

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Therapie der HIV-Infektion:
Antiretrovirale Substanzen und
deren Einsatz in der
HIV-Kombinationstherapie**

Rieger A

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (Sonderheft 1), 6-11

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology


Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Therapie der HIV-Infektion: Antiretrovirale Substanzen und deren Einsatz in der HIV-Kombinationstherapie

A. Rieger

Die massive Inhibition der HIV-Replikation durch Kombinationstherapien, üblicherweise bestehend aus mindestens 3 antiretroviralen Substanzen (hoch-aktive antiretrovirale Therapie, HAART), verzögert die HIV-Krankheitsprogression und führt zu einer klinisch relevanten Immunrestitution. Bei adäquatem virologischem Ansprechen sollte die Anzahl der HIV-RNA-Kopien im Plasma unter der Nachweisbarkeitsgrenze von 50 Kopien/ml zu liegen kommen. Unter dieser Voraussetzung ist eine Resistenzselektion sehr unwahrscheinlich und eine längerfristige Suppression zu erwarten. Eine Eradikation der HIV-Infektion ist jedoch selbst durch jahrzehntelange Therapie mit den derzeit verfügbaren Medikamenten nicht möglich. Die Prognose der Erkrankung hat sich jedoch wesentlich gebessert und in den industrialisierten Ländern ist ein Rückgang der AIDS-assoziierten Morbidität und Mortalität von mehr als 80 % zu beobachten. Die ursprünglich komplexen Therapieregime mit hoher Pillenzahl, mehrfach täglicher Einnahme und rigidem Zeitplan sind heute wesentlich vereinfacht. Es sind zur Zeit 20 antiretrovirale Substanzen zugelassen und im Falle eines Patienten mit uneingeschränkt sensiblen HIV ist eine Vielzahl von Kombinationen zur Individualisierung des Therapieregimes möglich. Trotz dieses Fortschritts stellen Resistenzen, akute und chronische Toxizität und die Motivation von Patienten zur Therapietreue über Jahre hinweg laufende Herausforderungen dar. Aktuelle Therapierichtlinien empfehlen definitiv einen Therapiebeginn bei symptomatischen und/oder asymptomatischen Patienten mit CD4-Zellen $< 200/\text{mm}^3$. Für diese Patienten ist der klinische Nutzen in kontrollierten Studien bewiesen. Im Fall asymptomatischer Patienten mit CD4-Zellen $> 200/\text{mm}^3$ ist die Entscheidung individuell unter Berücksichtigung von CD4-Zellkinetik, HIV-RNA-Spiegel, zu erwartende Toxizität und nicht zuletzt von der Bereitschaft des Patienten zur antiretroviralen Therapie zu treffen.

The intense inhibition of HIV replication mediated by combination-therapy usually consisting of 3 or more antiretroviral drugs (highly active antiretroviral therapy – HAART) delays HIV disease progression and leads to a clinical relevant immune reconstitution. Adequate virological response is achieved when HIV RNA copies are finally below the lower limit of quantification of 50 copies/ml plasma. In this case selection of resistance is very unlikely and prolonged suppression can be expected. Even with decades of treatment viral eradication is not feasible with currently available drugs. Nevertheless the prognosis of HIV disease has significantly improved and a reduction in morbidity and mortality of more than 80 % has been described in industrialized countries. The former rather complex regimens with high numbers of pills and therapy frequency can be simplified today. There are currently 20 antiretroviral agents approved and in case of a patient harbouring a virus with non-compromised susceptibility multiple different regimens can be designed for treatment individualisation. In spite of this progress resistance, acute and chronic toxicities, and motivation of patients for longterm adherence represent ongoing challenges. Current treatment guidelines definitively recommend commencement of therapy in symptomatic and asymptomatic patients with a CD4 cell count $< 200/\text{mm}^3$. Clinical benefit has been demonstrated in controlled trials only for these patients. In asymptomatic patients with CD4 cells above $200/\text{mm}^3$ the decision to start should be individualized, based on CD4 cell kinetics, HIV RNA levels, potential for toxicity and last not least on patients willingness to adhere to antiretroviral treatment. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2004; 2 (Sonderheft 1): 6–11.**

In frühen Stadien der akuten HIV-Infektion erfolgt bereits die Etablierung eines Pools von latent infizierten CD4⁺-T-Zellen mit sehr langer Halbwertszeit, sodaß eine Eradikation der Infektion, selbst bei jahrzehntelanger Suppression der viralen Replikation, unrealistisch ist [1–3]. Die unmittelbaren Ziele dieser Therapie sind folglich die größtmögliche Suppression der HIV-Replikation, gemessen durch die HIV-RNA im Plasma (= Viruslast, VL), und Aufrechterhaltung derselben über den größtmöglichen Zeitraum. Das Ausmaß dieser Suppression bestimmt hierbei die Dauerhaftigkeit des Therapieerfolges [4].

Eine hohe Therapietreue ist eine essentielle Voraussetzung für einen Therapieerfolg [5–7] und die Einnahme von weniger als 90–95 % der empfohlenen Einzeldosen ist bereits mit einer höheren Rate an virologischem Versagen assoziiert [8].

HAART führt bei Therapie-naiven Patienten im ersten Therapiejahr zu einem CD4-Zellgewinn von etwa > 150 Zellen/ mm^3 [9], wobei Patienten mit Ausgangs-CD4-Werten von $< 200/\text{mm}^3$ im Vergleich zu jenen mit höheren Ausgangswerten (201–350 bzw. > 350 Zellen/ mm^3) eine vergleichbare CD4-Kinetik aufweisen [10]. Diskordante CD4⁺-Zell/VL-Verläufe mit optimalem virologischem Ansprechen und insuffizienter immunologischer Rekonstitution bzw. insuffizienter virologischer Suppression und signifikantem CD4-Zellanstieg kommen bei einer Minderheit der Patienten vor [11, 12].

Korrespondenzadresse: Dr. Armin Rieger, Abteilung für Immunodermatologie und Infektiöse Hautkrankheiten, Universitätsklinik für Dermatologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: armin.rieger@meduniwien.ac.at

Im klinischen Alltag wird die Suppression der HIV-Replikation durch die Reduktion der Zahl der HIV-Kopien im Plasma (VL) bestimmt. Kommerziell erhältliche Testsysteme (z. B. PCR-Methode; Amplicor HIV-1 Monitor[®]) haben eine untere Nachweisbarkeitsgrenze von 20–50 Kopien/ml Plasma. Vier Wochen nach HAART-Beginn sollte die VL um mindestens 1,0 log reduziert sein und nach 6 (–9) Monaten nicht mehr nachweisbar sein (abhängig von mehreren Faktoren, v. a. initiale Höhe der VL). Sollte die VL nicht an die Nachweisbarkeitsgrenze (besser darunter!) gesenkt werden, ist die Therapie zu adaptieren, nicht aber ohne vorher die Ursache(n) dafür zu klären, meistens unzureichende Compliance oder Medikamenteninteraktionen (z. B. Carbamazepin, Johanniskrautpräparate). Eine Resistenztestung (Sequenzierung des Reverse Transkriptase- und Protease-Gens) kann hierbei in der Auswahl des Folge-Regimes vorteilhaft sein.

Antiretrovirale Substanzen

Diese werden in 4 Klassen unterteilt (Tab. 1):

- Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI/NtRTI)
- Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
- Protease-Inhibitoren (PI)
- Fusions-Inhibitoren (FI)

Zur Erst-Therapie wird heute ein NNRTI oder PI ein jeweils in Kombination mit mindestens 2 NRTI empfohlen. Rezente Studiendaten zeigen eine vergleichbare bis bessere antiretrovirale/immunologische Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit von NNRTI-hältigen Regimen [9, 13, 14]. Längere

Tabelle 1: Antiretrovirale Substanzen (*Generischer Name, Abkürzung, Hersteller, FDA-Zulassungsdatum)

Substanz*	Formulierung	Dosisempfehlung Erwachsene	Alimentäre Einnahmeempfehlungen	Häufige unerwünschte Wirkungen
Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren				
RETROVIR Zidovudine (AZT, ZDV) GlaxoSmithKline, 1987	100 mg Kaps & 300 mg Tbl.	300 mg bid	Keine	Anämie, Neutropenie, Laktatazidose
VIDEX Didanosine (ddI) Bristol-Myers Squibb, 1991	125, 200, 250 und 400 mg magensaftresistente Hartkapseln	Pat. > 60 kg: 400 mg Kaps qd Pat. < 60 kg: 250 mg Kaps qd mit Viread TDF: 250 mg/200 mg qd	Nüchtern oder 2 h nach einer Mahlzeit (gilt nicht bei gleichzeitiger Einnahme von VIREAD)	Pankreatitis, periphere Neuropathie, Laktatazidose
HIVID Zalcitabine (ddC) Roche, 1992	0,375 und 0,75 mg Tbl.	0,75 mg tid	Keine	Pankreatitis, periphere Neuropathie, Laktatazidose, Stomatitis
ZERIT Stavudine (d4T) Bristol-Myers Squibb, 1994	15, 20, 30 und 40 mg Kps.	Pat. > 60 kg: 40 mg caps bid Pat. < 60 kg: 30 mg caps bid	Keine	Pankreatitis, periphere Neuropathie, Laktatazidose
EPIVIR Lamivudine (3TC) GlaxoSmithKline, 1995	150 und 300 mg Tbl.	150 mg bid oder 300 mg qd Pat. < 50 kg: 2 mg/kg bid	Keine	
COMBIVIR Zidovudine + Lamivudine (AZT + 3TC) GlaxoSmithKline, 1997	300 mg AZT + 150 mg 3TC Tbl.	1 Tbl. (AZT + 3TC) bid	Keine	Wie AZT + 3TC
ZIAGEN Abacavir (ABC) GlaxoSmithKline, 1999	300 mg Tbl.	300 mg bid; 600 mg qd	Keine	Hypersensitivität
TRIZIVIR Zidovudine + Lamivudine + Abacavir (AZT+3TC+ABC) GlaxoSmithKline, 2000	300 mg AZT + 150 mg 3TC + 300 mg ABC Tbl.	1 Tabl. (AZT + 3TC + ABC) bid	Keine	Wie AZT + 3TC + ABC
VIREAD Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Gilead Sciences, 2000	300 mg Tbl.	300 mg qd	Präferentiell zum Essen	Nephrotoxizität
EMTRIVA Emtricitabine (FTC) Gilead Sciences, 2003	200 mg Kps.	200 mg qd	Keine	
Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren				
VIRAMUNE Nevirapine (NVP) Boehringer Ingelheim, 1996	200 mg Tbl.	200 mg qd für 14 Tage, dann 200 mg bid	Keine	Exanthem, Stevens-Johnson-Syndrom, Hepatitis
SUSTIVA/STOCRIN Efavirenz (EFV) Bristol Myers Squibb/ Merck & Co, 1998	200 mg Kps. und 600 mg Tbl.	600 mg qd	Fette Mahlzeit kann ZNS-Symptomatik verschlechtern	ZNS: Insomnia, Benommenheit, Schwindel; Exanthem, Teratogenität
Protease-Inhibitoren				
CRIVAN Indinavir (IDV) Merck & Co, 1996	200, 333 und 400 mg Kps.	800 mg tid mit RTV geboostert: 800/100 mg bid	Nüchtern, wenn kombiniert mit RTV keine Restriktion	GI-Unverträglichkeit, Nephrolithiasis, interstitielle Nephropathie (Flüssigkeitszufuhr mind. > 1,5 l/Tag), Hepatitis, Retinoid-artige kutane Nebenwirkungen, indirekte Hyperbilirubinämie
NORVIR Ritonavir (RTV) Abbott, 1996	100 mg Kps. Bei Lagerung über 30 Tage kühl aufbewahren	600 mg bid oder zum „Boostern“ 100 mg bid	Keine	GI-Unverträglichkeit, Diarrhoe, Parästhesien, Hepatitis, Hyperlipidämie
INVIRASE Saquinavir mesylate (SQV-HGC) Roche, 1995	200 mg Kps. (hard gel) od. 2000 mg SQV/ 100 mg RTV qd	1000 mg SQV/100 mg RTV bid	Zum Essen	GI-Unverträglichkeit
FORTOVAE Saquinavir (SQV-SGC) Roche, 1997	200 mg Kps. (soft gel)	1000 mg SQV/100 mg RTV bid	Zum Essen	GI-Unverträglichkeit
VIRACEPT Nelfinavir (NFV) Roche, 1997	250 und 625 mg Tbl.	1250 mg bid	Zum Essen	Diarrhoe, Hyperlipidämie
AGENERASE Amprenavir (APV) GlaxoSmithKline, 1999	50 und 150 mg Kps.	Geboostert: 600 mg APV/ 100 mg RTV bid Unboostert: 1200 mg APV bid	Keine	GI-Unverträglichkeit, Nausea, Vomitus, Diarrhoe, Exanthem (Stevens-Johnson-Syndrom)
KALETRA Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) Abbott, 2000	133 mg LPV + 33 mg RTV Kps.	400 mg LPV/100 mg RTV bid = 3 Kps. bid	Zum Essen	GI-Unverträglichkeit, Nausea, Vomitus, Diarrhoe, Hyperlipidämie
REYATAZ Atazanavir (ATV) Bristol-Myers Squibb, 2003	150 und 200 mg Kps.	300 mg ATV/100 mg RTV qd ohne RTV: 400 mg ATV qd	Zum Essen	Indirekte Hyperbilirubinämie
TELZIR Fosamprenavir (FPV) GlaxoSmithKline, 2003	700 mg Tbl.	700 mg FPV/100 mg RTV bid	Keine	GI-Unverträglichkeit, Exanthem
Fusions-Inhibitor				
FUZEON Enfuvirtide (T20) Roche, 2003	90 mg/ml	Pat. > 43 kg: 90 mg T20 bid subkutan	Keine	Entzündliche Infiltration an der Einstichstelle

Beobachtungszeiträume von Patienten mit PI-hältigen Regimen und mehr klinisch-experimentelle Daten für Patienten in sehr fortgeschrittenen Stadien ($< 100/\text{mm}^3$ CD4-Zellen) sind Argumente für diese Therapievariante. Triple-NRTI-Kombinationen, wie z. B. Zidovudin + Lamivudin + Abacavir (= Trizivir®) haben eine geringere Wirksamkeit als NNRTI/PI-hältige Regime und sind deshalb für die initiale Therapie nicht empfehlenswert [15–17].

Für andere Kombinationen, wie NRTI + NNRTI + PI (triple class), PI + PI (single class) oder NNRTI + PI Regime zur Therapie eines antiretroviral-naiven Patienten stehen nicht genügend klinisch-experimentellen Daten zur Verfügung. Lediglich für Saquinavir + Ritonavir (Doppel-PI in therapeutischer Dosierung) mit/oder ohne NRTI sind 5-Jahres-Daten publiziert [18].

Bei vorbehandelten Patienten mit multiplen Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen ist eine Suppression der VL unter die Nachweisbarkeitsgrenze oft nicht zu erreichen und eine antiretrovirale Therapie muß sich auf den immunologischen/klinischen Benefit, vermittelt durch die individuelle Suppression der HIV-Replikation und/oder Selektion viraler Quasispezies mit niedrigerer Pathogenität [19], beschränken.

Der einzig zugelassene Fusions-Inhibitor (FI) Enfuvirtid ist Patienten vorbehalten, welche aufgrund der Resistenzsituation nur mehr eingeschränkte Therapieoptionen aufweisen.

Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Innerhalb dieser Substanzklasse sind folgende Zweifachkombinationen empfehlenswert:

Zidovudin + Lamivudin oder Emtricitabin
Stavudin + Lamivudin oder Emtricitabin
Tenofovir + Lamivudin oder Emtricitabin
Abacavir + Lamivudin oder Emtricitabin
Didanosin + Lamivudin oder Emtricitabin

Lamivudin und das seit kurzem zugelassene Emtricitabin sind wegen ihrer Potenz, Toxizitätsprofile und aus Therapie-strategischen Überlegungen bevorzugte Kombinationspartner. Eine einzelne Signatur-Mutation (M184V) vermittelt eine hochgradige Resistenz ohne wesentliche Reduktion der Suszeptibilität anderer NRTI.

Zidovudin oder Stavudin + Lamivudin oder Emtricitabin

Die häufig eingesetzte Kombination Zidovudin + Lamivudin gründet sich auf der langen klinisch-experimentellen Erfahrung und nicht zuletzt aufgrund der fixen Coformulierung mit Lamivudin (Combivir®). Stavudin + Lamivudin ist eine sehr gut verträgliche Kombination, welche im Gegensatz zu Zidovudin-hältigen Kombinationen keine Hämatotoxizität aufweist, jedoch ist aufgrund von anderer potentieller Langzeittoxizität (Lipatrophy, PNP, Laktatazidose) eine gezielte Überwachung der Patienten empfehlenswert [20]. Diese beiden NRTI-Kombinationen haben, verabreicht mit den PI Indinavir bzw. Lopinavir in klinischen Studien über einen Beobachtungsraum von bereits bis zu 6 Jahren, ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt [21, 22].

Abacavir + Lamivudin oder Emtricitabin

Ein Vergleich der antiretroviralen Effizienz von Lamivudin + Efavirenz kombiniert mit entweder Zidovudin oder Abacavir zeigte keinen Unterschied in der antiretroviralen Effi-

zienz, jedoch einen signifikant höheren CD4-Zellanstieg ($209 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$ versus $155 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$, $p = 0,005$) nach 48 Wochen im Abacavir-Studienarm [23]. Bei Abacavir muß in den ersten 12 Wochen der Therapie auf eine Hypersensitivitätssyndroms (Inzidenz 4–8 %) geachtet werden. Ein Absetzen von Abacavir bewirkt in diesem Fall ein unmittelbares Abklingen der Symptome, bei Reexposition sind allerdings Todesfälle beschrieben.

Tenofovir + Lamivudin oder Emtricitabin

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie (Gilead 903) Tenofovir + Lamivudin versus Stavudin + Lamivudin jeweils in Kombination mit dem NNRTI Efavirenz wiesen 78 % / 74 % (Tenofovir / Stavudin; intent-to treat missing equals failure Analyse) der Patienten in Woche 96 eine Viruslast unter 50 Kopien/ml auf [24].

Stavudin + Didanosin

Die Kombination Stavudin + Didanosin sollte in der Initialtherapie und insbesondere in der Schwangerschaft aufgrund von Toxizität wie Polyneuropathie (PNP) und/oder Laktatazidose bzw. unterlegener Wirksamkeit nicht mehr eingesetzt werden [25–28].

Andere Kombinationen

Emtricitabin wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Stavudin verglichen. Therapie-naive Patienten erhielten diese beiden NRTIs jeweils in Kombination mit Didanosin und dem NNRTI Efavirenz. Nach einer Beobachtungszeit von 60 Wochen war in der Emtricitabin-Gruppe mit geringerer Wahrscheinlichkeit ein virologisches Versagen zu beobachten als im Stavudin-Vergleichsarm (4 % versus 12 %; $p < 0,001$) [29]. Die Kombination Tenofovir + Didanosin ist aufgrund der pharmakokinetischen Interaktion [30] bzw. einer möglicherweise unvorteilhaften Resistenzentwicklung [17] in der Initial-Therapie nicht gerechtfertigt. Eine raschere Resistenzentwicklung ist möglicherweise auch bei einer Kombination von Tenofovir mit Abacavir zu erwarten [16].

Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Beide NNRTIs werden über das CYP450-Enzymsystem metabolisiert und weisen eine lange Serum-Halbwertszeit auf, welche eine einmal täglich Einnahme ermöglicht. Nevirapin (NVP) ist allerdings nur für eine $2 \times \text{tgl.}$ Verabreichung zugelassen. Daten aus der 2NN Studie (Stavudin + Lamivudin + Efavirenz oder Nevirapin $1 \times 400 \text{ mg}$ bzw. $2 \times 200 \text{ mg}/\text{täglich}$ oder Efavirenz + Nevirapin $1 \times 400 \text{ mg}$) mit Therapie-naiven Patienten zeigten jedoch keinen Unterschied in der antiretroviralen Effizienz von NVP 400 mg $1 \times \text{täglich}$ versus 200 mg $2 \times \text{tgl.}$, obgleich bei ersterem Verabreichungs-Modus eine höhere Rate an Leberenzym-erhöhungen festzustellen war [31]. Im Vergleich zu Efavirenz zeigte sich ein vergleichbarer Anstieg der CD4-Zellzahl und eine nur marginal geringere virologische Erfolgsrate in den Nevirapin-Studienarmen. Eine deutlich höhere Rate von Hepatotoxizität wurde in der Doppel-NNRTI-Gruppe und in beiden Nevirapin-Gruppen festgestellt. Eine Kombination der beiden NNRTIs ist deshalb nicht sinnvoll.

Nevirapin-assoziierte Hepatotoxizität tritt überwiegend in den ersten 12 Wochen der Therapie auf und Hep B- und/oder Hep C-koinfizierte Patienten sowie Frauen mit CD4-Zellwerten $> 250/\text{mm}^3$ haben ein deutlich erhöhtes Risiko. Oft ist die Nevirapin-assoziierte Hepatitis Teil eines Symptomenkomplex mit zusätzlichem Fieber, Exanthem

und Eosinophilie. Eine einschleichende Dosierung von Nevirapin (2 Wo 200 mg/tgl., dann 400 mg/tgl.) wird empfohlen.

Efavirenz ist im Tierversuch teratogen und ist folglich bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach entsprechender Aufklärung und Sicherstellung einer Kontrazeption einzusetzen.

Protease-Inhibitoren

Saquinavir wurde als erster PI 1995 eingeführt. Mittlerweile sind 8 verschiedene PI verfügbar und weitere stehen in klinischer Entwicklung (z. B. Tipranavir, TMC114). PI hemmen die HIV-Protease, welche von einem viralen Vorläuferprotein aktive Funktions- und Strukturproteine abtrennt. Alle PI werden über das CYP450-Enzymsystem metabolisiert und sind potente Hemmstoffe bestimmter Isoenzyme (3A4; Ritonavir auch 2D6). Diese Eigenschaft ist hinsichtlich multipler Medikamenten-Interaktionen zu beachten, wird jedoch auch therapeutisch eingesetzt. Niedrig-dosiertes Ritonavir erhöht die Tal Spiegel bzw. verlängert die Plasma-HWZ von Amprenavir, Atazanavir, Saquinavir und Indinavir. Der PI Lopinavir wäre ohne Ritonavir aus pharmakokinetischen Gründen nicht einsetzbar und ist ausschließlich als fixe Koformulierung mit Ritonavir (133/33 mg Lopinavir/Ritonavir/Kps.) verfügbar. Dieses Konzept der Zugabe von Ritonavir in subtherapeutischen Mengen wird als „Boostern“ bezeichnet. Die Vorteile umfassen geringere Pillenmenge, Wegfallen von Nüchtern-Einnahmeverfahren, Reduktion der Einnahmeterminen und nicht zuletzt eine verbesserte Wirksamkeit.

Lopinavir/Ritonavir + Lamivudin + Zidovudin / Stavudin wird in den DHHS Guidelines 2004 als Erstes-Wahl-Regime favorisiert. Dies basiert vor allem auf den verfügbaren Langzeitdaten [22] und im hervorragendem Wirk- und Resistenzprofil, obgleich Vergleichsstudien nur mit wenigen anderen PI-haltigen Kombinationen durchgeführt wurden [32, 33]. Die Substanz hat einen sehr hohen Schwellenwert für eine Resistenzselektion. In einer kleinen Pilot-Studie wurde gezeigt, daß selbst unter einer Monotherapie mit Lopinavir/Ritonavir eine virologische Suppression bei 81 % der Patienten (n = 21) über 24 Wochen aufrechterhalten werden kann. In den wenigen Fällen eines virologischen „Rebounds“ waren keine primären PI-Resistenz-assoziierten Mutationen detektierbar und ein Hinzufügen der ursprünglichen NRTI-Kombinationspartner mündete wieder in einer virologischen Suppression [34].

Atazanavir ist der erste PI, welcher mit einer einmal täglich Einnahme entweder mit oder ohne Ritonavir in den Dosierungen 300 mg/100 mg/tgl. bzw. 400 mg/tgl. zugelassen ist. Im Gegensatz zu anderen PI zeigen sich unter einer Atazanavir-Therapie keine nachteiligen Auswirkungen auf den Lipid-Stoffwechsel. Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung ist eine reversible indirekte Hyperbilirubinämie, welche auf einer Hemmung der Glukoronidierung beruht und nicht Folge einer hepatotoxischen Reaktion ist. Atazanavir wurde in großen kontrollierten Studien sowohl bei Therapie-naiven als auch vorbehandelten Patienten geprüft.

In Kombination mit Zidovudin + Lamivudin zeigte Atazanavir 400 mg/tgl. eine äquivalente Wirkung zu Efavirenz + Zidovudin + Lamivudin [35]. Bei vorbehandelten Patienten war die antiretrovirale Wirkung von Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg über 48 Wochen vergleichbar mit

jener von Lopinavir + Ritonavir und jener von Atazanavir 400 mg + Saquinavir 1200 mg überlegen [36].

In einer multizentrischen, randomisierten, open-label-Studie wurde Fosamprenavir, eine kürzlich zugelassene „pro-drug“ von Amprenavir (deutlich reduzierte Pillenzahl!), mit Nelfinavir bei antiretroviral-naiven Patienten verglichen [37]. Efavirenz und Abacavir wurden als NRTI-Partnersubstanzen eingesetzt. In der Intent-to-treat-Analyse zeigte sich nach 48 Wochen im Fosamprenavir-Studienarm insbesondere bei Patienten mit hoher Ausgangsviruslast (> 100.000 Kopien/ml) ein besseres virologisches Ansprechen (67 % versus 35 %). Vorteilhaft ist eine Einnahme ohne alimentäre Restriktionen.

Fusions-Inhibitor

Mit Enfuvirtid ist seit fast einem Jahrzehnt wieder eine Substanz mit neuem Wirkmechanismus registriert worden. Enfuvirtid gehört zur Gruppe der „Entry Inhibitoren“, welche Fusions-Inhibitoren, Chemokin-Rezeptor-Inhibitoren und CD4-Attachment-Inhibitoren umfaßt. Der Wirkort ist extrazellulär, wobei Enfuvirtid an das virale Protein gp41 bindet und hierbei die CD4-Rezeptor-vermittelte Fusion von HIV mit der zellulären Membran verhindert. Die Substanz ist 2 x/Tag subkutan zu applizieren. In 2 großen randomisierten, open-label-, multizentrischen Phase III-Studien (TORO 1, TORO 2) mit schwer vorbehandelten Patientenkollektiven zeigten nach 24 Wochen Patienten mit einem optimierten antiretroviralen Regime plus Enfuvirtid ein signifikant besseres virologisches und immunologisches Ansprechen als Patienten mit optimiertem antiretroviralem Regime, jedoch ohne Enfuvirtid [38, 39]. Unerwünschte Wirkungen inkludieren Hypersensitivitätsreaktionen, periphere Eosinophilie, eine höhere Rate von Pneumonien und schmerzhafte Infiltrate an der Einstichstelle.

Resümee

In den vergangenen Jahren hat sich die Zahl der verfügbaren antiretroviralen Substanzen deutlich vermehrt. Die Formulierungen wurden verbessert und der Einnahmemodus ist vereinfacht worden. Innerhalb der von Therapierichtlinien vorgegebenen Rahmenbedingungen können bei Therapie-naiven Patienten multiple Regime individuell eingesetzt werden. Ergebnisse randomisierter Studien sollten als Entscheidungsgrundlage dienen, mit zu berücksichtigen sind jedoch individuelle Komorbidität, Arzneimittelinteraktionen und potentielle Toxizität. Die rasche Selektion von resistentem Virus durch suboptimale Compliance erfordert eine enge Kooperation mit einem informierten und überzeugten Patienten.

Literatur:

1. Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 13193-7.
2. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, Quinn TC, Chadwick K, Margolick J, Brookmeyer R, Gallant J, Markowitz M, Ho DD, Richman DD, Siliciano RF. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. Science 1997; 278: 1295-300.
3. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, Richman DD. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. Science 1997; 278: 1291-5.
4. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, Cooper D, Lange J, Harris M, Wainberg MA, Robinson P, Myers M, Hall D. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. AIDS 1998; 12: 1619-24.

5. D'Arminio Monforte A, Testa L, Adorni F, Chiesa E, Bini T, Moscattelli GC, Abeli C, Rusconi S, Sollima S, Balotta C, Musicco M, Galli M, Moroni M. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 1998; 12: 1631-7.
6. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virologic response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1873-80.
7. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, Margolick JB, Detels R, O'Brien SJ, Mellors JW, Wolinsky SM, Jacobson LP. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001; 15: 735-46.
8. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
9. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15: 1369-77.
10. Cozzi Lepri A, Phillips AN, D'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, Pezzotti P, Alberici F, Cargnel A, Grima P, Piscopo R, Prestileo T, Scalise G, Vigevani M, Moroni M; ICONA Study Group. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001; 15: 983-90.
11. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 946-53.
12. DeHovitz JA, Kovacs A, Feldman JG, Anastos K, Young M, Cohen M, Gange SJ, Melnick S, Greenblatt RM. The relationship between virus load response to highly active antiretroviral therapy and change in CD4 cell counts: A report from the Women's interagency HIV study. *J Infect Dis* 2000; 182: 1527-30.
13. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A, Clotet B, Staszewski S, van Eeden A, Clumeck N, Moroni M, Pavia AT, Schmidt RE, Gonzalez-Lahoz J, Montaner J, Antunes F, Gulick R, Banhegyi D, van der Valk M, Reiss P, van Weert L, van Leth F, Johnson VA, Sommadossi JP, Lange JM. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 987-99.
14. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Liao Q, Griffith SK, Shaefer MS. Initial therapy with abacavir+lamivudine (ABC+3TC) combined with efavirenz (NNRTI), amprenavir/ritonavir (PI) or stavudine (NRTI): ESS40001(CLASS). XV International AIDS Conference 2004; Abstract: TuPeB4544.
15. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA 3rd, Acosta EP, Schackman BR, Pilcher CD, Murphy RL, Maher WE, Witt MD, Reichman RC, Snyder S, Klingman KL, Kuritzkes DR; AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350: 1850-61.
16. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W, et al. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. 43rd ICAAC 2003; LB-Abstract H1722a.
17. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11th CROI 2004 Abstract 51.
18. Cameron DW, Angel JB, Ryan J, Jiang P, Rode R, Farthing C, Cohen C, Mellors J, Poretz D, Markowitz M, Ho D, McMahon D, Drennan D, Seidler T, Sun E, Japour AJ. Durability of ritonavir (RTV) plus saquinavir (SQV) dual protease inhibitor therapy in HIV infection: 5-year follow-up. 9th CROI 2002; Abstract 550T.
19. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002; 16: 201-7.
20. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Leturque N, Harel M, Aboulker JP, Yeni P. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002; 16: 2447-54.
21. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, Eron JJ, Mosley A, Chodakewitz JA, Isaacs R, Gonzalez C, McMahon D, Richman DD, Robertson M, Mellors JW. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS* 2003; 17: 2345-9.
22. Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC Jr, Eron JJ Jr, Kessler HA, Benson C, King KR, Murphy RL, Brun SC. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004; 18: 775-9.
23. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Castillo S, Bonny T, Thorpe D, Hernandez J, Scott T. Efficacy and safety of abacavir (ABC) versus zidovudine (ZDV) in antiretroviral therapy naïve adults with HIV-1 infection (Study30024). 43rd ICAAC 2003; Abstract H446.
24. Staszewski S, Gallant JE, Pozniak AL, Suleiman JMAH, DeJesus E, Lu B, Sayre J, Cheng A. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve patients: 96-week preliminary interim results. 10th CROI 2003; Abstract 564b.
25. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS* 2002; 16: 1341-9.
26. Coghlan ME, Sommadossi JP, Jhala NC, Many WJ, Saag MS, Johnson VA. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1914-21.
27. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, Dube MP, Fischl MA, Pollard RB, Delapenha R, Gedeon L, van der Horst C, Murphy RL, Becker MI, D'Aquila RT, Vella S, Merigan TC, Hirsch MS; AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2293-303.
28. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila RT, Johnson VA, Morse GD, Nokta MA, Martinez AI, Gripshover BM, Kaul P, Haubrich R, Swingle M, McCarty SD, Vella S, Hirsch MS, Merigan TC; AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-15.
29. Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM, Powderly W, Shaw AL, Mondou E, Hinkle J, Borroto-Esoda K, Quinn JB, Barry DW, Rousseau F; FTC-301A Study Team. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 180-9.



OA Dr. med. Armin Rieger

Geboren 1959 in Wien. Medizinstudium an der Universität Wien von 1977 bis 1985. 1985 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde. 1987-1988 Beginn der wissenschaftlichen Arbeit an der Abteilung für Immunbiologie (Leiter: Univ.-Prof. Dr. Georg Stingl), der ehem. I. Universitätsklinik (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Klaus Wolff), AKH Wien. 1988-1995 Ausbildung zum Facharzt für Dermatologie und Venerologie an der ehem. I. Universitätsklinik (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Klaus Wolff)/Univ.-Klinik für Dermatologie (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Klaus Wolff), Abt. für Immundefektologie und Infektiöse Hautkrankheiten (Vorstand der Abt.: Univ.-Prof. Dr. Georg Stingl). 1994-1995 Assistenzarzt an der Klinischen Abt. für Innere Medizin I (Vorstand der Abt.: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Graninger). 1995 Karenzurlaub zwecks Ableistung des Gegenfaches Chirurgie an der 1. Chirurgischen Abteilung mit Herz- und Gefäßchirurgischem Zentrum des KH der Stadt Wien-Lainz (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Manfred Deutsch). Seit 1994 OA der Universitätsklinik für Dermatologie, Abt. für Immundefektologie und Infektiöse Hautkrankheiten, leitender OA der HIV-Ambulanz/Station im AKH Wien.

30. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M, Mallolas J, Garcia F, Miro JM, Gatell JM. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004; 364: 65–7.
31. van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Wood R, Squires K, Katlama C, Santos B, Robinson P, van Leeuwen R, Wit F, Lange J. Results of the 2NN Study: A randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. 10th CROI 2003; Abstract 176.
32. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E; M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346: 2039–46.
33. Youle M, Gerstoft J, Fox Z, Losso M, Jayaweera DT, Rieger A, Bruun JN, Castagna A, Walmsley S, Hill A, Dragsted U, Lundgren JD for the MaxCmin2 trial group. The final Week 48 analysis of a phase IV, randomised, open-label, multi-centre trial to evaluate safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400/100 mg bid) versus saquinavir/ritonavir (1000/100 mg bid): The MaxCmin2 trial. 9th European AIDS Conference 2003; Abstract F11/3.
34. Arribas JR, Pulido F, Lorenzo A, Delgado R, Blanco A, Miralles P, Arranz A, Gonzalez-Garcia JJ, Hervas R, Cepeda C, Pena JM. Single drug HAART (lopinavir/r) for maintenance of viral suppression. XV International AIDS Conference 2004; Abstract TuPeB4486.
35. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, Jemsek J, Rivero A, Rozenbaum W, Schrader S, Sension M, Vibhagool A, Thiry A, Giordano M. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 1011–9.
36. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodriguez C, Nieto-Cisneros L, Coco J, Lazzarin A, Lichtenstein K, Johnson M, Rightmire A, Sankoh S, Wilber R. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens: 48-week results from BMS A1424-045. 11th CROI 2004 Abstract 547.
37. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, Millard JM, Wannamaker PG. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 22–32.
38. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trotter B, Walmsley S, Cohen C, Kuritzkes DR, Eron JJ Jr, Chung J, DeMasi R, Donatucci L, Drobnes C, Delehanty J, Salgo M; TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348: 2175–85.
39. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, Katlama C, Stellbrink HJ, Delfraissy JF, Lange J, Huson L, DeMasi R, Wat C, Delehanty J, Drobnes C, Salgo M; TORO 2 Study Group. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 2186–95.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)