sehr wenige Menschen, welche eine HIV-Therapie erhielten. Nach wie vor ist aber die Neuansteckungsrate hoch, sodass die Bestrebung, möglichst viele HIV-Infizierte in Subsahara-Afrika behandeln zu können, weiterhin einer sehr grossen Unterstützung bedarf.

Künftige Herausforderungen

Hier ist die alternde Patientenpopulation zu nennen, die zusätzlich zur HIV-Infektion eine kardiovaskuläre Morbidität und ein erhöhtes Risiko für Tumoren aufweist. So stellt die HIV-Infektion für bestimmte Tumoren trotz erfolgreicher antiretroviraler Therapie ein erhöhtes Risiko dar. Hier sind in erster Linie Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphome sowie viral induzierte Karzinome wie das Analkarzinom zu nennen. Bestimmte Medikamente, wie die Protease-Inhibitoren, erhöhen das kardiovaskuläre Risiko.

Ein weiteres Problem ist, dass nach wie vor zu viele Patienten über ihre HIV-Infektion nicht Bescheid wissen oder sich zu spät in ärztliche Betreuung begeben. Das Restrisiko für Morbidität und Mortalität stellt deshalb vor allem die späte Präsentation dar. Gemäss den Richtlinien ist dies definitionsgemäss eine erstmalige Betreuung bei einer CD4-Zellzahl unter 350 CD4/µl. Nach wie vor erscheinen jedoch 10 bis 30 Prozent der Patienten mit einer bereits deutlich eingeschränkten Immunität und einer CD4-Zellzahl von unter 50 respektive 200 CD4-Zellen/µl zur Betreuung. Dies ist mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Hier gilt es, den HIV-Test vermehrt routinemässig anzuwenden, das heisst bei medizinischer Indikation und somit bei jeder Krankheit, die auf eine Immundefizienz hinweist (z.B. Herpes zoster, Soorstomatitis). Ebenfalls wichtig ist ein routinemässiger HIV-Test bei schwangeren Frauen, um bei HIV-Infektion die Transmission auf das neugeborene Kind zu vermeiden.

In der Schweiz besteht mit der Schweizer HIV-Kohorten-Studie (www.shcs.ch) ein optimales Betreuungs- und Forschungsnetzwerk, das es seit mehr als 20 Jahren ermöglicht, wichtige Aspekte dieser Krankheit klinisch-wissenschaftlich anzugehen. Seit 1988 werden Daten zum Krankheitsverlauf von über 16 000 HIV-infizierten Menschen gesammelt und ausgewertet. Zurzeit nehmen über 7500 Menschen aktiv an dieser Studie teil. Zu dem Netzwerk gehören die fünf Universitätsspitäler, die Kantonsspitäler St. Gallen und Lugano, assoziierte weitere Spitäler der Schweiz sowie praktizierende Kolleginnen und Kollegen, welche HIV-Patienten betreuen. ■

Korrespondenzadresse:
Prof. Manuel Battegay
Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene
Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel
Tel. 061-265 50 72, Fax 061-265 31 98
E-Mail: mbattegay@uhbs.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert