

3. Münchner AIDS-Werkstatt 20. bis 21. Februar 2009 in München

VIELE FRAGEN ZUM UMGANG MIT HIV UND AIDS

Die Welt nach der CROI

HANS JÄGER, MÜNCHEN, UND CHRISTIAN HOFFMANN, HAMBURG

Zur 3. Münchner AIDS-Werkstatt möchten wir Sie sehr herzlich willkommen heißen. Unser besonderer Dank gilt den vielen Referenten und Chairpersons, die durch ihre zahlreichen Beiträge diese Tagung erst ermöglicht haben. Aktueller Anlass für das jetzige Treffen ist die 16. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), die vom 8. bis zum 11. Februar im kanadischen Montreal stattfand. Dieser Kongress ist die weltweit wichtigste jährliche AIDS-Konferenz.

Das Konzept der Münchner AIDS-Werkstatt, durch spezielle Formate einen intensiven und aktiven Austausch zwischen den Teilnehmern zu fördern, hat sich, wie die letzten Jahre gezeigt haben, sehr bewährt. Die Teilnehmerzahl der Münchner AIDS-Werkstatt wurde dafür bewusst begrenzt, um eine konzentrierte Arbeitsatmosphäre zu garantieren.

Diskutiert werden sollen auch dieses Mal möglichst umfassend die wichtigsten Aspekte, die das Leben und die Behandlung HIV-infizierter Menschen mit sich bringen. Vieles ist



Dr. Hans Jäger

Priv.-Doz. Dr.
Christian Hoffmann

gerade in den letzten Jahren passiert. Über Eradikations-Konzepte muss weiter geredet werden, dem Thema wird eine eigene Session gewidmet. Zudem wird immer deutlicher, dass die Immunaktivierung eine zentrale pathogenetische Rolle bei der Entwicklung der Immunschwäche spielt. Doch es geht nicht nur um Grundlagen-Fragen. Auch über die zahlreichen neuen Medikamente und ihren optimalen Einsatz muss gesprochen werden. Etravirin, Maraviroc und Raltegravir haben das Arsenal der HIV-Therapie deutlich erweitert, ihre Rolle müssen diese Medikamente gleichwohl noch finden. Das Manage-

ment der Lipodystrophie und anderer Nebenwirkungen, aber auch so genannter Blips, also vorübergehende niedrige Virämien, sind weitere Themen. Letztere werden mit der immer besser werdenden Diagnostik noch weiter zunehmen. Wann darf man zufrieden sein mit der Virussuppression, reichen 24, 10 oder 3 Kopien/ml für den dauerhaften Erfolg? Nicht vergessen werden soll die Prävention, auch wenn sich ein Jahr nach dem EKAF-Papier die Aufregung ein wenig gelegt zu haben scheint. Auch die Lebensumstände HIV-infizierter Menschen sollen zur Sprache kommen: psychiatrische Aspekte, die medizinische Versorgung im Strafvollzug, reisemedizinische Fragen oder auch die Frage nach Lebens- oder Reiseversicherungen für HIV-Infizierte werden bei der diesjährigen Münchner AIDS-Werkstatt diskutiert. Und natürlich wird voraus geschaut. Dem diesjährigen Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen AIDS-Kongress (SÖDAK), der in wenigen Monaten vom 24. bis 27. Juni in St. Gallen stattfindet, wird ein Forum gegeben. ■



Die vier Münchner Türme rund um den Marienplatz.

Foto: Alfred Müller

Eine Kontrolle der HIV-1-Pandemie kann nur durch eine effektive HIV-1-Impfung erreicht werden (Fauci et al. 2008). Jedoch ist es trotz intensiver Forschung mit großen Fortschritten im Verständnis der HIV-1-Pathogenese noch nicht gelungen, einen wirksamen Impfstoff zu entwickeln. Die vermutlich größte Herausforderung ist die große Diversität von HIV-1. So hat sich die vorherrschende HIV-1-M-Gruppe in 9 unterschiedliche Subgruppen, die so genannten Clades, und in weitere multiple rekombinante Gruppen diversifiziert. Die Aminosäuresequenz im Hüllprotein (Env, gp120) kann innerhalb eines Clades um bis zu 20 % und zwischen den Clades über 35 % variieren

LEIDER NOCH KEIN WIRKSAMER IMPFSTOFF

Stand der Vakzineforschung

THOMAS HARRER, ERLANGEN

(Barouch et al. 2008). Dies bedeutet, dass man durch eine Impfung Antikörper und T-Zellen induzieren muss, die mit den verschiedenen Clades und den rekombinanten Formen kreuzreagieren. Dazu müssen konservierte Bereiche in den HIV-1-Varianten identifiziert werden, die eine Kreuzerkennung ermöglichen. Falls dies nicht gelingt, müsste man mehrere HIV-1-Vakzine entwickeln, die gegen die unterschiedlichen Clades und Subgruppen gerichtet wären. Eine solche Strategie wäre zwar aufwändig und teuer, jedoch wird eine Impfung gegen mehrere variante Subtypen im Prinzip auch bei der Vakzinierung gegen Polioviren oder Pneumokokken mit Erfolg eingesetzt.

Ein weiteres großes Problem ist, dass nur eine kleine Zahl von Patienten breit kreuzneutralisierende Antikörper bilden kann. Der passive Transfer von Antikörpern in Menschen und in Tiermodellen zeigt, dass solche Antikörper eine wichtige Rolle bei der Kontrolle und Prävention von HIV-1 spielen können, jedoch ist es bisher noch nicht gelungen, solche breit kreuzneutralisierenden Antikörper durch eine Impfung zu generieren. Diese Schwierigkeiten hatten in den letzten Jahren das Interesse der Vak-



Prof. Dr.
Thomas Harrer

zine-Entwicklung auf Impfstoffe zur Induktion von HIV-spezifischen T-Zellen gerichtet, da zahlreiche Studien darauf hinwiesen, dass zytotoxische T-Zellen (CTL) eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von HIV-1 und SIV haben (Harrer T. et al. 1996b, Koup et al. 1994, Pantaleo et al. 1997, Schmitz et al. 1999). CTL können jedoch nur bereits infizierte Zellen erkennen, so dass sie im Gegensatz zu neutralisierenden Antikörpern in der Regel keine sterilisierende Immunität bewirken können. Auf der Beobachtung, dass in HIV-1-exponierten, nicht infizierten Menschen HIV-1-spezifische CTL nachweisbar waren (Herr et al. 1998, Rowland-Jones, 1998 #966), beruht jedoch die Hoffnung, dass eine T-Zell-basierte HIV-1-Vakzine die Eindämmung von ersten, kleinen Infektionsherden und damit die Abwehr der Infektion bewirken könnte. Aber auch wenn eine T-Zell-basierte Vakzine die Infektion nicht verhindern könnte, besteht aufgrund der Studien im SIV-Modell in Affen die Möglichkeit, dass die HIV-Virämie reduziert und der Verlauf der Infektion günstig beeinflusst werden könnte (Letvin et al. 2006).

Ein großer Rückschlag für die Vakzineforschung war die STEP-Studie (HVTN502), bei der ein Gemisch von

drei rekombinanten nicht-replikativen Adenoviren Typ 5 (rAD5) der Firma Merck (V520) verwendet wurde, welche die drei HIV-1-Proteine Gag, Pol und Nef exprimieren (Buchbinder et al. 2008). In die STEP-Studie waren seit Dezember 2004 ca. 3000 Freiwillige in Nordamerika, in Südamerika, in der Karibik und in Australien aufgenommen worden. Der Impfstoff war immunogen und konnte in 73 % der Geimpften HIV-1-spezifische CD8+T-Zellen und in 41 % HIV-1-spezifische CD4+T-Zellen induzieren (McElrath et al. 2008). Die Studie wurde dennoch im September 2007 abgebrochen, da sich kein Hinweis für eine Wirksamkeit der Vakzine zeigte. So konnte weder die Zahl der Infektionen noch der virale „Setpoint“ durch die Vakzine gesenkt werden. Von den 83 in der Studie infizierten Probanden waren 82 Männer, in der Mehrzahl homosexuelle Männer, und nur eine Frau. Wurde die Analyse auf männliche Teilnehmer begrenzt, wurden im Verumarm (49 Infektionen bei 914 Probanden) sogar mehr Infektionen als im Plazeboarm (33 Infektionen bei 922 Probanden) beobachtet, wobei der Unterschied nicht signifikant war. Interessanterweise zeigte sich bei den Patienten mit deutlichen präexistierenden Antikörpern gegen den Adenovirus-5-Vektor (neutralisierender Antikörpertiter >200) sogar ein Trend für eine höhere Infektionsrate im Verumarm (21 Infektionen) als im Plazeboarm (9 Infektionen), wohingegen signifikante Unterschiede bei den Probanden mit fehlenden oder geringen neutralisierenden Antikörpertitern (< 200) gegen Adenovirus 5 nicht

beobachtet wurden (28 Infektionen im Verumarm, 24 Infektionen im Plazeboarm). Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass zumindest bei Menschen mit einer starken Immunantwort gegen Adenovirus 5 diese Vakzine die Infektion mit HIV sogar begünstigen könnte, wurde deshalb die STEP-Studie abgebrochen. Der rekombinante Ad5-Vektor war für die Vakzine-Entwicklung ausgewählt worden, weil er in Tierversuchen eine gute Immunogenität gezeigt hatte. Bei Infektionsversuchen in Rhesusaffen mit einem chimären HIV-1/SIV-Virus, dem SHIV-89.6P, konnte eine rAD5-Gag-Vakzine zwar nicht die Infektion verhindern, jedoch eine deutlich bessere Kontrolle der Virusreplikation erreichen. Kritisch muss hier angemerkt werden, dass bei Infektionen mit einem aggressiveren SIV, dem SIV-Mac239, die Effekte deutlich schwächer waren und zudem von den HLA-Genen der Affen abhingen. Dies weist auf die große Bedeutung hin, die richtigen präklinischen Modelle für die Erprobung von Impfstoffen zu etablieren. Aktuell werden große Anstrengungen unternommen, die Gründe für das höhere HIV-1-Infektionsrisiko der rAD5-geimpften Probanden mit hohen neutralisierenden Antikörpertitern gegen Ad5 herauszufinden. Sollte dies gelingen, könnten äußerst wertvolle Erkenntnisse über die Immunantwort von Viren und die Funktionsweise von Vakzinen gewonnen werden. Das Scheitern der STEP-Studie bedeutet nicht, dass eine Vakzine gegen HIV-1 nicht möglich ist, sondern dass dieser spezielle Adenovirus-Vektor keine Protektion ermöglichte.

Fortsetzung auf Seite 3

Seit Einführen der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) Anfang 1996 ist es zu einem dramatischen Rückgang an HIV-assoziiierter Morbidität und Mortalität gekommen. Dies ist im Wesentlichen auf die Möglichkeit zurückzuführen, medikamentös dauerhaft die HIV-Vermehrung zu unterdrücken.

Die eindeutigen Erfolge der frühen HAART waren jedoch eingeschränkt durch die z. T. ausgesprochen schlechte Bioverfügbarkeit erster Substanzen, die mit einer hohen Tablettenlast und häufig einer dreimal täglichen Medikamenteneinnahme verbunden waren. Hinzu kam eine zum Zeitpunkt der Zulassung der entsprechenden Präparate teilweise noch nicht bekannte erhebliche Kurz- und Langzeittoxizität, die ebenfalls den Langzeiterfolg der HIV-Therapie gefährdete. So ist z. B. zehn Jahre nach Zulassung von Abacavir die für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko neu beschriebene Assoziation zwischen Abacavir und vermehrtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Zugrundeliegen von kardiovaskulärem Hochrisikoprofil hervorzuheben.

Damit sind die letzten zehn Jahre der medikamentösen HIV-Forschung im Wesentlichen von zwei Entwicklungen gekennzeichnet gewesen. Zum einen die Einführung von Fixdosiskombinationen zur Reduktion der Tablettenzahl und Substanzen mit längeren Halbwertszeiten, die deutlich vereinfachte Therapieschemata ermöglichen. Zum anderen aber auch die Einführung von neuen Medikamentenklassen, die an einen anderen

HIV-Therapie heute und in der Zukunft

JÜRGEN ROCKSTROH, BONN

Ansatzpunkt im HIV-Vermehrungszyklus angreifen, um so Therapieoptionen für Patienten mit multiplen Medikamentenresistenzen zu erhalten. Gleichzeitig bestand aber auch die Hoffnung, dass durch unterschiedliche Wirkungsweisen und chemischen Grundprofile eine andere und möglicherweise auch bessere Verträglichkeit der neuen Medikamente resultieren würde.

Nicht unerwähnt bleiben sollten auch die Entwicklungen innerhalb der bestehenden Medikamentenklassen, die ebenfalls darauf abzielten, besser verträgliche Medikamente mit vereinfachten Einnahmebedingungen, aber auch Substanzen mit unterschiedlicher genetischer Barriere und mit noch vorhandenem Therapieansprechen selbst bei erstem Therapieversagen inner-

halb dieser Klasse zu entwickeln. So wurde im Bereich der NNRTI TMC-125 (Etravirin) zugelassen, was bei Patienten, die bei virologischem Versagen unter Efavirenz eine K103N entwickelt haben, noch voll wirksam ist. Das gleiche gilt für den Proteasehemmer Darunavir, der ebenfalls bei Vorhandensein von einzelnen Proteasehemmer-Primärmutationen trotzdem noch eine volle Wirksamkeit aufweist.

Das entsprechende 2009 zur Verfügung stehende Armentarium zur Behandlung der HIV-Infektion ist in der Abbildung wiedergegeben. Für die Initialbehandlung der HIV-Infektion ist gemäß den vorliegenden Leitlinien



Prof. Dr. Jürgen Rockstroh

die Auswahl zwischen einem NNRTI in Kombination mit 2 NRTI oder ein geboosterter Proteasehemmer in Kombination mit ebenfalls 2 NRTI vorgegeben. Ob dies allerdings der Goldstandard bleibt, muss mit einem Fragezeichen versehen werden. Ergebnisse zu den Substanzen aus den neuen Medikamentenklassen machen zumindest für Integrasehemmer eine Zulassung auch im First-line-Bereich wahrscheinlich. Aktuell laufen international große Untersuchungen zu Nucleosid-Regimen, so dass möglicherweise auch die feste backbone-Kombination aus 2 NRTI in der Zukunft sich verändern mag. All dies wird von den Ergebnissen randomisierter Untersuchungen abhängen, die in die regelmäßige Aktualisierung der entsprechenden Leitlinien einfließen.

Solange die Heilung der HIV-Infektion mehr Wunsch als Wirklichkeit bleibt, ist die Grundregel aller HIV-Therapie die dauerhafte Kontrolle der HIV-Vermehrung. Damit lässt sich nach neueren Kohortenuntersuchungen eine annähernd normale Lebenserwartung erreichen. Die verbleibenden offenen Fragen umfassen vor allen Dingen Aspekte der Langzeitverträglichkeit der entsprechenden Präparate, da nicht nur oft viele Jahre vergehen, bis bestimmte Nebenwirkungen sich in einer Häufigkeit prä-

NRTI/NrTI	NNRTI	Proteaseinhibit	Fusionsinhibit.
Retrovir ¹	Viramune	Invirase	Fuzeon
Epivir ²	Sustiva ⁶	Fortovase	
Videx	Intelence	Crixivan	Integraseinhibi
Zerit		Viracept	Isentress
Ziagen ³		Norvir	
Viread ⁴		Telzir	CCR5-Inhibitor
Emtriva ⁵		Kaletra	Maraviroc
		Reyataz	
		Aptivus	
		Prezista	

Combivir^{1,2}, Trizivir^{1,2,3}, Kivexa^{2,3}, Truvada^{4,5}, Atripla^{4,5,6}

Abb.: HIV-Medikamente 2009

Zunächst entstehen durch zufällige Rekombination Lymphozyten gegen alle möglichen Zielstrukturen. Hierbei verhindert eine Blut-Thymus-Schranke den Kontakt der Lymphozyten zu körperfremden Antigenen. Lymphozyten, die körpereigene MHC-Moleküle erkennen können und damit funktionstüchtig sind, werden dann vermehrt – alle anderen Klone werden in den programmierten Zelltod geschickt (*positive Selektion*). Das Erkennen der körpereigenen MHC-Moleküle in Kombination mit körperfremden Antigenen löst später die spezifische Immunabwehr aus. In Rahmen der *negativen Selektion* werden auto-reaktive T-Lymphozyten durch programmierten Zelltod aussortiert. Anschließend wandern die ausdifferenzierten T-Lymphozyten über das Blut in die sekundären lymphatischen Organe.

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Rückbildung des Thymus (Involution). Allerdings ist auch bei Erwachsenen noch funktionierendes Thymusgewebe vorhanden, wobei die Produktion naiver CD4(+) und

Was tut eigentlich HIV im Thymus?

JACOB NATTERMANN, BONN

Der Thymus besteht aus verschiedenen Läppchen (*Lobuli thymici*), bei denen histologisch Rinde und Mark unterschiedlich werden können. Im Thymus werden die so genannten Thymozyten (Prä-T-Lymphozyten) in T-Lymphozyten umgewandelt. Hierbei migrieren T-Lymphozyten-Vorläufer aus dem Knochenmark über die Blutbahn in die Läppchenrinde, durchwandern diese von außen nach innen und durchlaufen hierbei einen Reifungsprozess.

CD8(+) interindividuell sehr unterschiedlich ist.

Die Evaluation der Bedeutung des Thymus im Rahmen der HIV-1-Pathogenese wird erschwert durch verschiedene Faktoren wie die HIV-induzierte Aktivierung und gleichzeitige Proliferation von T-Zellen, dem mangelnden Zugang zum Thymus HIV-infizierter Patienten und den unzähligen Möglichkeiten der Pathogenese in Abhängigkeit von Unterschieden zwischen den infizierten Patienten und der Pathogenität des Virus für den Thymus.

Der HIV-Ko-Rezeptor CXCR4 wird im Thymus weit verbreitet exprimiert, wobei sich die höchste Expression auf unreifen CD4(+) Thymo-

zyten findet. Im Gegensatz zu CXCR4 findet sich der CCR5-Ko-Rezeptor nur auf einem relativ kleinen Anteil von Thymozyten. Entsprechend der intra-thymischen Expression beider HIV-Ko-Rezeptoren können sowohl CCR5- als auch CXCR4-trope HI-Viren den Thymus infizieren.

Obwohl CXCR4-trope Isolate generell eine stärkere CD4(+) T-Zell-Depletion im Thymus verursachen als CCR5-trope Virusisolate, ist der Tropismus nicht die einzige Determinante der HIV-Pathogenese im Thymus. So konnte für verschiedene CCR5-trope Isolate eine sehr unter-



Prof. Dr. Jacob Nattermann

schiedliche Pathogenität bezüglich des Thymus nachgewiesen werden. Zudem führt die HIV-1-induzierte Immunaktivierung zu einer höheren Differenzierungsrate von naiven Zellen in den Effector/Memory-Pool.

In der frühen, asymptomatischen Phase der HIV-Infektion scheint ein Anstieg der Thymusaktivität von Bedeutung für die Aufrechterhaltung des peripheren CD4(+) T-Zell-Pools zu sein. Unklar ist momentan noch, welche Rolle der Thymus-Output bei der Erkrankungsprogression spielt. Während von einigen Autoren ein allmählicher Rückgang der Produktion

sentieren, dass sie auch aus Kohortenstudien erkennbar werden, sondern weil auch vielfach die modernen Kombinationsbehandlungen, wie sie heute im Einsatz sind, noch gar nicht über einen solchen langen Zeitraum verabreicht worden sind, so dass über die Langzeitverträglichkeit in der Dimension von 2-3 Dekaden nur spekuliert werden kann. Hier sind sicher weitere Kohortenuntersuchungen von größter Wichtigkeit, um den Stellenwert der einzelnen Substanzen auch für die Zukunft der HIV-Therapie besser charakterisieren zu können.

Damit bleibt die medikamentöse HIV-Forschung weiter wichtig, und nicht vergessen werden sollte auch die dringende Bitte aller im HIV-Bereich Tätigen an die forschende Pharmaindustrie zur weiteren Entwicklung neuer Medikamentenklassen und Substanzen, da insbesondere für die Patienten mit einer langen Behandlungsgeschichte und ungenügender Kontrolle der HIV-Vermehrung in den ersten Jahren der Behandlung bei schlecht bioverfügbaren Substanzen die Summe der angesammelten Resistenzen auch mit den heute vielfach vorhandenen neuen Möglichkeiten teilweise keine dauerhafte Kontrolle der HIV-Vermehrung zulassen.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh
Medizinische Universitätsklinik
Innere-Rheuma-Tropen Ambulanz
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn-Venusberg
Juergen.Rockstroh@ukb.uni-bonn.de

von T-Lymphozyten im Laufe der HIV-Infektion postuliert wurde, wird dies von anderen Arbeitsgruppen in Frage gestellt.

Sicher ist jedoch, dass die Steigerung der Thymusfunktion von großer Wichtigkeit für eine effektive Immunrekonstitution im Rahmen einer antiretroviralen Behandlung ist.

Für die Zukunft wird es hierbei von besonderem Interesse sein, die Mechanismen der verstärkten T-Zell-Produktion während der asymptomatischen Phase der Infektion sowie im Rahmen der antiviralen Therapie zu klären. Zudem werden therapeutische Ansätze untersucht, die eine antivirale Medikation mit einer Stimulation der Thymusfunktion kombinieren.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Jacob Nattermann
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
Jacob.Nattermann@ukb.uni-bonn.de

Die Infektion mit dem HIV betrifft sowohl Gehirn und Rückenmark als auch das periphere Nervensystem und führt zu zum Teil schweren neurologischen Erkrankungen.

Das Virus erreicht bereits sehr früh nach der Serokonversion das zentrale Nervensystem (ZNS), wobei es die Blut-Hirn-Schranke vermutlich hauptsächlich mit Hilfe infizierter CD4+ T-Lymphozyten und Makrophagen überwindet. Im Hirnparenchym sind es die ortsständige Mikroglia und die eingewanderten Makrophagen, die produktiv infiziert sind. Astrozyten werden im Laufe der Infektion ebenfalls zu einem gewissen Maße infiziert. Zwar führt diese Astrozyteninfektion nicht zur Virusreplikation, verändert aber die Funktion dieser Zellen erheblich. Nervenzellen können zwar auch durch das HIV infi-

Was tut eigentlich HIV im Nervensystem?

THORSTEN ROSENKRANZ, HAMBURG

ziert werden, jedoch spielt dies pathogenetisch keine Rolle. Zur Funktionsstörung, zum Verlust von Axonen und Synapsen und letztlich auch zum Absterben von Neuronen kommt es durch die Sezernierung neurotoxischer Stoffe aus den infizierten Makrophagen, durch die Neurotoxizität einiger Virusproteine und die Funktionsstörung der Astrozyten.

Während die klassische HIV-assoziierte Enzephalopathie, die in der Spätphase der Infektion bei hoher Viruslast und schlechtem Immunstatus auftritt und durch eine schwere demenzielle Entwicklung und cerebelläre sowie hypokinetisch-rigide Bewegungsstörungen gekennzeichnet ist,

seit Einführung der HAART selten geworden ist, treten in den letzten Jahren zunehmend häufig Fälle kognitiver Störungen bei HIV-Infizierten auf, trotz einer unter der ART anhaltend gut supprimierten Viruslast und eines guten Immunstatus. Die Pathogenese dieser neuen Form der HIV-assoziierten Enzephalopathie, die in der Regel nicht zu einer schweren Demenz führt und die ohne motorische Störungen einhergeht, ist noch unklar. Ein sog. escape-Phänomen, d. h. eine im ZNS persistierende Virusreplikation mit hoher HIV-Last im Liquor bei



Dr. Thorsten Rosenkranz

Werten unter der Nachweisgrenze im Blut, findet sich in wenigen Einzelfällen. Meist liegt auch im Liquor die HIV-Last unter der Nachweisgrenze.

Die Rolle des HIV bei der Entstehung der vakuolären Myelopathie ist ebenfalls noch nicht sicher geklärt. Histopathologisch bestimmen eine Vakuolenbildung

im Myelon und lipid-beladene Makrophagen das Bild. Die vakuoläre Myelopathie ist heutzutage eine ausgesprochene Rarität.

Eine Beteiligung des peripheren Nervensystems ließ sich in den Jahren

vor Einführung der ART histologisch in nahezu allen Fällen nachweisen und führte meist in den späteren Krankheitsstadien bei 30–50 % aller Patienten zu klinischen Störungen. HIV-infizierte Makrophagen schütten in den Spinalganglien proinflammatorische Mediatoren aus und führen so zu einer Schädigung vornehmlich der sensiblen Nervenfasern, die sich klinisch durch distal-symmetrische sensible Defizite und Reizsymptome bemerkbar macht. Die Häufigkeit dieser HIV-induzierten distal-sensiblen Polyneuropathie ist seit Einführung der HAART rückläufig.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Thorsten Rosenkranz
Asklepios Klinik St. Georg
Abteilung für Neurologie
Lohmühlenstraße 5, 20099 Hamburg
t.rosenkranz@asklepios.com

VIREN IM ORGANISMUS

Immunologische Eradikation

GEORG BEHRENS, HANNOVER

Die akute Aktivierung des Immunsystems durch ein Virus kann in Rahmen einer Erstinfektion zu einer vollständigen Beseitigung des Pathogens aus dem Körper führen, wie wir es z. B. bei der Influenzainfektion beobachten. Dabei spielen wahrscheinlich die unspezifischen Anteile der Körperabwehr (*engl.* innate immunity) eine wichtige Rolle und sind gleichzeitig ursächlich für viele der Symptome der Grippe. Die spezifische Immunität (*engl.* adaptive immunity) versucht über antigen-spezifische T-Lymphozyten und Antikörper, den Schutz vor einer erneuten Infektion mit diesem Erreger sicherzustellen. Viren haben im Laufe ihrer Entwicklung, und auch geformt durch die Auseinandersetzungen mit der Körperabwehr, Mechanismen entwickelt, der Erkennung durch die spezifische Immunität zu entgehen. So sind neue genetische Varianten von Influenza auch für ein „erfahrenes Immunsystem“ nicht sichtbar und können Epidemien verursachen.

Einige Virusinfektionen können durch das Immunsystem zwar nach der akuten Infektion bekämpft werden und die Symptome der Infektion verschwinden wieder, jedoch verbleiben die Viren in einer latenten Form im Körper, die nur schwer nachweisbar ist. Nur selten und unter bestimmten Voraussetzungen führen diese Viren jedoch wieder zu einer Erkrankung. Diese Form der chronischen Persistenz ist u. a. für Herpesviren charakteristisch. Bei Infektionen mit z. B. Hepatitisviren ist der Ausgang variabel. Einige Menschen entwickeln eine chronische Infektion und Erkrankung, bei anderen lässt sich nur die Immunantwort nachweisen, aber das Virus scheint nicht mehr im Körper zu sein. Auch für die Kontrolle von Viren in der Latenzphase sind angeborene und erworbene Immunität wichtig. Die HIV-Infektion führt regelhaft zu einer

dauerhaften und aktiven Infektion, die bekanntlich auch nicht ohne Folgen bleibt und mit unterschiedlichem Tempo fortschreitet. Dabei findet sich HIV in vielen verschiedenen Kompartimenten außerhalb des Immunsystems als freies und replikationsfähiges Virus oder lediglich als integrierte DNA-Sequenz. Letztere bleibt für das Immunsystem nahezu unerkannt, vor allem gibt es kaum ausreichend effek-

tive immunologische Mechanismen, das Virus aus diesen Zellen zu entfernen oder diese infizierten Zellen gezielt abzutöten. Die Persistenz des Virus wird noch zusätzlich gefördert, wenn latent infizierte Zellen sich wenig oder gar nicht teilen und wenig Stoffwechsel betreiben. Zwar sind in den letzten Jahren vielen Zellen im Gehirn, den Nieren und anderen Organen als tatsächliche oder mögliche Träger von HIV charakterisiert worden, welche Bedeutung diese Reservoirs aber für die tatsächliche Infektion und ihren Verlauf beim



Prof. Dr. Georg Behrens

natürliche Killerzellen und andere Mechanismen dazu beitragen, die Virusvermehrung und Ausbreitung im Körper zu begrenzen. Medikamente sind hier weniger wirksam. Für die Beseitigung von HIV aus dem Körper,

Menschen haben, ist nicht immer sicher zu beurteilen.

Die Situation stellt sich anders dar, wenn sich HIV außerhalb von Zellen aufhält, sich aktiv in z. B. T-Lymphozyten vermehrt oder aber an der Oberfläche solcher Zellen adhärert. Dann können HIV-spezifische zytotoxische T-Zellen, spezifische Antikörper, natürliche Killerzellen und andere

die übrigens nicht uneingeschränkt als das oberste therapeutische Ziel angesehen werden muss, ist das Immunsystem allein wahrscheinlich nicht in der Lage. Es zeichnen sich aber immer mehr Strategien ab, die es der Körperabwehr erleichtern, der Eradikation von HIV ein gutes Stück näher zu kommen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Georg Behrens
Klinik für Immunologie und Rheumatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Behrens.Georg@mh-hannover.de

Fortsetzung von Seite 1
Stand der Vakzineforschung

Es ist durchaus möglich, dass andere Vektoren mit anderen HIV-Immunogenen deutlich bessere Effekte erzielen können. Es werden daher vermehrte Forschungsanstrengungen benötigt, um das immunologische Korrelat für einen Schutz gegen HIV-1 besser zu verstehen und bessere Vektoren zu entwickeln. Daneben werden innovative Studien benötigt, bei der unterschiedliche Impfstrategien in Tiermodellen und in Menschen hinsichtlich ihrer Immunogenität im Vergleich zu rAD5 getestet werden. Eine besonders interessante Möglichkeit zur Entwicklung effektiverer HIV-Vakzine ist die Testung von Impfstoffen in HIV-infizierten Menschen unter einer antiretroviralen Therapie (ART) mit anschließender Unterbrechung der ART (Harrer E. et al. 2005). Die Fähigkeit zur Kontrolle einer HIV-Virämie in der Therapiepause ist ein gutes Messinstrument, um die Vakzine zu identifizieren, welche auch in der Prävention wirksam sein könnten.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Thomas Harrer
Klinische Infektiologie und Immunologie
Medizinische Klinik 3
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Thomas.Harrer@uk-erlangen.de

Unter der modernen antiretroviralen Therapie wird beim adhärenten, initial behandelten Patienten nur noch selten ein virologisches Versagen beobachtet. Nebenwirkungen unter einer antiretroviralen Therapie sind häufig. Über 25 % der Patienten brechen die ART innerhalb des ersten Jahres der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Alle Organe können von antiretroviralen Therapie assoziierten Nebenwirkungen betroffen sein, was eine interdisziplinäre Betreuung erfordert.

Über welche Nebenwirkungen reden wir heute eigentlich noch?

Substanzklassentypische Nebenwirkungen der nicht nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) sind Arzneimitteltoxikologie. Während bei Nevirapine dessen Hepatotoxizität und die schweren Arzneimittelreaktionen im Vordergrund stehen, beschränken psychotrope Nebenwirkungen mit Schwindel, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Depressionen bis hin zum Suizidversuch sowie seine Teratogenität den Einsatz von Efavirenz. Aufgrund ihrer mitochondrialen Toxizität werden nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) vor allem für Lipoatrophien und hepatische Steatosen verantwortlich gemacht. Behandlungen mit nicht thymidinhaltigen NRTIs in Kombination mit NNRTI oder Proteaseinhibitoren induzieren bei therapie-naiven Patienten deutlich seltener eine Lipoatrophie. Generell ist die Rückbildung eines bereits vorhandenen Fettverlustes vor allem im Gesicht auch nach Umstellung der antiretroviralen Therapie auf weniger mitochondrial toxische Substanzen ein langwieriger Prozess. Periphere Neuropathien belasten Stavudin-behandelte Patienten. Selten wird unter einer Didanosin-Therapie das Auftreten einer Pan-

ALLE ORGANE KÖNNEN BETROFFEN SEIN

Umstellen bei Kurz- und Langzeitnebenwirkungen – Wie geht das?

STEFAN ESSER, ESSEN

Der Einsatz von hoch aktiven antiretroviralen Therapien hat die Mortalität und Morbidität der HIV-Infektion dramatisch gesenkt. Mittlerweile sind über 20 antiretrovirale Substanzen aus 6 verschiedenen Medikamentenklassen zugelassen. Indikationsstellung, Auswahl der individuell am besten geeigneten Therapie und Therapiemonitoring erfordern Erfahrung mit HIV-infizierten Patienten.

creatitis beobachtet. Unter Zidovudin können sich Anämien entwickeln. Abacavir ist der zur Zeit am meisten diskutierte NRTI. Durch die Einführung prädiktiver pharmakogenetischer HLA-B*5701 Untersuchungen vor Abacavir-Gabe traten bei HLA-B*5701-negativ-Getesteten kaum noch Hypersensitivitätsreaktionen gegen diese Substanz auf. Überraschend wurden unter Abacavir-Therapie in zwei großen Kohortenstudien vermehrt Myokardinfarkte beobachtet, ohne dass der mögliche Pathomechanismus hierfür bisher geklärt werden konnte. Ebenso wird die langfristige Bedeutung der Nierenfunktionsstörungen und der Hypophosphatämien auch im Hinblick auf die Osteoporose bei Behandlungen mit Tenofovir widersprüchlich diskutiert. Bisher wurden diesbezüglich in zahlreichen auch langfristigen Studien mit Tenofovir keine signifikanten klinischen Unterschiede gefunden. Therapien mit Proteaseinhibitoren verursachen neben Diarrhoe Störungen des Glukose- und Fettstoffwechsels sowie Liphypertrophien. Die Bedeutung des Einsatzes von PI für das kardiovaskuläre Risiko wird in Kohortenstudien weiter untersucht. Gegenüber den anderen geboosterten PI sollen Darunavir und Atazanavir seltener Diarrhoe und Hypertriglyceriderhöhungen verursachen. Nelfinavir

und Atazanavir sollen kaum Einfluss auf die Insulinsensitivität haben. Atazanavir und Indinavir hemmen die Aktivität der Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase (UGT1A1) der Leber, was zu einer dem Morbus Meulengracht vergleichbaren Erhöhung des indirekten unkonjugierten Bilirubins im Blut und zu einem Ikterus führen kann. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei fast allen Patienten unter Enfuvirtid, dem einzigen bisher verfügbaren Fusionsinhibitor, sind lokale, granulomatöse, eosinophil-histiozytäre Hypersensitivitätsreaktionen an den Einstichstellen (Injection side reaction = ISR) mit Hautrötung, Entzündung und Induration zum Teil mit Juckreiz oder Schmerzen. Weder für den CCR5-Chemokinrezeptorantagonisten Maraviroc noch für den Integraseinhibitor Raltegravir wurden bisher klinisch relevante Kurzzeitnebenwirkungen beobachtet. Ob bei breitem langfristigem Einsatz das Nebenwirkungsprofil dieser beiden neuen Substanzen so günstig bleibt, gilt es abzuwarten. Ergebnisse aktueller Studien mit modernen antiretroviralen Regimen zeigen inzwischen nur noch Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen von 2–12 %. Es besteht die



Dr. Stefan Esser

Hoffnung, dass sich diese gute Verträglichkeit auch in den klinischen Alltag übersetzen lässt.

Wann und wie sollte umgestellt werden?

Bevor eine antiretrovirale Therapie wegen angeblichen Unverträglichkeiten gegen eine bestimmte Substanz umgestellt werden sollte, muss kritisch geprüft werden, ob es sich tatsächlich um eine real vorhandene Nebenwirkung gegen das Medikament handelt. Ängste von Ärzten und Patienten sollten nicht unterschätzt werden. In doppelblind randomisierten Studien mit Abacavir wurden selbst im Kontrollarm deutlich häufiger als bei anderen nicht verblindet antiretroviral behandelten HIV-Patienten Hypersensitivitätsreaktionen vermutet. Ebenso meinten Patienten und Behandler in doppelblind randomisierten Studien mit einem Efavirenz-enthaltenden Arm im Efavirenz-freien Vergleichsarm überraschend häufig den Medikamenten zugeschriebene psychotrope Nebenwirkungen feststellen zu können, selbst bei Substanzen, die sonst so gut wie nie mit psychotropen Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht wurden. Zu rasche Umstellungen aufgrund unklarer Nebenwirkungen zeu-

gen von der Unsicherheit des Arztes und führen zu rastlosem „Therapie-hopping“. Der Behandler sollte den Patienten gerade bei der Neueinstellung einer antiretroviralen Therapie zunächst zum Durchhalten motivieren, wenn keine bedrohlichen Nebenwirkungen vorliegen. Jeder Wechsel einer antiretroviralen Therapie vor allem beim virologisch optimal suprimierten HIV-Patienten ist mit einem Risiko für neue und fortbestehende Unverträglichkeiten und einem nach bisherigen Studien als eher gering einzuschätzenden Risiko für ein virologisches Versagen verbunden. Aber auch ein unkritisches Verharren nach dem Motto „Never change a winning team“ auf einer antiretroviralen Therapie mit relevanten Nebenwirkungen möglicherweise unter zusätzlichem Einsatz weiterer Substanzen zu deren symptomatischen Behandlung mit weiteren eigenen Unverträglichkeiten ist kein Zeichen ärztlicher Flexibilität. Deshalb sollte stets, bevor andere Medikamente oder operative Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung von Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie eingeleitet werden, eine gezielte Umsetzung unter Berücksichtigung von Effektivität, bekannten Resistenzen, Begleiterkrankungen und Interaktionen auf andere antiretroviral wirksame Substanzen geprüft werden. Der Behandler sollte den Patienten vor jeder Ein-/Umstellung ausführlich über die Risiken aufklären und auch auf Nebenwirkungen der neu eingesetzten Substanzen hinweisen. Für den Wechsel sollte eine geeignete Substanz gewählt werden, die möglichst keine vergleichbaren Nebenwirkungen wie die auszutauschende Substanz hat.

Zu Kurzzeitnebenwirkungen der antiretroviralen Therapie gibt es für fast alle zugelassenen Substanzen ausreichende Daten und Erfahrungen sowie klare Handlungsempfehlungen. HIV-Therapie-assoziierte Langzeitnebenwirkungen sind entscheidend für die Prognose des Patienten, gerade in Anbetracht der lebenslang erforderlichen immer effektiveren antiretroviralen Therapie der chronischen, therapeutisch kontrollierbaren jedoch nicht heilbaren HIV-Infektion. Behandler und Patienten müssen vor allem im Rahmen von Kohortenstudien gemeinsam lernen, welche Langzeitnebenwirkungen wann, wie, bei wem und warum auftreten und was dagegen getan werden kann.

Dr. med. Stefan Esser
Klinik für der Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen
stefan.esser@uk-essen.de

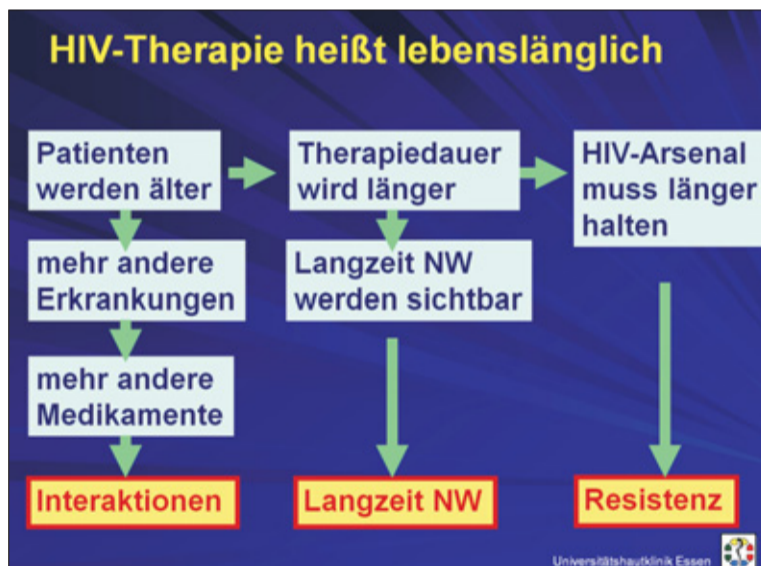


Abb. 1: Konsequenzen der HIV-Therapie

Study	Drug regimen	Discontinuations Due to AEs, %
AI424-089 ^[1]	ATV + d4T + 3TC	3
	ATV/RTV + d4T + 3TC	8
GS934 ^[2]	EFV + TDF + FTC	5
	EFV + ZDV/3TC	11
KLEAN ^[3]	FPV/RTV + ABC/3TC	12
	LPV/RTV + ABC/3TC	10
ARTEMIS ^[4]	DRV/RTV + TDF/FTC	3
	LPV/RTV + TDF/FTC	7
CASTLE ^[5]	ATV/RTV + TDF/FTC	2
	LPV/RTV + TDF/FTC	3
HEAT ^[6]	ABC/3TC + LPV/RTV	4
	TDF/FTC + LPV/RTV	6
GEMINI ^[7]	SQV/RTV + TDF/FTC	4
	LPV/RTV + TDF/FTC	7

Abb. 2: Sicherheit und Tolerabilität von aktuellen Therapie-Regimes

Die Pathogenese der HIV-Infektion wurde lange Zeit als ein langsamer Prozess angesehen, in dem das Immunsystem kontinuierlich geschädigt wird. Letzteres, dachte man, führt schließlich zum manifesten Immundefekt und zum Endstadium AIDS (Pantaleo et al. 1993). Studien der letzten Jahre kommen jedoch zu dem Schluss, dass der Hauptschaden am Immunsystem schon in der akuten Infektion mit dem HI-Virus gesetzt wird. Wahrscheinlich beginnt dieser bereits Tage nach der Infektion. Hierbei ist das Immunsystem im Darm am stärksten betroffen.

Die vorwiegende Zielzelle für HIV nach der akuten Infektion ist der Gedächtnis-CD4-T-Lymphozyt in der Schleimhaut. Die größte Anzahl dieser Gedächtnis-CD4-T-Zellen (möglicherweise 80 %) sind in der Darmschleimhaut lokalisiert. Die Zellen tragen den Rezeptor CCR5, der vom CCR5-tropen HIV als Korezeptor bei der Infektion benutzt wird. Studien, die die Depletion von CD4-T-Zellen in

Was tut eigentlich HIV im Darm?

RIKA DRAENERT, MÜNCHEN

der Schleimhaut von SIV-infizierten Rhesusmakaken im Vergleich zu Blut und Lymphknoten untersuchten, konnten zeigen, dass der Verlust im Darm nach 17 Tagen fast komplett alle vorhandenen Zellen betraf (Douek 2007). Das war ein dramatischer Abfall, der weder im Blut noch in unterschiedlichen Lymphknotenstationen in dieser Form auftrat. Ursache hierfür könnte sein, dass im Darm – aber ebenso in der Schleimhaut von Lunge und Geschlechtsstrakt – ein besonders hoher Anteil von CCR5-positiven CD4-T-Zellen vorhanden ist im Vergleich zu peripherem Blut oder Lymphknoten (Brenchley et al. 2004). Diese Zellen werden von HIV schnell infiziert und produzieren in einer großen Menge Viruspartikel. Man nimmt an, dass es dadurch zu den extrem hohen Viruslasten in der akuten Infek-

tion kommt. Gleichzeitig werden die infizierten Gedächtnis-CD4-T-Lymphozyten jedoch ausgelöscht. Im Verlauf der Erkrankung stabilisieren sich die Zahlen gerade dieser Zellen im Darm auf einem sehr niedrigen Niveau (ca. 10 % der ursprünglichen Anzahl). Dieses wird nur durch eine extreme Proliferation von sehr kurzlebigen Zellen erreicht (Picker et al. 2004).

Die massive Depletion der Gedächtnis-CD4-T-Zellen im Darm hat noch eine weitere Konsequenz. Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass es dadurch zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Darms für Krankheitspathogene kommt. Es konnten vermehrt mikrobielle Bestandteile im Blut von



Priv.-Doz. Dr. Rika Draenert

HIV-infizierten Personen im Vergleich zu Kontrollpersonen nachgewiesen werden (Brenchley et al. 2006). Als mikrobielles Korrelat wurden hierbei vor allem die Spiegel von Lipopolysacchariden (LPS) gemessen. Eine interessante Hypothese ist, dass es durch die erhöhte Pathogenlast im Blut zu der gesteigerten

Immunaktivierung kommt, die für die HIV-Infektion so typisch ist. So wiesen Brenchley et al. nach, dass die LPS-Spiegel von HIV-infizierten Personen mit dem Ausmaß der Immunaktivierung der CD8-T-Lymphozyten korrelierte (Brenchley et al. 2006). Die Immunaktivierung in der HIV-Infektion gilt als Marker – unabhängig von Viruslast oder CD4-Zellzahl – für die

Progression der Erkrankung (Douek et al. 2008).

Angesichts dieser neuen Erkenntnisse muss überlegt werden, welche therapeutischen Konsequenzen es haben. Es ist zu diskutieren, ob eine antiretrovirale Therapie – soweit möglich – nicht schon Stunden oder Tage nach der Exposition begonnen werden sollte, um die massive Depletion der Gedächtnis-CD4-T-Zellen im Darm zu verhindern. Zudem sollte bei der Entwicklung einer Impfung vermehrt Wert darauf gelegt werden, dass eine Immunität auch in der Mukosa erreicht wird.

Literatur bei der Verfasserin

Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. med. Rika Draenert
Medizinische Poliklinik – Campus Innenstadt
Ludwig-Maximilians-Universität
Pettenkoferstr. 8a
80336 München
rika.draenert@med.uni-muenchen.de

Bronchialkarzinome bei HIV-Patienten

BERNHARD SCHAAF, DORTMUND

In Deutschland ist das Bronchialkarzinom bei HIV-negativen Männern das häufigste, bei Frauen das dritthäufigste zum Tode führende Malignom. Die Inzidenz liegt bei ca. 60–80 pro 100.000 Einwohner, in Städten ist die Inzidenz am höchsten. Für HIV-Patienten ist das Risiko zu

erkranken ca. 3–10fach höher. Allen bekannt ist der Zusammenhang zwischen Rauchen und Bronchialkrebs, HIV-Patienten rauchen jedoch häufiger als HIV-negative Personen. Belastbare Daten existieren nicht, schätzungsweise rauchen 60 % der HIV-Patienten. Neben dem Rauchver-

halten werden auch andere Faktoren diskutiert. Das HI-Virus scheint Patienten für Karzinogen empfindlicher zu machen. Ob niedrige CD4-Zellen mit einem schlechten Verlauf assoziiert sind, ist offen.

Wie HIV-negative Patienten sind die HIV-Patienten lange Zeit asymptomatisch. Ca. 70–80 % werden erst in einem inoperablen Stadium diagnostiziert. Die Prognose des Bronchialkarzinoms scheint noch schlechter zu sein als bei HIV-negativen Patienten.

Generell wird eine multidisziplinäre Diskussion in einer infektiologisch-onkologischen Konferenz empfohlen. Die Chemotherapieprotokolle richten sich nach den Studien bei HIV-negativen Patienten. Neben Chemotherapie und Bestrahlung, bei kurativem Ansatz auch in Kombination, kommen in Ein-

zelfällen auch palliative endoskopische Maßnahmen wie Desobliteration, Stentimplantation und Brachytherapie zum Einsatz.

Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Schaaf
Medizinischen Klinik
(Pneumologie/Infektiologie)
Klinikum Dortmund gGmbH
Münsterstraße 240
44145 Dortmund
bernhard.schaaf@klinikumdo.de

Antiretrovirale Therapie 2009 – Alles wird gut!?

STEFAN HANSEN, HAMBURG

Zum März dieses Jahres blicken wir auf 22 Jahre ART zurück. Bei aller Euphorie, die berechtigterweise heute aufgrund der massiv verbesserten Behandlungsmöglichkeiten herrscht, müssen wir uns dennoch eingestehen, dass der Beginn und die ersten Schritte auf dem Weg dorthin steinig und deprimierend waren.

Im Jahre 1987 schien es, als hätte die moderne Medizin durch die Entwicklung von AZT verblüffend rasch auf die sich ausbreitende Bedrohung durch AIDS eine Antwort gefunden. Schnell wurde klar, dass eine Monotherapie nur marginale kurzlebige Erfolge erzielt. Die großen Hoffnungen von Patienten und Behandlern zerplatzten endgültig, als die Concorde-Studie dies mit enttäuschenden Daten unterlegte.

Die neu entwickelten NRTI, ddI, ddC und D4T zeigten ebenfalls in der Monotherapie keine besseren Resultate.

Ein bescheidener Fortschritt wurde 1996 in der DELTA-Studie und in der ACTG-175-Studie aufgezeigt, wo ersichtlich wurde, dass die gleichzeitige Gabe zweier Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) effektiver war, als das konsequente Aneinanderreihen einzelner NRTI. Doch bereits vorher – 1995 – begann erstmals Hoffnung aufzukommen. Studien mit einer neuen Stoffklasse, den Proteaseinhibitoren, zeigten bis dahin nicht für möglich gehaltenen Erfolge. Ritonavir, Saquinavir und Indinavir erhielten die

Zulassung. Damals noch ungeboostet und mit hoher Pillenzahl und nach heutigen Gesichtspunkten kaum akzeptablen Nebenwirkungen.

Als weitere Substanzklasse trat Mitte 1996 Nevirapine und 1998 Efavirenz als Nicht Nukleosidale Reverse Transkriptaseinhibitoren (NNRTI) in die Arena.

Eine neue Medikamentenklasse wurde durch Entwicklung des Enfuvirtide begründet. Es war dies der erste Fusionsinhibitor, der das Eindringen des HIV in die Zielzelle durch Transformation des Rezeptors verhindert. Ein Nachteil besteht darin, dass das Medikament nur subkutan verabreicht werden kann, was die Akzeptanz erschwert. Dennoch gelang es hiermit, auch massiv vortherautierte Patienten unter die Nachweisgrenze zu bringen.

2007 erfolgte mit Maraviroc die Einführung einer weiteren Substanzklasse. Diese als Korezeptorantagonisten bezeichneten Medikamente verhindern über Blockierung des



Stefan Hansen

CCR5-Rezeptors eine Infektion der CD4-Zelle. Die jüngste, neu eingeführte Klasse sind die Integraseinhibitoren mit dem Raltegravir. Seit mindestens 15 Jahren tauchten auf Kongressen immer wieder Berichte über Integraseinhibitoren auf, jedoch erreichten diese Substanzen nie Marktreife. So hatte eigentlich kaum jemand mehr mit einer solchen Substanz gerechnet.

Aus den bekannten Substanzklassen gab es Weiterentwicklungen, die sich insbesondere durch ein verbessertes Resistenzprofil oder ein günstigeres metabolisches Profil auszeichnen.

So besitzen wir heute, die Kombinationspräparate eingerechnet, ein Armentarium von 30 zugelassenen Substanzen. Hiermit gelingt es regelhaft, ca. 80 % der Patienten dauerhaft unter die Nachweisgrenze zu bringen. Mittlerweile gibt es schon Schwierigkeiten, Studien für Salvagetherapie oder Therapieversager ausreichend zu rekrutieren.

Auch weiterhin gibt es interessante Neuentwicklungen. Diese betreffen

Therapeutisches Drug Monitoring: Wem hilft Ribavirin weiter?

HARTWIG KLINKER, WÜRZBURG

Die Therapie mit pegyliertem Interferon alfa (IFN) und Ribavirin (RBV) stellt den aktuellen Therapiestandard in der Behandlung der chronischen Hepatitis C sowohl bei der HCV-Monoinfektion als auch bei HCV/HIV-Koinfektion dar. Mehrere Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass der *Ribavirin-Exposition* im Hinblick auf einen *Therapieerfolg* und auch auf die *Nebenwirkungsrate* eine besondere Bedeutung zu kommt.

So ergaben Untersuchungen einer spanischen Arbeitsgruppe, dass für das frühe virologische Ansprechen in Woche 12 (early virological response = EVR) neben dem Vorliegen eines HCV-Genotyp 3 die Ribavirin-Exposition als unabhängiger Prädiktor eine entscheidende Rolle spielt (Núñez et al. 2005). Larrat und Mitarbeiter (2003) fanden bei 11 Patienten mit Therapie-Response nach 12 und 24 Wochen signifikant höhere RBV-Plasmakonzentrationen als bei Nonrespondern. Bereits die Ribavirin-Exposition am ersten Behandlungstag lässt Rückschlüsse auf ein anhaltendes Therapieansprechen zu (Loustaud-Ratti et al. 2008).

Über die *Pharmakokinetik* von RBV im praktischen Therapieverlauf liegen bislang nur wenige Daten vor.

Bei 108 konsekutiven Patienten unter Interferon-/Ribavirin-Therapie wurde zu Therapiewoche 4, 8 und 12 zusammengefasst eine mittlere RBV-Konzentration von 1998 ng/ml gemessen. Die RBV-Plasmakonzentration hatte bezüglich der Entwicklung einer Ribavirin-induzierten Anämie einen deutlichen besseren Vorhersagewert als die Ribavirin-Dosierung pro kg Körpergewicht (Lindahl et al. 2004).

In einer japanischen Untersuchung wurden bei 19 Patienten unter einer täglichen RBV-Dosierung von 600–800 mg maximale steady-state-RBV-Plasma-Konzentrationen von 1100–4200 ng/ml gemessen. Ein steady-state wurde nach 4 Wochen erreicht. (Maeda et al. 2004).

Bei 98 HCV/HIV-koinfizierten Patienten, die im Rahmen der HCV-Therapie 800–1200 mg/d Ribavirin erhielten, wurden zu Therapiewoche 4 und 12 die RBV-Plasmakonzentrationen bestimmt (Rendón et al. 2005). Die RBV-Plasmaspiegel korrelierten signifikant mit der RBV-Dosierung pro kg Körpergewicht. Darüber hinaus erwies sich die Ribavirin-Plasmakonzentration als unabhängiger Prädiktor für ein frühes virologisches Therapieansprechen und die Entwicklung einer Ribavirin-assoziierten Anämie. Die mittleren RBV-Plasmakonzentrationen betragen 2710 ± 1070 ng/ml zu Woche 4 und 2720 ± 890 ng/ml in Woche 12.

In eigenen Untersuchungen wurden mittels HPLC bei 281 konsekutiven HCV-Patienten im Therapieverlauf insgesamt 1320 RBV-Spiegel gemessen und im Hinblick auf die Konzentrationsentwicklung in den ersten Therapiewochen, geschlechtsspezifische Unterschiede, die Korrelation zur Dosierung/kg Körpergewicht, zur Einnahme einer Mahlzeit zum Zeitpunkt der RBV-Einnahme, zum Zeitabstand zur RBV-Einnahme sowie zum RBV-assoziierten HB-Abfall analysiert.

Die mittlere RBV-Konzentration stieg langsam von 1321 ± 764 ng/ml in Wo 1–2 auf 1511 ± 608 ng/ml in Wo 3–4 und 1642 ± 592 ng/ml in Woche 5–6 an. Im steady-state wurde ein mittlerer RBV-Spiegel von 1910 ± 814 ng/ml erreicht. Frauen wiesen in den ersten beiden Wochen annähernd gleiche, im weiteren Verlauf der Behandlung dagegen durchweg höhere RBV-Spiegel auf als männliche Patienten. Die Unterschiede waren allerdings nicht statistisch signifikant. Patienten mit einem frühen virologischen Ansprechen zeigten in der frühen Behandlungsphase eine signifikant höheren mittleren RBV-Konzentration als Patienten ohne EVR (Woche 1–2: 1633 ng/ml bei Patienten mit EVR vs.



Prof. Dr. Hartwig Klinker

1010 ng/ml bei Patienten ohne EVR; $p < 0,05$).

Die gemessenen RBV-Konzentrationen zeigten eine deutliche intra- und vor allem interindividuelle Varianz. Die mittlere RBV-Konzentration betrug bei nüchternen RBV-Einnahme 2118 ± 899 ng/ml, bei Einnahme einer leichten Mahlzeit 2069 ± 968 ng/ml, bei Einnahme einer schwereren Mahlzeit 2078 ± 871 ng/ml. Es fand sich eine hochsignifikante ($p = 0,003$) Korrelation der Ribavirin-Konzentration zur Dosierung/kg Körpergewicht. Dagegen ergab sich im steady state keine Korrelation zum Zeitintervall zwischen RBV-Einnahme und Blutentnahme, was in Anbetracht der langen RBV-Halbwertszeit plausibel ist. Eine hochsignifikante ($p < 0,001$) Korrelation fand sich zum maximalen Hb-Abfall.

Zusammenfassend kann eine Messung der RBV-Plasmakonzentration gerade in den ersten Therapiewochen und bei Risikopatienten für besonders niedrige oder hohe RBV-Konzentrationen (ältere Patienten, Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion unter HAART, stark übergewichtige Patienten u. a.) eine sinnvolle Maßnahme zur Verbesserung der Therapieeffizienz und auch der Therapie-sicherheit sein. Aufgrund der RBV-Pharmakokinetik könnte ein modifiziertes Dosisregime zu Beginn der Behandlung (RBV-„loading-dose“ oder RBV-Monotherapie-Vorphase) die Behandlungsergebnisse evtl. weiter verbessern.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Hartwig Klinker
Schwerpunkt Infektiologie
Zentrum Infektiologie DGI
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg
Klinker_H@klinik.uni-wuerzburg.de

sowohl Verbesserungen bereits zugelassener Medikamente als auch neue Substanzen aus bekannten Stoffklassen. Neue Wirkprinzipien werden im Bereich von Attachment-Inhibitoren, CXCR4-Inhibitoren und Maturationsinhibitoren erforscht. Die Erfahrungen zeigen, dass man zunächst abwarten sollte, was es in die späten Studienphasen und letztlich bis in die Apotheken schafft.

Dennoch sollte nicht unerwähnt bleiben, dass es auch heute noch Patienten gibt, die schwer zu therapieren sind. Es sind jene, welche die aus heutiger Sicht insuffizienten Therapien der späten 80er Jahre bis Mitte der 90er Jahre durchliefen. Aufgrund der Sequenzierung der NRTI und der fehlenden Boosterung der PI sind häufig Multiresistenzen entstanden, welche auch in der heutigen Zeit für erfahrene HIV-Therapeuten noch Herausforderungen darstellen.

Eine Binsenweisheit ist, dass nur die Therapie gut wirkt, die auch eingenommen wird. Auch wenn Nebenwirkungsprofil und Einnahmehäufigkeit der ART deutlich verbessert worden sind, ist die Compliance weiterhin der Schlüssel zum Therapieerfolg. Es reicht nicht, die virologisch und immunologisch optimale Therapie für den Patienten zusammenzustellen. Auch weiterhin müssen wir ein offenes Ohr für Schwierigkeiten und vor allem Zeit für die Fragen und die Diskussionen haben, die sich aus der Therapie und deren Folgen ergeben.

Korrespondenzadresse.

Stefan Hansen
Infektionsmedizinisches Centrum
Hamburg
ICH Mitte
Dammthorstrasse 27
20354 Hamburg
hansen@ich-hamburg.de

ALLGEMEINE HINWEISE

20. – 21. Februar 2009

3. Münchner AIDS-Werkstatt

Die Welt nach der CROI

VERANSTALTUNGSORT:

Sheraton München Arabellapark Hotel

TAGUNGSLEITER:

Dr. med. Hans Jäger
KIS-Kuratorium für Immunschwäche
c/o MUC Research GmbH
Karlsplatz 8/III
80335 München
info@jajaprax.de

TAGUNGSSEKRETÄR:

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hoffmann
hoffmann@ich-hamburg.de

KONGRESSORGANISATION:

mic-management information center GmbH
86894 Landsberg am Lech

www.aids-werkstatt.de

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 20. Februar 2009
16.00 – 17.30 Uhr

Workshop A

Kombinationstherapie der Hepatitis C: Das Ganze ist mehr als die Summe der Teile

Chairmen: Dr. Hans Jäger, München
Prof. Dr. Frank-Detlef Goebel, München

Endogenes IFN-System:
Wer profitiert von pegyliertem IFN?
Prof. Dr. Markus H. Heim, Basel

Therapeutisches Drug Monitoring:
Wem hilft Ribavirin weiter?
Prof. Dr. Hartwig Klinker, Würzburg

Re-Therapie: Warum die Karten noch mal neu mischen?
Prof. Dr. Claus Niederau, Oberhausen

Neue Substanzen: Gibt es eine Zukunft ohne IFN?
Priv.-Doz. Dr. Heiner Wedemeyer, Hannover

Mit freundlicher Unterstützung von
Essex Pharma GmbH, München

Essex Pharma

Neben der Anzahl der CD4-Zellen ist die Viruslast der zentrale Labormarker im Rahmen des Monitorings der HIV-Infektion. Die Viruslast entspricht der Viruskonzentration im Plasma und repräsentiert das Ausmaß der aktuellen Virusreplikation. Ziel der antiretroviralen Therapie ist die Suppression der Virusreplikation. Nach den deutsch-österreichischen Therapierichtlinien sollte als Zeichen einer effizienten Therapie nach 3–4 Monaten (bei hoher Ausgangsviruslast nach 6 Monaten) keine virale RNA mehr im Plasma nachweisbar sein. Die Viruslast sollte nach Therapiebeginn zunächst alle 4 Wochen kontrolliert werden, bis sie unter die Nachweisgrenze gesunken ist. Anschließend sind in der Regel dreimonatige Kontrollintervalle ausreichend. Solange die Viruslast unter Therapie unter der Nachweisgrenze liegt, ist das Risiko der Krankheitsprogression gering. Ein reproduzier-

Blips und niedrige Virämie – Wirklich ein Therapieversagen?

CHRISTIAN NOAH, HAMBURG

barer und in einer Verlaufskontrolle bestätigter Anstieg der Viruslast deutet dagegen auf ein Therapieversagen hin.

Von einem Therapieversagen abzugrenzen sind sogenannte Blips. Darunter sind kurze, ohne Therapieumstellung endende Episoden einer geringgradigen Virämie (bis etwa 500 Viruskopien/ml) bei einer ansonsten unter der Nachweisgrenze liegenden Viruslast zu verstehen. Die Ursachen solcher Blips werden vielfältig diskutiert. Ein Blip kann danach auf eine Virusreplikation mit einer sehr geringen Viruslast im Bereich oder unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Testsystems hinweisen, die als

Folge der statistischen Streuung (Assayvariation) detektiert wird (Nettles et al. 2005). Blips können darüber hinaus aus einer Aktivierung und Expansion latent infizierter Zellen nach transien-ter Infektion mit einem anderen Erreger bzw. nach Impfung resultieren (Jones et al. 2007). Ggf. kommen auch mangelnde Compliance (Podsa-decki et al. 2007) oder Laborartefakte als Ursache von Blips in Betracht.

Blips sind ein häufiges Phänomen, das zu einer Verunsicherung von Patienten und behandelnden Ärzten gleichermaßen führt. Es entsteht die



Dr. Christian Noah

Befürchtung, dass resistente Viruspopulationen selektiert werden und schließlich zu einem Therapieversagen führen könnten. Daraus ergibt sich die Frage, ob die antiretrovirale Therapie umgestellt oder intensiviert werden muss. Schließlich entstehen zusätzliche Kosten durch Kontrolluntersuchungen bzw. Resistenzbestimmungen. Es stellt sich somit die Frage nach der klinischen Relevanz und damit verbunden nach einem rationalen Management von Blips. In einer aktuellen Studie (García-Gascó et al. 2008) trat in einem Beobachtungszei-

traum von 8 Jahren bei 28,6 % der Patienten unter antiretroviraler Therapie (n=2720) nach zunächst kontinuierlich negativer Viruslast eine geringgradige Virämie (bis 500 Kopien/ml) auf. Bei 71 % der Patienten lag die Viruslast nach 3 Monaten wieder unter der Nachweisgrenze. In diesen Fällen wurde die Definition eines Blips erfüllt. Bei 9 % der Patienten wurde ein Therapieversagen (> 500 Kopien/ml) ermittelt. In 20 % der Fälle blieb die Viruslast unverändert in einem niedrig-virämischen Bereich.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
Dr. Christian Noah
Labor Lademannbogen
Lademannbogen 61-63
22339 Hamburg
Christian.Noah@
labor-lademannbogen.de

RISIKO FÜR AIDS STECKT IN DEN GENEN

Toll-Like-Rezeptoren haben Einfluss auf den Verlauf einer HIV-Infektion

Wie ein Mensch auf eine Infektion mit dem HI-Virus reagiert, ist bereits in seinen Genen festgelegt. Das berichten die Wissenschaftler um Dr. Djin-Ye Oh und Prof. Ralf Schumann vom Institut für Mikrobiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, gemeinsam mit den Forschern um Dr. Osamah Hamouda vom Robert-Koch-Institut in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift AIDS.*

Eine entscheidende Rolle kommt dabei den so genannten Toll-Like-Rezeptoren zu. Sie sind für das Erkennen und die Abwehr von Bakterien und Viren im Körper zuständig. Das HI-Virus aktiviert diese Rezeptoren, welche als Reaktion verschiedene interzelluläre Botenstoffe freisetzen. Manche dieser Stoffe bekämpfen das Virus. Andere tragen jedoch auch zu dessen Verbreitung im Körper bei. Die Studie zeigt, dass eine bestimmte Mutation des Toll-Like-Rezeptors 7 die Freisetzung der Botenstoffe entscheidend beeinflusst. Der Stoff Interferon Alpha ist für die Bekämpfung der Viren zuständig und wird bei Vorliegen dieser Mutation in deutlich geringerem Maße freigesetzt, die Ausschüttung der anderen Botenstoffe bleibt gleich. Die Folge: Die HIV-Infektion kann sich auf Grund der verringerten Interferonfreisetzung schneller aus-

breiten und die Krankheit erreicht wesentlich früher das Endstadium.

Die Wissenschaftler haben in Zusammenarbeit mit einer großen Berliner HIV-Schwerpunktpraxis insgesamt 1279 Studienteilnehmer untersucht, 734 davon waren HIV-positiv. Ein Viertel aller Probanden wies die spezielle Mutation des Toll-Like-Rezeptors 7 auf. Diejenigen, die das Virus in sich trugen und die Mutation aufwiesen, hatten einen deutlich beschleunigten Krankheitsverlauf und eine höhere Viruslast. Es ist bereits länger bekannt, dass die HIV-Infektion bei Männern und Frauen unterschiedlich verläuft. Da das Gen des hier beschriebenen Rezeptors auf dem X-Chromosom liegt, von dem Männer nur eines und Frauen zwei haben, könnten die Ergebnisse wichtig für die weitere Erforschung dieses Phänomens sein. Auffällig ist, dass in der Studie 44,4 % der HIV-positiven, jedoch nur 17,9 % der HIV-negativen Frauen das veränderte Gen in sich trugen. Das könnte bedeuten, dass die Träger der Mutation empfänglicher für die Infektion sind. Um dieses Ergebnis zu bestätigen, müssen jedoch noch weitere Studien durchgeführt werden.

Dass Toll-Like-Rezeptoren bei anderen Infektionskrankheiten die Immunreaktion und den Verlauf der Erkrankung stark beeinflussen, ist

bereits seit längerem auch durch Arbeiten dieser Charité-Arbeitsgruppe bekannt. So weiß man, dass zum Beispiel bei Hepatitis C oder Tuberkulose genetische Variationen dieses oder des eng verwandten Toll-Like-Rezeptors 8 entscheidend für die Erkrankungshäufigkeit und den klinischen Verlauf sind. Die neuen Ergebnisse eröffnen jetzt neue Perspektiven für HIV-Patienten: „Mit diesen Erkenntnissen können Risikopatienten rechtzeitig erkannt und eventuell effektiver behandelt werden“, erläuterte Prof. Schumann. „Möglicherweise können die Toll-Like-Rezeptoren auch potentieller Angriffspunkt für eine Impfung gegen das HI-Virus sein.“

* Djin-Ye Oh; Konstantin Baumann; Osamah Hamouda; Jana K Eckert; Konrad Neumann; Claudia Kücherer; Barbara Bartmeyer; Gabriele Poggensee; Nari Oh; Axel Pruss; Heiko Jessen; Ralf R Schumann: „A frequent functional toll-like receptor 7 polymorphism is associated with accelerated HIV-1 disease progression.“ in: AIDS, January 2009, Vol. 23, Issue 3, 297-307.

Kontakt:
Prof. Ralf R. Schumann
Institut für Mikrobiologie und Hygiene
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Behandlung der Hepatitis-B-Monoinfektion

JÖRG PETERSEN, HAMBURG

Im Jahre 2008 konnte die nationale Leitlinie zum Management der Hepatitis B überarbeitet werden und im Februar 2009 wurde die neue Hepatitis-B-Leitlinie der Europäischen Lebergesellschaft (EASL) publiziert. Diese neuen Leitlinien stellen im Umgang mit der Hepatitis B die virologische Seite der Erkrankung mehr in den Fokus der antiviralen Aktivität als die Entzündungsreaktion der Leber, die aber für die Indikation zur Therapie dennoch weiterhin Berücksichtigung findet. Weiterhin wird der Rolle der Leberpunktion zur Quantifizierung der Entzündungsreaktion und des Fibrosegrades im Therapiemangement eher wieder mehr Gewicht zugesprochen, dies jedoch in zunehmender Konkurrenz mit nichtinvasiven Leberfibrosistem.

Im Fokus der Leitlinien steht neben den Schwerpunkten Therapieindikation und Therapiedurchführung das Thema Resistenzvermeidung und der

adäquate Umgang mit Resistenzen. Klar bleibt auch im Zeitalter der oralen Nukleos(t)idanaloga, dass das Management und die Therapie der chronischen Hepatitis B spezielle Kenntnisse eines in dieser Thematik erfahrenen Arztes benötigen.

Die Therapieoptionen bei der Hepatitis B haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Neben den immunmodulatorisch und indirekt antiviral wirkenden Interferonen alfa 2a und 2b und PEG Interferon 2a sind neben den bekannten direkt antiviral wirkenden Nukleos(t)idanaloga Lamivudin und Adefovir jüngst drei weitere potente Substanzen, Telbivudin, Entecavir und Tenofovir, für die Monotherapie zugelassen worden. Es zeigen sich zunehmend langfristig günstige histologische Verläufe bei Patienten mit



Prof. Dr. Jörg Petersen

langfristig erfolgreich supprimierter HBV-DNA-Suppression. Der medikamentöse Schutz vor Reaktivierung der Erkrankung bei Immunsuppression und die Probleme in der Langzeittherapie bei Kinderwunsch und nachlassender Compliance oder Adhärenz mit dem Problem der sich möglicherweise daraus

ergebenden Resistenzproblematik sind Aspekte der Therapie der chronischen Hepatitis B, die uns auch in den nächsten Jahren verstärkt begleiten werden.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Jörg Petersen
Leberzentrum Hamburg im
IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin
an der Asklepiosklinik St. Georg, Haus K
Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg
petersen@ifi-medizin.de

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Samstag, 21. Februar 2009
10.15 – 11.15 Uhr

Plattform IV

Behandlungsoptionen der HBV-Mono- und HBV/HIV-Koinfektion

Chairperson: J. Rockstroh

Herausforderungen weltweit bei der Behandlung der HIV-HBV-Koinfektion

Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Bonn

Guidelines der Behandlung der HIV-HBV-Koinfektion

Dr. med. Stefan Mauss

Behandlung der Hepatitis-B-Monoinfektion

Prof. Dr. med. Jörg Petersen

Mit freundlicher Unterstützung von
Novartis Deutschland GmbH, Nürnberg



Behandlung der HBV/HIV-Koinfektion – Neue *in vitro*-Daten für Telbivudin

Die meisten Substanzen, die zur Therapie der Hepatitis B zugelassen sind, bergen das Risiko HIV-Resistenzen zu generieren, da die meisten anti-HBV-Substanzen auch die HIV-Polymerase hemmen. Daher sind die verfügbaren Behandlungsoptionen besonders für die Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion limitiert, bei denen zwar die Behandlung der Hepatitis B aber keine gleichzeitige anti-retrovirale Therapie indiziert ist.

Herr Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn, und Herr Dr. Stefan Mauss, Düsseldorf, berichten in der Plattform IV über die Herausforderungen bei der Behandlung der HBV/HIV-Koinfektion sowie über die dazu vorhandenen aktuellen internationalen Guidelines.

Neue Daten, die erstmals beim diesjährigen CROI präsentiert wurden zeigen, dass das Thymidine Nukleosid-Analogon Telbivudin *in vitro* keinen antiviralen Effekt gegen eine Reihe an Wildtyp und Multi-Drug-Resistenten HIV-Isolaten zeigt.

Die antiretrovirale Aktivität von Telbivudin wurde mit Hilfe des PhenoSense™ HIV assay (VR001, Monogram Sciences) durch Messung der Virusreplikation 48 Stunden nach Infektion bestimmt. Getestet wurden die HIV-Linien BH-10 und NL4-3,

acht verschiedene Wildtyp HIV-1 klinische Isolate aus verschiedenen geographischen Regionen (Subtypen A, B, BF, C und D), die HIV-1-Referenzlinie CND0, die Multi-Drug-Resistente HIV-1-Linie MDRC4 sowie zwei Multi-Drug-Resistente HIV-2-Isolate. Als Kontrollsubstanz wurde Efavirenz bzw. Entecavir verwendet.

Telbivudin zeigte keine anti-HIV-Aktivität (IC50 values >600 µM) gegen eines der getesteten HIV-Laborlinien bzw. klinische Isolate. Die IC50-Werte für die Kontrollsubstanzen Efavirenz und Entecavir lagen bei 0.0009 to 0.0021 µM (Efavirenz) und 7.62 to 15.09 µM (Entecavir; bei HIV-Isolaten mit der M184V Mutation war der IC50-Wert >8fach erhöht).

Diese Ergebnisse unterstützen die Durchführung von klinischen Studien zur weiteren Erforschung der Effektivität und Sicherheit von Telbivudin bei der Behandlung der Hepatitis B in HBV/HCV koinfizierten Patienten, die keine antiretrovirale Therapie benötigen und für die daher die Behandlungsoptionen limitiert sind.

Claudio Avila, Novartis Pharma, Basel
Stefan Scheidl, Novartis Pharma, Nürnberg
stefan.scheidl@novartis.com

Biosimilars (similar biological medicinal products) markieren einen neuen Abschnitt in der Geschichte der biotechnologisch hergestellten Medikamente. Sie kommen nach Patentablauf eines biopharmazeutischen Referenzpräparates auf den Markt und sind zu diesem bioäquivalent sowie therapeutisch gleichwertig.

Definition Bioäquivalenz

Bioäquivalent sind zwei Arzneimittel mit gleichen Wirkstoffen und gleicher bzw. gering unterschiedlicher Bioverfügbarkeit. AUC (Area under the curve) und C_{max} (maximale Arzneistoffkonzentration) des Testpräparates dürfen nicht mehr als 20 % unter dem Wert des Referenzpräparates bzw. nicht mehr als 25 % über dem Wert liegen.

Biosimilars sind Proteine

Im Gegensatz zu herkömmlichen Arzneimitteln – i. d. R. niedermolekulare Substanzen – handelt es sich bei biotechnologisch produzierten Pharmaka um Proteine. Proteine besitzen komplexe räumliche Strukturen, die – wie

Biosimilars in der onkologischen Supportivtherapie am Beispiel Biograstim®

JOANA HEINEMANN, BERLIN

überall in der Natur – eine gewisse Variabilität aufweisen. Auch die Bedingungen der biotechnologischen Herstellung und die verwendeten Zellkulturen haben auf diese Variabilität einen Einfluss. Für die reproduzierbare Herstellung eines Biosimilars und des Referenzpräparates ist eine exakte Prozess- und Qualitätsplanung unverzichtbar. Die Schwankungen bei Biopharmazeutika – sowohl beim Referenzpräparat als auch Biosimilars – sind größer als die, die typischerweise bei chemisch synthetisierten Arzneimitteln beobachtet werden. Um biotechnologisch hergestellte Nachfolgepräparate von chemisch synthetisierten Arzneimitteln abzugrenzen, spricht die europäische Zulassungsbehörde (EMA) daher nicht von Generika, sondern von Biosimilars. Grundsätzlich ist für die Zulassung eines Biosimilars in einem europäischen

Land ein zentrales Zulassungsverfahren über die EMA notwendig. Die EMA hat eigene Guidelines (allgemeine und produkt-spezifische) für die Zulassung von Biosimilars geschaffen. Für die Zulassung werden u. a. genaue Angaben über den Herstellungsprozess und die Herstellungsanlagen verlangt.

Biograstim® ist ein Biosimilar

Als Biopharmazeutikum entspricht Biograstim® höchsten Qualitätsansprüchen bei der Herstellung. Vergleichbare Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zum Referenzprodukt Neupogen® sind durch präklinische und klinische Studien (Phase I und Phase III) an insgesamt 880 Probanden und Patienten sorgfältig dokumentiert – hierauf beruht die Zulassung der EMA.

Im Rahmen der Zulassung wurden drei doppelblinde, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien an insgesamt 680 Patienten durchgeführt. Untersucht wurde die supportive Gabe von Biograstim® bei der chemotherapeutischen Behandlung dreier verschiedener Malignome (Mamma-Ca, Bronchial-Ca und Non-Hodgkin-Lymphom). Die größte Phase-III-Studie (Mamma-Ca) wurde im ersten Zyklus plazebokontrolliert durchgeführt. Die Dosierungen von Biograstim® und Neupogen® betragen 5 µg/kg KG s.c. Einen Tag nach der Chemotherapie wurde mit der Supportivtherapie begonnen; sie dauerte mindestens 5 Tage bis maximal 14 Tage pro Zyklus (bis zu 4 Zyklen). Zur Kontrolle der äquivalenten Wirksamkeit wurden die Parameter Inzidenz einer febrilen Neutropenie, Dauer einer schweren Neutropenie (Grad IV), Minimum des ANC (Nadir/Absolute Neutrophile Count) sowie Zeit bis zur Erholung des ANC überprüft. In den durchgeführten Studien zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede in den Wirksamkeitsparametern zwischen Biograstim® und Neupogen®. Die Ergebnisse aller präklinischen und klinischen Studien zeigen eindrucksvoll, dass Biograstim® sich in Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht vom Referenzprodukt Neupogen® unterscheidet. Somit konnte Biograstim® für dieselben Indikationen zugelassen werden wie Neupogen®. Diese sind u. a. der Einsatz zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit des neutropenischen Fiebers bei Patienten mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie, die Behandlung von andauernder Neutropenie bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen. Biograstim® führt innerhalb von 24 Stunden zu einer deutlichen Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut, verringert die Häufigkeit, den Schweregrad und die Dauer einer durch Zytostatika induzierten Neutropenie sowie die infektionsassoziierten Risiken.



Joana Heinemann

Die aktive Substanz von Biograstim® ist ein humaner Granulozyten-Kolonien-stimulierender Wachstumsfaktor (G-CSF), der durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. In der Struktur handelt es sich bei Biograstim® um ein hochgradig gereinigtes nicht-glykosyliertes Protein aus 175 Aminosäuren. Die dreidimensionale Struktur besteht aus vier aniparallelen Helices plus einer fünften Helix geringerer Größe. Der native humane G-CSF existiert in zwei Formen, der Isoform A mit 177 Aminosäuren und der Isoform B mit 174 Aminosäuren. Isoform A unterscheidet sich von der Isoform B durch drei zusätzliche Reste (Val-Ser-Gln) nach Leu35. Isoform B mit 174 Aminosäuren hat die größere biologische Aktivität und Stabilität und ist die Basis für Biograstim®. Der Unterschied von Biograstim® zum humanen G-CSF besteht darin, dass Biograstim® nicht-glykosyliert ist und an Position 1 statt Threonin die Aminosäure Methionin aufweist. Zwischen der glykosylierten und der nicht-glykosylierten Form konnten keine qualitativen oder klinisch relevanten Unterschiede gefunden werden.

Herstellung von Biograstim®

Die genetische Information für die Herstellung des G-CSF Biograstim® wird über ein Plasmid in das Genom einer Zelle von *E. coli* K 802 einge-

schleust. Durch Zellteilung entstehen genetisch identische *E. coli*-Zellen, die G-CSF produzieren. Nach Auswahl und Klonierung der produktivsten Zellen erfolgt die Anzucht und Fermentation der Zellen sowie die Isolierung des Wirkstoffs. Weitere Schritte sind die Aufreinigung und Überführung in eine stabile galenische Formulierung. Danach wird Biograstim® unter aseptischen Bedingungen in 1-ml-Fertigspritzen aus Glas abgefüllt und in einer Endkontrolle auf eventuelle Verunreinigungen hin untersucht.

Wirkstärken und Wirkweise von Biograstim®

Biograstim® steht in zwei Wirkstärken als Fertigspritze mit einer klaren, farblosen Lösung zur Injektion und zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung:

- 30 Millionen I.E. (300 µg) Filgrastim in 0,5 ml
- 48 Millionen I.E. (480 µg) Filgrastim in 0,8 ml

Biograstim® wirkt wie der humane G-CSF spezifisch auf die Vorläuferzellen der neutrophilen Granulozyten. Die wichtigsten Effekte nach Applikation sind die Bildung granulozytärer Vorläuferzellen, die Verkürzung der Differenzierungszeit neutrophiler Granulozyten, die Ausschwemmung granulozytärer Vorläuferzellen und reifer neutrophiler Granulozyten in das periphere Blut, die Verbesserung der immunologischen Eigenschaften der neutrophilen Granulozyten durch gesteigerte Superoxidproduktion sowie die schnellere Chemotaxis und effektivere Phagozytose.

Zusammenfassung

Biograstim® ist ein Biosimilar zum biotechnologisch hergestellten G-CSF Filgrastim, exprimiert in *E. coli* (*Escherichia coli*). Die Zulassung von Biograstim® beruht auf dem Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum Referenzpräparat Neupogen®. Biograstim® wird angewendet zur Verkürzung der Dauer der Neutropenien sowie zur Prävention febriler Neutropenien, zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen, zur Behandlung schwerer kongenitaler, idiopathischer oder zyklischer Neutropenien und andauernder Neutropenien bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion.

Korrespondenzadresse:

Diplomsoziologin Joana Heinemann
CT Arzneimittel GmbH
Lengeder Str. 42a, 13407 Berlin
joana.heinemann@ct-arzneimittel.de

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 20. Februar 2009
12.00 – 13.00 Uhr

Plattform III

Früher an Später denken – Therapiestrategien

Chairperson: Dr. Eva Jägel-Guedes, München

CASTLE: Proteaseinhibitoren in der First-line-Therapie
Dr. Hans Heiken, Hannover

Frauen und HIV
Dr. Cornelia Feiterna-Sperling, Berlin

Ein hypothetischer Case Report: Entscheiden Sie mit!
Dr. Helmut Hartl, München

Mit freundlicher Unterstützung von
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München



Bristol-Myers Squibb

IRIS – Immunrekonstitutionssyndrom: Pathophysiologie und Management

GEORG HÄRTER, ULM

Immunrekonstitutionsphänomene unter einer spezifischen antimikrobiellen Therapie sind bei der Behandlung der Tuberkulose unter dem Begriff einer „paradoxen Reaktion“ bereits früh beschrieben worden (Chloremis et al. 1955). Diese Erscheinungen treten auch bei HIV-Infizierten auf, die eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten (Breen et al. 2004). Als Sammelbegriff wurde kürzlich die Bezeichnung immun-rekonstitutionelles inflammatorisches Syndrom (IRIS) vorgeschlagen und es steht eine klinische Falldefinition zur Verfügung (Robertson et al. 2006):

- Auftreten einer Infektion oder inflammatorischer Symptome
- Zeitlicher Zusammenhang mit Beginn einer antiretroviralen Therapie (< 8 Wochen)

- Abfall der HIV-RNA im Plasma um mindestens eine log-Stufe
 - Anstieg der CD4-Zellzahl
- Bei IRIS können verschiedene Infektionen aus einem Latenzstadium ausbrechen, z. B. *Mycobacterium tuberculosis*, Infektionen mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV), *M. avium-intracellulare* (MAC), oder Kryptokokken (Lipman et al. 2006). Paradebeispiel bei HIV-Infizierten ist die Reaktivierung der Tuberkulose, dabei manifestiert sich diese häufig als extrapulmonale Form (Lawn et al. 2005).

Die immunologischen Prozesse des IRIS bei HIV-Infizierten sind nur unzureichend. Kennzeichen von IRIS ist vermutlich das „Wieder-Einschalten“ der Immunkontrolle, die dann zu



Dr. Georg Härter

überschießenden immunologischen und wahrscheinlich auch Erreger-spezifischen Vorgängen führen kann (Shelburne et al. 2005). Die Zunahme der absoluten CD4-Zellzahl unter einer antiretroviralen Therapie und damit auch die Zunahme der spezifischen T-zellulären Antwort gegen verschiedene Erreger, u. a. Mykobakterien, CMV, EBV, *Candida albicans* ist als möglicher Pathomechanismus beschrieben (Rinaldo et al. 1999). Bei der Reaktivierung einer Tuberkulose im Rahmen eines IRIS ist eine massive Expansion der spezifischen CD4+-Antwort auf mykobakterielle Antigene zu beobachten (Bourgarit et al. 2006). Zusätzlich scheinen aktivierte Memory-Zellen (CD4+, CD45RO+)

für die frühe Zunahme der CD4+-T-Zellzunahme nach Einleitung einer antiretroviralen Therapie verantwortlich zu sein (Autran et al. 1997).

IRIS kann sowohl durch eine extrem hohe Antigen-Last, durch eine überschießende T-Zell-Antwort während der Wiederherstellung des Immunsystems, mit überschießender Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und/oder durch eine fehlende Regulation dieser Immunantworten bedingt sein (Price et al. 2001). Neuere Daten zeigen, dass regulatorische T-Zellen (CD4+, CD25+, FoxP3+) bei HIV-Infizierten Immunantworten herunterregulieren (Fontenot et al. 2005) und bei der Entwicklung von IRIS eine entscheidende Rolle spielen (Eggena et al. 2005). Prospektive Studien zur Erfassung möglicher Prädiktoren eines IRIS liegen bislang nicht vor.

Zur näheren Charakterisierung der Pathogenese von IRIS wurde im Rahmen des Aufbaus einer vom BMBF geförderten Klinischen Forschergruppe in Ulm eine prospektive Studie initiiert. Dabei erfolgt ein engmaschi-

ges Immunmonitoring mit Charakterisierung phänotypischer und funktioneller Aspekte der CD4+- und CD8+-T-Zellen, der regulatorischen T-Zellen und inflammatorischer und regulatorischer Zytokine.

Zusätzlich zum immunologischen Monitoring erfolgt eine Erreger-spezifische Analyse, um mögliche Unterschiede auf der Erregerseite zu erfassen, beispielsweise im Korezeptor-tropismus und in der Modulation der T-Zellaktivierung, und somit neue Risikofaktoren zur Entwicklung des IRIS zu identifizieren.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Georg Härter
Comprehensive Infectious Diseases
Center (CIDC) Ulm
Sektion Infektiologie und Klinische
Immunologie
Zentrum für Innere Medizin,
Innere Medizin III
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
georg.haerter@uniklinik-ulm.de

Andere Mechanismen der Krebsentstehung, z. B. persistierende virale Koinfektionen (z. B. mit dem Humanen Papilloma-Virus), Lebensstil etc. scheinen hier eine wichtigere Rolle zu spielen. Im Zeitalter von HAART zeigt sich ein eindeutiger Rückgang der AIDS-assoziierten Malignome. Jedoch führt die mit der HAART verbundene längere Lebenserwartung dazu, dass HIV-infizierte Menschen häufiger mit nicht AIDS-assoziierten Krebserkrankungen konfrontiert werden und sich neue Fragestellungen bei deren Diagnostik und Therapie ergeben. Auf der anderen Seite ermöglicht die HAART, diese Erkrankungen aggressiver und mit mehr Erfolg zu therapieren. Immer wieder gab es Berichte, dass auch Brustkrebs bei HIV-infizierten Menschen (insbesondere Frauen) häufiger auftritt und außerdem aggressiver verläuft. Die Ergebnisse der Literaturrecherche zu HIV und Mammakarzinom stelle ich im Folgenden dar.

Epidemiologie des Mammakarzinoms allgemein

Das Mammakarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen der Frau, kann jedoch auch sehr selten bei Männern auftreten. Sowohl in Deutschland als auch in Europa ist Brustkrebs die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen: 27,8 % aller Krebserkrankungen bei Frauen entfallen auf Brustkrebs, 57.000 Frauen erkranken in Deutschland jährlich an Brustkrebs und 17.500 Frauen sterben pro Jahr an den Folgen einer Brustkrebserkrankung (BMG, BMU, Kooperationsgemeinschaft Mammographie). Nach statistischen Berechnungen wird jede 10. bis 11. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken, etwa jede 40. bis 50. Frau an dieser Erkrankung in Deutschland versterben. Die Inzidenz des Mammakarzinoms ist in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen (Verdopplung in den letzten 30 Jahren), die relative 5-Jahres-Überlebenszeit hat sich jedoch im Gegenzug verbessert (ca. 81 % insgesamt über alle Tumorstadien). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren und somit 6 Jahre früher als das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Krebs insgesamt (Abb.).

Brustkrebs bei gleichzeitiger HIV-Infektion

Einige Fallberichte bzw. kleinere Serien (u. a. Mayer et al., Cuvier et al., Monti et al., El-Rayes BF et al., Hurley et al.) von Brustkrebs bei HIV-infizierten Menschen warfen die Frage und Sorge auf, ob Brustkrebs in dieser Bevölkerungsgruppe gehäuft auftritt.

HIV und Mammakarzinom

ANDREA GINGELMAIER, MÜNCHEN

HIV-infizierte Menschen haben insgesamt ein erhöhtes Risiko, an Krebs zu erkranken, vor allem wenn sie bereits einen fortgeschritteneren Immundefekt haben und/oder AIDS-definierende Erkrankungen bereits aufgetreten sind. Dies betrifft natürlich vorwiegend die sog. AIDS-assoziierten Malignome, z. B. das Kaposi-Sarkom; Zervixkarzinom, aber auch andere Krebserkrankungen kommen häufiger vor. Anders als bei den AIDS-assoziierten malignen Erkrankungen konnte für viele andere Krebsarten kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Grad des Immundefekts und dem Auftreten des Krebses nachgewiesen werden.

Größere Kohortenstudien zum Thema HIV/AIDS und Krebs kamen zu folgenden Ergebnissen: Eine kürzlich erschienene Arbeit (Engels et al. 2008) über das Risiko von Krebserkrankungen bei gleichzeitiger HIV-Infektion fand in einer US-amerikanischen Kohorte (n=57.350, 1991–2002, 90,4 % Männer, ein Drittel ohne HAART und zwei Drittel mit HAART) eine etwas erniedrigte Rate für Brustkrebs (SIR 0.8 CI, 0.5–1.1). Bei HIV-infizierten Erwachsenen mit einer AIDS-Diagnose zwischen 1989 und 1996 zeigte eine große epidemiologische Studie aus den USA (n=302.834; Frisch et al. 2001) insgesamt ein statistisch erhöhtes Risiko für HIV-infizierte Menschen an Krebs zu erkranken (RR 2.7; 95 % CI, 2.7–2.8). Das Risiko für Frauen dieser Kohorte (19 % Frauenanteil), an Brustkrebs zu erkranken, war vergleichbar bis leicht erniedrigt zu einer zeitgleichen populationsbasierten Inzidenz, während hingegen das Risiko für HIV-infizierte Männer (RR 1.8; 95 % CI, 0.8–3.3) erhöht war. Eine französische Kohorte (Herida et al. 2003) unterschied zwischen der Zeit vor und seit HAART sowie nach Geschlecht. In beiden Studienperioden erwies sich das Brustkrebsrisiko von Frauen (n=19.597) im Vergleich zur französischen Bevölkerung als erniedrigt (1992–1995: SIR 0.25 [95% CI, 0.07 to 0.65] und 1996–1999 SIR 0.43 [95% CI, 0.24 to 0.73]). In Afrika (Mbulaiteye et al. 2006) zeigte sich bei einer ugandischen Kohorte (n=12.607, 1988–2002, 67 % Frauen) über einen Beobachtungszeitraum von 60 Monaten nach Diagnosestellung ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko. Andere afrikanische Studien präsentierten eine erniedrigte Brustkrebsrate bei gleichzeitiger HIV-Infektion (Amir et al. 2000).

Als problematisch an diesen Untersuchungen erweist sich, dass häufig ein überproportionaler Anteil der Beteiligten (teilweise 90 %) männlich ist und Brustkrebs vorwiegend bei Frauen auftritt sowie der Anteil der Patienten mit oder ohne HAART sich als sehr

unterschiedlich darstellt. Außerdem sind alle Daten retrospektiv aus Registern erhoben. Die niedrige Rate an Brustkrebs in den afrikanischen Studien könnte leider auch durch die hohe AIDS-assoziierte Todesrate bedingt sein.

Brustkrebstherapie bei gleichzeitiger HIV-Infektion

Gewurz et al. empfehlen in ihrem Review, HIV-infizierte Menschen, die an Brustkrebs erkranken, genauso zu behandeln wie nicht infizierte Erkrankte – insbesondere wenn sie einen guten Immunstatus und eine gut kontrollierte Viruslast aufweisen. Dies bestätigen Hurley et al., die bei 20 HIV-Patientinnen mit Brustkrebs eine vergleichbare Ansprechrate und Prognose auf die übliche Therapie fanden wie bei anderen Brustkrebspatientinnen. El-Rayes et al. berichten jedoch über ein höheres Risiko für eine Chemotherapie-assoziierte Toxizität, ein Risiko für eine Progression der HIV-Infektion und eine hohe Rezidivrate des Brustkrebs an 5 HIV-infizierten Patientinnen. Allerdings hatten 3 von 5 Patientinnen bei Diagnosestellung bereits CD4-Zellzahlen von <200/µl und alle wurden in fortgeschritteneren Tumorstadien diagnostiziert. In dem o. g. Review (Gewurz et al.) wurde das Problem dargestellt, dass aufgrund sozioökonomischer Nachteile die Brustkrebsdiagnose bei HIV-Infizierten später gestellt werde als bei nicht HIV-infizierten Menschen. Außerdem betrifft diese Diagnose bei gleichzeitiger HIV-Infektion meist junge prämenopausale Frauen, die per se bereits eine schlechte Prognose aufweisen. Beide Aspekte können in der Tabelle aus einer Arbeit von Pantanowitz und Conolly (2002) nachvollzogen werden.

Zusammenfassung

Die genaue Häufigkeit von Brustkrebs bei HIV-infizierten Menschen bleibt weiterhin unklar. Die meisten größeren Studien zeigen auf jeden Fall bisher keine massiv erhöhte Erkrankungsrate. Abzuwarten bleibt, wie sich dies mit zunehmenden Alter der HIV-

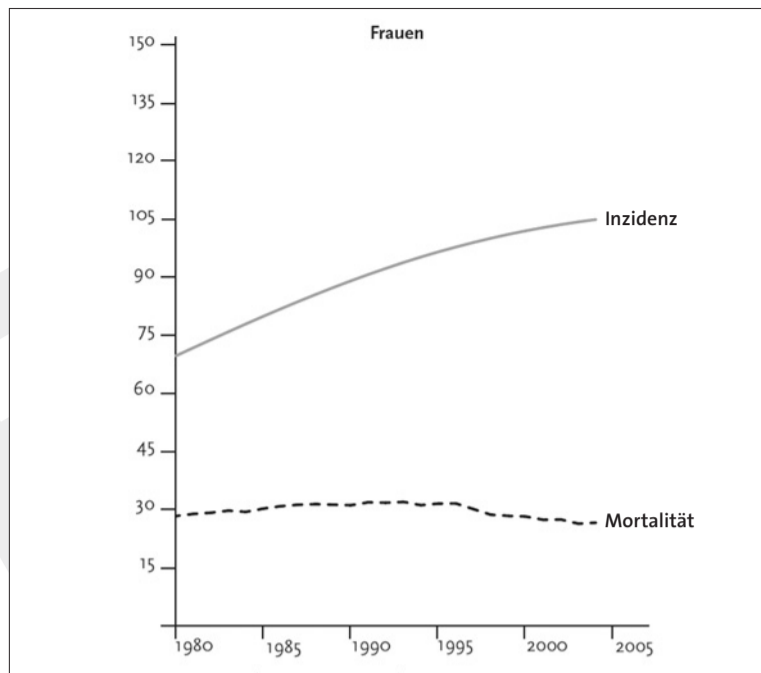


Abb.: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms bei Frauen in Deutschland 1980–2004, ICD-10 C50. Fälle pro 100.000 (Europastandard). Quelle: Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends, 2008, Seite 56

Infizierten verändert, da das mittlere Erkrankungsalter von Brustkrebs 63 Jahre beträgt und Menschen mit einer HIV-Infektion im Moment meist jünger sind. Problematisch erscheint zudem, dass laut Literatur die Diagnose bei HIV-Infizierten häufig spät gestellt wird und damit die Prognose sich erheblich verschlechtert. Dies wird auf den schlechteren sozioökonomischen Status von vielen Menschen mit einer HIV-Infektion zurückgeführt. Eine regelmäßige Vorstellung HIV-infizierter Frauen in einer gynäkologischen Sprechstunde erweist sich nicht nur zur Brustkrebsfrüherkennung, sondern auch aufgrund der viel häufigeren HPV-assoziierten Erkrankungen als sinnvoll. Nicht vergessen sollte man, dass auch Männer an

Brustkrebs erkranken können. In Bezug auf die Therapie HIV-infizierter Brustkrebspatienten spricht in der Regel nichts gegen ein Vorgehen nach den üblichen Standards. Ein erhöhtes Risiko einer Myelosuppression unter einer Chemotherapie kann jedoch je nach Immunstatus zu gewissen Einschränkungen bei der Aggressivität der Behandlung führen.

Literatur bei der Verfasserin

Korrespondenzadresse:
OÄ Dr. med. Andrea Gingelmaier
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt
Klinikum der Universität München
Maistraße 11, 80337 München
Andrea.Gingelmaier@med.uni-muenchen.de

ANKÜNDIGUNG

24. bis 27. Juni 2009 in Olma Messen St. Gallen

1. Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer AIDS-Kongress

- KONGRESSPRÄSIDENT:**
Prof. Dr. med. Pietro Vernazza
- KONGRESS-VIZEPRÄSIDENTIN:**
Prof. Dr. Elisabeth Puchhammer-Stöckl
- KONGRESS-VIZEPRÄSIDENTIN:**
Dr. med. Annette Elisabeth Haberl

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 20. Februar 2009
10.15 – 11.15 Uhr
Plattform II

Rolle der CD4-Zellen – Wie wichtig sind sie?

Chairperson: T. Harrer

Stellenwert der Immunantwort
Prof. Dr. Thomas Harrer, Erlangen

Einfluss der Resistenzen auf Immunstatus und AIDS
Dr. Rolf Kaiser, Köln

HIV, Immunstatus und Krebs
Priv.-Doz. Dr. Christian Hoffmann, Hamburg

Table 1. Breast Cancer Characteristics in Reported Cases Associated With HIV Infection

Sex	Age (years)	Tumor stage	Carcinoma type	Tumor grade	Positive axillary nodes	CD4 count (cells/mm ³)	Special studies	Therapy	Outcome	Reference
F	38	Stage 2 T ₁ N ₁ M ₀	Ductal	–	12/47	–	–	Chemo	–	46
F	26	Stage 4 T ₁ N ₁ M ₁	Ductal	2	–	566	ER positive, PR positive, aneuploid	Chemo	–	47
F	27	–	–	2	–	154	–	–	Alive	48
F	30	–	–	2	–	754	–	–	Alive	48
F	60	–	–	2	–	6	–	–	Alive	48
F	65	–	–	2	–	235	–	–	Alive	48
M	31	Stage 4 T ₂ N ₁ M ₁	Ductal	3	–	156	–	Surgery, chemo, antivirals	Alive	49
F	39	Stage 2 T ₁ N ₁ M ₀	Ductal	–	–	<200	–	Surgery	Alive	50
F	23	Stage 1 T ₁ N ₀ M ₀	Ductal	2	No	–	–	Surgery, RXT	–	51
F	37	Stage 1 T ₁ N ₀ M ₀	Ductal	–	–	230	–	Surgery, chemo, RXT, antivirals	–	52
F	48	Stage 4 T ₁ N ₁ M ₁	Mucinous	2	16/35	26	ER positive, PR positive	Antivirals	–	53
F	35	Stage 4 T ₂ N ₁ M ₁	Ductal	3	8/8	234	–	Surgery, chemo, RXT	Died	54
F	36	Stage 4 T ₂ N ₁ M ₁	–	3	5/8	700	ER positive, PR positive	Surgery, chemo, RXT	Alive	54
M	37	Stage 4 T ₄ N ₂ M ₁	Ductal	3	Yes	389	ER negative, PR negative	Surgery, chemo, RXT, antivirals	Alive	55
F	25	Stage 4 T ₃ N ₁ M ₁	Lobular	–	28/28	582	ER positive, PR positive, low Ki-67, p-53 positive, diploid	Surgery	–	56
F	36	Stage 4 T ₁ N ₁ M ₁	–	–	1/1	–	ER positive, PR positive	Surgery, chemo	Died	57
F	35	Stage 1 T ₁ N ₀ M ₀	Ductal	2	No	–	–	Surgery	–	57

Tumor grade: 1 = well, 2 = moderately, 3 = poorly differentiated.
ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor.
chemo = chemotherapy (including tamoxifen); RXT = radiotherapy; antivirals = antiretroviral drugs.

Quelle: Pantanowitz L, Conolly JL: Pathology of the breast associated with HIV/AIDS. Breast J 2002;8:234–243, Seite 237.



Mit freundlicher Unterstützung von Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden

INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO

Donnerstag, den 19. Februar 2009

13.00 – 20.00 Uhr
Meetings, Forschungstreffen, Mitgliederversammlungen

13.00 – 15.30 Uhr
Kompetenznetz HIV/AIDS: Steering Committee Sitzung
(A. Skaletz-Rorowski)

15.30 – 17.00 Uhr
Kompetenznetz HIV/AIDS: Mitgliederversammlung

17.00 – 18.00 Uhr
DAGNÄ-Studie 50/2010: Forschungstreffen zu wissenschaftlichen und Managementfragen (C. Kögl)

18.00 – 19.00 Uhr
3A Forschungsmeeting (A. Haberl)

19.00 – 20.00 Uhr
Mitgliederversammlung KAAD

Freitag, den 20. Februar 2009

08.00 Uhr
Registrierung der Teilnehmer / Eröffnung der Ausstellung

09.00 – 10.00 Uhr
Plattform I
Klinische Schlaglichter. Neue Daten verstehen und umsetzen.
Chairperson: J. Rockstroh

S. Mauss: Lipodystrophie. Neue Möglichkeiten des Managements
G. Härter: IRIS – Immunrekonstitutionssyndrom: Pathophysiologisches Verständnis und Management
U. Kastenbauer: Biomedizinische Prävention

10.15 – 11.15 Uhr
Plattform II
Rolle der CD4-Zellen – Wie wichtig sind sie?
Chairperson: T. Harrer

Unterstützt von Abbott GmbH & Co. KG

11.15 – 11.45 Uhr
Kaffeepause

11.45 – 12.00 Uhr
Eröffnung
HIV/AIDS in Südafrika (V. Brunne)

12.00 – 13.00 Uhr
Plattform III
Früher an Später denken – Therapiestrategien
Chairperson: E. Jägel-Guedes
Unterstützt von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA

13.00 – 14.30 Uhr
Mittagspause

13.30 – 14.30 Uhr
Plattform IV
Herz und Niere, Mark und Bein
Chairperson: C. Hoffmann
Unterstützt von Gilead Sciences GmbH

14.30 – 15.30 Uhr
Roundtable 1
Montreal 2009: Die Highlights von der CROI
Moderation: E. Wolf
Teilnehmer: J. Gözl, R. Kaiser, R. Pauli-Volkert, K. Schewe, M. Stoll

Panel K
Die moderne HIV-Therapie
Moderation: J. Rockstroh
Unterstützt von Tibotec – Division of Janssen-Cilag GmbH

Panel N
No country for old man – Alter und Sex
Moderation: O. Degen, C. Mayr
Teilweise unterstützt von Bayer Vital GmbH

15.30 – 16.00 Uhr
Kaffeepause

16.00 – 17.30 Uhr
Workshops
Workshop A: Kombinationstherapie der Hepatitis C: Das Ganze ist mehr als die Summe der Teile
Chairpersons: F. D. Goebel, H. Jäger
Unterstützt von Essex Pharma GmbH

Workshop B: Immunaktivierung
Chairperson: C. Hoffmann
Unterstützt von Pfizer Pharma GmbH

Workshop C: New Kids on the Block
Chairpersons: W. Becker, P. Gute
S. Hansen: Antiretrovirale Therapie
M. Wächtler: Opportunistische Infektionen
A. Krosigk: STDs

Workshop D: Therapievereinfachung – Was bringt die Zukunft?
Chairpersons: T. Harrer, H.-J. Stellbrink
J. Thoden: Therapiepausen und Monotherapie – Ein Update
A. Meurer: Once Daily, FOTO-Studie, veränderte Zeitintervalle
H.-J. Stellbrink: ART 2019

Workshop E: Was tut eigentlich HIV...
...im Darm? R. Draenert
...im Nervensystem? T. Rosenkranz
...im Thymus? J. Nattermann
Chairpersons: H. Heiken, R. E. Schmidt

17.45 – 18.30 Uhr
Corner Stone Labs – Expert Lectures 1
1. A. Haberl: Frauen fragen!
2. T. Harrer: Stand der Vakzineforschung
3. A. Ulmer: Ärztliche Fehler – Wie reagieren wir?
4. B. Buchholz: Leitlinien HIV und Schwangerschaft – Update 2008
5. C. Wyen: Malignome
6. M. Müller: Weltweit
7. S. Timmermanns: Lebensversicherungen und Reiseversicherungen für HIV-Infizierte – Wie geht das?
8. K. F. Cimander: Dr. Cimander erklärt den MORBI-RSA

ab 18.30 Uhr
Get-together

Samstag, den 21. Februar 2009

08.00 – 09.00 Uhr
Neue Forschung – Der HPV-Schwerpunkt
Moderation: A. Gingelmaier, E.-R. Weissenbacher
HPV: Prävention und Therapie (A. Gingelmaier)
HPV-Impfung: Pro und Kontra (E.-R. Weissenbacher, N.N.)

09.00 – 10.00 Uhr
Plattform V
Es ist aufgetischt: Ausblick auf SÖDAK
Eine Veranstaltung des Schweizerisch-Österreichisch-Deutschen AIDS-Kongresses 2009
1. Gruss aus der (Kongress-)Küche: Gruppenbild mit Herr (A. Haberl, E. Puchhammer-Stöckl, P. Vernazza)
2. Aperitivo San Gallo: Spritzige Bilder aus einer gastfreundlichen Stadt (P. Vernazza)
3. Reichhaltiges Vorspeisenbuffet: Highlights aus dem Wissenschaftlichen Programm (N.N.)
4. Der Chef kocht mit: Würziges Häppchen: Consensus HIV-Therapie und HAART: Was sind die Fragen? Biomedizinische Aspekte, psychosozialer Bereich, Prävention
5. Dessert zum Abrunden: Interdisziplinarität im Zentrum
6. Käse mit Portwein: Einladendes Abschlussbouquet (A. Haberl)

10.15 – 11.15 Uhr
Plattform VI
Behandlungsoptionen der HBV-Mono- und HBV/HIV-Koinfektion
Chairperson: J. Rockstroh
Unterstützt von Novartis Deutschland GmbH

11.15 – 11.45 Uhr
Kaffeepause

11.45 – 12.45 Uhr
Plattform VII
Therapiemonitoring viraler Erkrankungen
Chairperson: S. Mauss
Unterstützt von Roche Diagnostics GmbH

12.45 – 14.00 Uhr
Mittagspause

13.00 – 14.00 Uhr
Mitgliederversammlung der DAGNÄ

14.00 – 15.00 Uhr
Roundtable 2
Prävention: Safer Sex – Ja wie nun?
Moderation: B. Salzberger, A. Schafberger
P. Vernazza: EKAF aktuell
P. Gute: Trotzdem infiziert
A. Schafberger: Wie hat sich die Prävention durch das EKAF-Papier verändert?

Panel O
Hepatitis-C-Therapie: Besondere Situationen brauchen besondere Aufmerksamkeit
Moderation: A. Baumgarten
Unterstützt von Roche Pharma AG

Panel R
Die Zukunft der HIV-Therapie mit Raltegravir – Ein Ausblick
Moderation: M. Hartmann
Unterstützt von MSD Sharp & Dohme GmbH

15.00 – 15.30 Uhr
Kaffeepause

15.30 – 16.15 Uhr
Corner Stone Labs – Expert Lectures 2
11. U. Sonnenberg-Schwan: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Therapie – Sind die wichtig?
12. A. Meurer: Reisemedizin
13. L. Schneider: Aktuelle Suchtfragen
14. P. Wiessner: Medizinische Versorgung im Strafvollzug – Herausforderungen, Probleme, offene Fragen
15. J. Sulimma: Stiftungen gründen – Stiftungen nutzen! Neues zum Stiftungsrecht
16. K. Schewe: QM in der Schwerpunktpraxis – mit Unterstützung der DAGNÄ!
17. V. Brunne: UN Cares: Das neue UN-systemweite Arbeitsplatzprogramm zu HIV

16.30 – 18.00 Uhr
Workshops

Workshop F: Fallvorstellungen – Feed the Professor
Drei klinische Fälle, drei knappe Diskussionen, drei vorläufige Lösungen
Chairpersons: E. Jägel-Guedes, S. Usadel
K. Schewe/M. Obermeier: Resistenzen
S. Scholten/S. Mauss: Nebenwirkungen, Lipodystrophie
A. Carlebach/J. Rockstroh: Strategien

Workshop G: Eradikationskonzepte
Chairpersons: J. Bogner, G. Behrens
J. van Lunzen: Gentherapie
G. Hütter: Der Fall: Transplantation
G. Behrens: Immunologische Eradikation

Workshop H: HIV und Krebs
Chairpersons: M. Hentrich, C. Hoffmann
Teilweise unterstützt von CT Arzneimittel GmbH

Workshop L: Wann die ART umstellen? – Schaden Blips?
Chairpersons: S. Esser, R. Kaiser
C. Noah: Blips und niedrige Virämie: Wirklich ein Therapieversagen?
S. Esser: Umstellen bei Kurz- und Langzeitnebenwirkungen – Wie geht das?

Workshop T: Psychiatrische und psychotherapeutische Aspekte
Chairpersons: J. Gözl, K. Zander
M. Müller: Neue Erfahrungen in der Psychotherapie mit HIV/AIDS-Patienten
O. Mittermeier: Psychopharmakologische Aspekte
J. Gözl: Psychiatrische Erfahrungen im Zusammenhang mit der Hepatitis-C-Behandlung

ca. 18.00 Uhr
Ende

Lebensversicherungen

Bisher galt für Menschen mit HIV und AIDS in Deutschland die ungeschriebene Regel, dass eine Anfrage für eine Lebensversicherung sinnlos sei. Die Deutsche AIDS-Hilfe hat daraufhin Anfang 2008 mehrere große Versicherer angeschrieben und um Stellungnahme gebeten. Diese verneinten eine pauschale Ablehnung von HIV-Positiven. Das Risiko würde immer individuell kalkuliert. Das heißt, dass zunächst eine Risikoprüfung erfolgt, indem der HIV-positive Antragsteller einen Fragebogen beantworten muss und zusätzlich Arztberichte des behandelnden Hausarztes angefordert werden. Diesem Vorgehen widersprach jedoch unser Erfahrungswissen: Von HIV-Schwerpunktpraxen wurde uns auch auf Nachfrage nie berichtet, dass dort Arztanfragen von Versicherern gestellt wurden. Unsere Probeanträge bei verschiedenen Versicherungen blieben ohne Erfolg.

Seit Mitte 2008 hat sich die Lage geändert. Der HDI-Gerling-Konzern bietet seitdem eine Lebensversicherung

Lebensversicherungen und Reiseversicherungen für HIV-Infizierte – Wie geht das?

STEFAN TIMMERMANN, BERLIN

für Menschen mit HIV/AIDS an. Auch andere Versicherungen wie die Delta Lloyd änderten anscheinend in diesem Zeitraum ihre Politik. Ein erneuter Probeantrag bei HDI-Gerling wurde nun tatsächlich bearbeitet und eine Arztanfrage fand statt. Dem Kunden wurde schließlich der Vertrag wie beantragt angeboten, mit einem 30%igen Risikozuschlag. Das entspricht in etwa der Höhe eines Risikozuschlages, der auch bei Diabetikern gefordert wird. Man kann davon ausgehen, dass auf Grund des allgemeinen Gleichbehandlungsgesetzes inzwischen alle Versicherer die Versicherbarkeit eines HIV-positiven Antragstellers überprüfen. Relevant für die Versicherbarkeit sind Viruslast, Helferzellen, mögliche zusätzliche Erkrankungen, das Alter etc. Das Ergebnis einer solchen Prüfung kann

jedoch je nach Versicherungsgesellschaft unterschiedlich ausfallen. Denkbar sind beispielweise Beitragszuschläge, Einschränkungen in der Versicherungslaufzeit oder eben auch Ablehnungen. Insofern ist zu raten, bei mehreren Unternehmen gleichzeitig Anträge zu stellen, um dann hinterher das beste Angebot auswählen zu können.

Bei aller Euphorie über die positive Entwicklung am Versicherungsmarkt in den letzten Monaten sollten HIV-Positive trotzdem besonnen bleiben. Über allem steht nämlich der Bedarf der Klient(inn)en. Die meisten Menschen mit HIV/AIDS brauchen voraussichtlich keine Lebensversicherung. Um Altersvorsorge zu betreiben,



Dr. Stefan Timmermanns

sind eine Rentenversicherung oder ähnliche Modelle ausreichend oder sogar besser geeignet. Dabei gibt es keine Gesundheitsprüfung und auch HIV-Positive können problemlos eine solche Versicherung abschließen. Die Lebensversicherung ist durch Kapitalaufbau und gleichzeitige Absicherung im Todesfall gekennzeichnet. Die sogenannte Risiko-Lebensversicherung sichert nur den Todesfall ab. Dies ist für Menschen erforderlich, die zum einen ihre Familie im Falle ihres Ablebens absichern möchten oder die einen größeren Kredit bei einer Bank absichern müssen. Auch Menschen, die sich selbständig machen wollen, brauchen oft eine Risiko-Lebensversicherung.

Reiseversicherungen

Grundsätzlich besteht im europäischen Ausland Krankenversicherungsschutz. Jedoch müssen je nach Land unterschiedlich Zuzahlungen oder Vorkasse geleistet werden. Vor der Reise sollten bei der Krankenkasse Informationen darüber eingeholt und ggf. ein Auslandskrankenschein beantragt werden. Für außereuropäische Aufenthalte bis 42 Tage muss ein Zusatzschutz beantragt werden, den auch HIV-Positive problemlos bekommen. HIV-Medikamente sollten aber aus Deutschland mitgenommen werden. Grundsätzlich gilt: Bei Auslandsaufenthalten sollten vorher Erkundigungen bei der Krankenkasse eingeholt werden, welche Zuzahlungen evtl. anfallen könnten. Eine Zusatzversicherung kostet ca. 6–8 Euro im Jahr.

Korrespondenzadresse:

Dr. Stefan Timmermanns
Deutsche AIDS-Hilfe e.V.
Wilhelmstr. 138, 10963 Berlin
stefan.timmermanns@dah.aids-hilfe.de

HIV-Infizierte reisen, teils zum Vergnügen, teils auch beruflich. Doch schon vor Ankunft stehen sie in einigen Ländern vor Hindernissen: Die Einreise mit HIV-Infektion ist z. B. in den USA und Dubai verboten. Eine gute Übersicht über die jeweils gültigen Einreisebedingungen findet man unter www.hiv-med-info.de und www.hivtravel.org. Es kann sinnvoll sein, notwendige Medikamente neutral zu verpacken und eine ärztliche Bescheinigung darüber sowie einen Arztbrief auf Englisch mitzuführen. Eine antiretrovirale Therapie sollte sicher wirksam und verträglich, d. h. in den letzten 3 Monaten vor einer großen Reise stabil sein. Ein Tablettenvorrat für einige Tage sollte auch im Handgepäck mitgeführt werden, falls der Koffer verloren geht. Auch sollte bei der Berechnung des Medikamentenvorrates bedacht werden, dass die Reise unbeabsichtigt länger dauern kann.

Eine reisemedizinische Beratung ist generell vor Reisen in tropische und subtropische Länder empfehlenswert, allerdings werden Reiseberatung und spezielle Impfungen nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung

Reisemedizin und HIV

ANJA MEURER, MÜNCHEN

übernommen. Hier sollte man vorher nachfragen, welche Zusatzkosten entstehen. Vor der Reise sollte der Impfstatus im Hinblick auf Routine- und Indikationsimpfung (dTP-IPV, Pneumovax, Hepatitis A und B, Influenza) überprüft werden sowie speziell erforderliche Impfungen (Gelbfieber, Tollwut etc.) je nach Ziel und Immunstatus ergänzt werden.

Wegen des hohen Risikos für Durchfallerkrankungen – und damit verbunden reduzierte Aufnahme der ART – sollte die gängige Regel „If you can't peel it, cook it or boil it – leave it!“ beachtet werden. Schutz vor Mückenstichen und den dadurch übertragbaren Erkrankungen bieten lange, helle Kleidung, Repellentien mit DEET und gute Mückennetze. Auch die intensive Sonneneinstrahlung darf nicht vergessen werden. In der Reiseapotheke sollten neben



Dr. Anja Meurer

Sonnenschutz auch Desinfektionsmittel, Analgetika, Antiemetika, Antiperistaltika, Verbandsmittel, Mückenschutz mit DEET und evtl. ein Antibiotikum zur empirischen Therapie bei Durchfallerkrankungen mitgeführt werden. Eine Malariaphylaxe oder Stand-by-Therapie muss je nach Risiko und Resistenzen der Plasmodien am Reiseziel individuell verordnet werden. Hier müssen Interaktionen zwischen Antimalariamitteln und antiretroviralen Medikamenten beachtet werden, z. B. kann der Abbau von Artemether und Lumefantrin (Riamet) durch Lopinavir gehemmt werden. Atovaquone erhöht den AZT-Spiegel um 35 %, die klinische Relevanz ist unklar. Malaria verläuft bei HIV-Infizierten schwerer, gleichzeitig kann die HIV-Replikation angeregt werden, deshalb ist eine korrekt verordnete und durchgeführte Malaria-

prophylaxe besonders wichtig.

Auch Masern führen bei HIV-Infizierten häufiger zu Komplikationen wie z. B. Pneumonitis mit hoher Mortalität; daher sollte die Immunität überprüft und ggf. geimpft werden.

Eine Erkrankung, die bereits in Mittelmeerländern erworben werden kann und bei Menschen mit HIV/AIDS schwerer und atypisch verlaufen kann, ist die Leishmaniose. Aufgrund der langen Inkubationszeit wird die Diagnose zusätzlich erschwert, die Behandlung ist oft langwierig. Auch hier stellt der Schutz vor Mückenstichen die wichtigste prophylaktische Maßnahme dar.

Die Larven von Strongyloides stercoralis, einem Nematoden der Tropen und Subtropen, leben in der Erde und können durch die intakte Haut in den Wirt eindringen. Bei Immunsuppression kann sich ein Hyperinfektionssyndrom mit hoher Parasitenlast durch Autoinfektion über die Darmwand entwickeln. Die filiformen Larven wandern in Lunge, Leber, Herz, ZNS und endokrinen Drüsen und führen zu massiver Inflammation verbunden mit Organdysfunktion bis hin zu septischem Schock mit hoher Mortal-

lität. Schützen kann man sich, indem man Barfußgehen vermeidet und sich nicht auf den nackten Boden setzt.

Grundsätzlich ist eine Nachuntersuchung nach Tropenreisen sinnvoll. Bei Beschwerden und/oder pathologischen Befunden sollte rasch, ggf. in Zusammenarbeit mit tropenmedizinisch versierten Kollegen, eine Abklärung erfolgen.

Insgesamt gilt: Je früher und gründlicher eine Fernreise vorbereitet wird, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Reisende seinen Aufenthalt genießen kann und gesund wieder zurückkehrt.

Auf folgenden Internet-Seiten finden Patienten und Ärzte nützliche Informationen:

www.safetravel.ch
www.fitfortravel.de
www.cdc.gov/travel

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Anja Meurer
Praxis für Innere Medizin und Infektiologie
Ainmillerstr. 26
80801 München
mail@infektiologie-muenchen.de

Die Depression ist die häufigste psychiatrische Diagnose bei HIV-infizierten Patienten. Die Angaben zur Prävalenz sind zum Teil sehr unterschiedlich und reichen bis zu 40 % (Angelino 2001). Trotz der Häufigkeit der Erkrankung und ihrer gravierenden Folgen sind die pathophysiologischen Grundlagen nach wie vor wenig erforscht. Das liegt größtenteils daran, dass pathologische Veränderungen am Gehirn sehr schlecht beobachtbar sind. Auch scheinen Aktivitätssteigerungen oder -minderungen in einzelnen Hirnregionen nicht die Komplexität depressiver Symptomatik ausreichend darzustellen. Tierversuche, in denen Schuld oder Suizidalität abgebildet werden, gibt es nicht, und genetische Marker sind – trotz Hinweisen auf eine hereditäre Komponente – nicht identifiziert. Auf der anderen Seite sind Risikofaktoren für eine depressive Erkrankung zahlreich: Verlusterlebnisse, Enttäuschungen und andere psychosoziale Stressoren aber auch somatische Ursachen sind bekannt: Hormonelle Störungen, Tumore und Nebenwirkungen von Medikamenten (Nature 2008). Dennoch gibt es gute Modelle neurobiologischer Grundlagen affektiver Störungen, die jedoch nicht endgültig bewiesen sind.

In diesem schwierigen Umfeld bewegt sich die Therapie depressiver Störungen: So heterogen wie die

Psychopharmakologie der Depression: Grundlagen und Praxis

OLIVER MITTERMEIER, HAMBURG

Symptomatik, so vielfältig scheint die Therapie. Von langjähriger Psychotherapie über Sport, Lichttherapie, Schlafentzug, Elektrokrampftherapie bis hin zur Psychopharmakologie und, wahrscheinlich am wichtigsten, der Kombination dieser therapeutischen Bemühungen reicht das Spektrum.

Eine Therapie-Indikation besteht immer dann, wenn die Symptome länger als zwei Wochen anhalten und mindestens drei der zehn im ICD 10 aufgeführten Kriterien für den Patienten zutreffen.

Eine Therapie-Indikation besteht natürlich auch bei Suizidalität: HIV-Patienten sind hier gefährdeter als die so genannte Normalpopulation. Die höchste Rate der Suizide besteht etwa ein bis zwei Jahre nach Diagnosestellung der HIV-Infektion. Insgesamt ist die Suizidrate jedoch gesunken – am ehesten eine Folge der verbesserten Therapiemöglichkeiten seit Einführung der HAART (Einsiedel 2001). Bei HIV-Patienten wirkt sich eine antidepressive Therapie darüber hinaus posi-

tiv auf Therapieadhärenz und somit Laborparameter aus (Horberg 2007).

Die Therapie einer Depression basiert auf zwei Säulen: der medikamentösen Therapie und der Psychotherapie. Die Therapie HIV-infizierter Patienten unterscheidet sich im Wesentlichen nicht von der anderer Patienten. Die medikamentöse Therapie muss immer Teil eines Gesamttherapieplanes sein. Sie gliedert sich in Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe. Angestrebtes Therapieziel ist die Vollremission. Nach dem Abklingen depressiver Symptome sollte mindestens sechs Monate weiterbehandelt werden. Zum Ende der Therapie sollte die Medikation über Wochen schrittweise ausgeschlichen werden.

Nach Behandlungsbeginn ist mit einem Wirkungseintritt nach etwa zwei Wochen zu rechnen – unerwünschte Nebenwirkungen können jedoch früher auftreten. Von einem Nichtansprechen der Therapie kann

dann ausgegangen werden, wenn sich – bei ausreichender therapeutischer Dosierung – nach einer Behandlungsdauer von vier bis sechs Wochen kein Therapieerfolg einstellt (Benkert 2003).

Ohne psychiatrische Erfahrung sollte man sich auf drei bis vier Medikamente beschränken, so können unerwünschte Nebenwirkungen und Therapieeffekte besser überblickt werden. Die Auswahl des geeigneten Antidepressivums richtet sich nach möglichen erwünschten, z. B. sedierend vs. nicht-sedierend, und unerwünschten Nebenwirkungen. Wichtig sind auch vorangegangene Therapien: Was schon einmal geholfen hat, wirkt auch wieder.

Antidepressiva

Selektive Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

So genannte selektive Serotonin-(5-HT)-Wiederaufnahmehemmer gelten bei HIV-Patienten als Mittel der ersten Wahl, da sie gut wirksam und nebenwirkungsarm sind. Eine langsame Aufdosierung verringert die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen.



Dr. Oliver Mittermeier

Nichtselektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NSSNRI)

Dazu gehören die so genannten Trizyklika. Trizyklische Antidepressiva (TZA) sind ebenfalls wirksame und bei HIV-Patienten gut untersuchte Medikamente. Sie verursachen jedoch häufiger unerwünschte Nebenwirkungen. Die anticholinerge Wirkung ist dabei hervorzuheben. Auch haben TZA eine geringere therapeutische Breite als SSRI.

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Hierzu gehören die Wirkstoffe Venlafaxin und Duloxetine, die in der psychiatrischen Praxis eine zunehmend große Rolle spielen, da sie gut verträglich und wirksam sind. Interessant ist dabei der Einfluss auf zwei Transmittersysteme, wodurch eine verbesserte Wirksamkeit versprochen wird – wobei dies bisher nicht stichhaltig bewiesen wurde! Untersuchungen mit HIV-Patienten, insbesondere unter HAART, sind dagegen weiter rar.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Oliver Mittermeier
Albertinen-Krankenhaus Hamburg
Zentrum für Psychiatrie und Psychotherapie
Süntelstraße 11 A
22457 Hamburg
oliver.mittermeier@albertinen.de

Sucht, HCV und HIV – Was ist der Schlüssel zur erfolgreichen Therapie?

MARKUS BACKMUND, MÜNCHEN

Suchtkranke Menschen, insbesondere Menschen, die Suchtstoffe injizieren, sind besonders gefährdet, sich mit Infektionskrankheiten zu infizieren. Nachdem 1989 das Hepatitis-C-Virus entdeckt worden war, wurden in Europa Prävalenzraten zwischen 62 und 98 % unter Drogenabhängigen gefunden (Übersicht bei Backmund 2008, Backmund 2007,

Backmund et al. 2003). Ansteckungsweg ist überwiegend das gemeinsame Benutzen des zum Injizieren gebrauchten Equipments. Die HIV-Prävalenz unter Drogenabhängigen beträgt in Deutschland 4–6,5 % (Backmund 2008; Backmund 2007, Backmund et al. 2005a). In ehemaligen Staaten der Sowjetunion werden Prävalenzraten unter Drogenabhängigen von über

90 % beschrieben, 90 % von diesen Patientinnen und Patienten sind gleichzeitig HCV-infiziert (Backmund 2008).

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die Therapie der Opioidabhängigkeit als auch die Behandlung somatischer Krankheiten, insbesondere auch der Infek-



Priv.-Doz. Dr. Markus Backmund

tionskrankheiten Hepatitis C und HIV, am erfolgreichsten durch die Substitutionsbehandlung beeinflusst werden kann (Backmund 2008). Durch die Kopplung der notwendigen Medikamente an die tägliche Vergabe des Substitutionsmittels wird eine fast 100%ige Medikamenteneinnahme erreicht. Auch wenn die Motivation zum Kommen zu Beginn der Behandlung fast ausschließlich durch den Erhalt des Drogenersatzmittels begründet ist, so werden durch die durch das Praxisteam

erzeugte zugewandte, angenehme, empathische Atmosphäre die Beziehung und der Kontakt zu den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern immer wichtiger. Die Substitutionsbehandlung stellt ein nicht zu unterschätzendes psychotherapeutisches Setting dar. Darauf aufbauend können individuelle Therapiestrategien im somatischen und psychischen Problembe- reich entwickelt werden.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. med. Markus Backmund
praxiszentrum im tal
Tal 9, Rgb
80331 München
Markus.Backmund@p-i-t.info

MedReport
im Internet
www.blackwell.de



HERAUSGEBER UND VERLAG:
WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21
10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG:
Dr. Hans Jäger
Priv.-Doz. Dr. Christian Hoffmann

CHEFREDAKTION:
Dr. Beata Dümde (-432)
beata.duemde@wiley.com

ANZEIGEN:
Jutta Weber-Pianka (-430)
jutta.weber@wiley.com

SONDERDRUCKE:
Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

VERLAGSREPRÄSENTANZ:
Rosi Braun
Postfach 13 02 26
64242 Darmstadt
Tel.: 0 61 51 / 5 46 60
Fax: 0 61 51 / 59 56 17
rbraunwerb@aol.com

GESTALTUNG UND DRUCK:
Schröders Agentur
kontakt@schroeders-agentur.de
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 23/2009

Einzelpreis: € 7,- zzgl. Mwst.
Abonnement: € 238,- zzgl. Mwst.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Infodienst“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 3 | 33. Jahrgang
Berlin, im Februar 2009
ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)