

# MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 4-2011

18. bis 19. 3. 2011 in München  
**4. Münchner AIDS- und  
Hepatitis-Werkstatt 2011**

Die Welt nach der CROI

Hepatitis als eigenständiges Schwerpunktthema

Individualisierung der HIV-Therapie



**Herausgeber und Verlag:**

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rotherstraße 21

10245 Berlin

Telefon 030 / 47 03 14-32

Telefax 030 / 47 03 14-44

medreview@wiley.com

www.blackwell.de

**Chefredaktion:**

Alexandra Pearl

**Redaktion und Berichte:**

Elke Klug

**Anzeigenleitung:**

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rita Mattutat

Tel.: 030 / 47 03 14-30

Fax: 030 / 47 03 14-44

rita.mattutat@wiley.com

**Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,  
Sonderdrucke und Sonderausgaben:**

Kerstin Kaminsky

Bornfelsgasse 13

65589 Hadamar

Tel.: 06433 / 94 90 935

Fax: 06433 / 94 90 936

kerstin.kaminsky@t-online.de

**Produktion:**

Schröders Agentur, Berlin

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm. Für ihren Inhalt sind allein die jeweiligen Autoren bzw. Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 12/2011

Nr. 4, 12. Jahrgang, Mai 2011

ISSN 1615-777X (Printversion)

ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. Mwst.

Abonnement: € 140,- zzgl. Mwst.



IWV – Informationsgemeinschaft  
zur Feststellung der Verbreitung  
von Werbeträgern e.V.  
4/2010

www.medreviews.de

WILEY-BLACKWELL

**INHALT**

**4. Münchner AIDS- und Hepatitis-Werkstatt 2011:**

**Von A wie Adhärenz bis Z wie Zinkfinger**

Interview mit dem Tagungsleiter Dr. Hans Jäger ..... 2

**Nicht immer ist eine therapeutische Intervention erforderlich**

**Warum nicht unter der Nachweisgrenze?**

Christian Noah ..... 4

**Medikamentöse Therapie**

**ART-Feinjustierung: Dosierung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion**

Hartwig Klinker ..... 6

**Neue Forschung**

**Aktuelle Studie mit dem neuen Verankerungsinhibitor VIRIP**

Reinhold E. Schmidt et al. .... 8

**Aktueller Status quo**

**Präventive HIV-1-Impfung**

Thomas Harrer ..... 10

**Malignome bei HIV**

**Chemotherapie und ART Interaktionen**

Martin Vogel ..... 12

**Anstieg der Inzidenz und Mortalität**

**Nicht-AIDS-definierende Malignome 2011**

Jan Thoden ..... 14

**Die therapeutischen Möglichkeiten sind limitiert**

**Pädiatrische Fälle – Welche neuen Herausforderungen gibt es?**

Jennifer Neubert und Hans-Jürgen Laws ..... 15

**Neue, hocheffektive Behandlungsmöglichkeit mit Capsaicin-Pflaster**

**Moderne Schmerztherapie der HIV-assoziierten Polyneuropathie**

Ingo W. Husstedt ..... 16

**SYMPOSIUMSBERICHTE**

**Beim Satellitensymposium „HIV-Therapie 2020 – worauf kommt es an?“  
ging es um Langzeitherausforderungen als zentrales Thema**

**HDL im Visier** ..... 9

**EASL-News zu chronischer Hepatitis B**

**Viread®: Effektive Therapie für viele unterschiedliche Patientengruppen** ..... 18

**Therapie-Entscheidung und -steuerung bei chronischer Hepatitis B und HIV**

**Neue Tests ermöglichen präzisere Diagnostik** ..... 20

## 4. Münchner AIDS- und Hepatitis-Werkstatt 2011: Von A wie Adhärenz bis Z wie Zinkfinger

Gut zwei Wochen nach der CROI, der weltweit wichtigsten jährlichen AIDS-Konferenz und wenige Tage vor dem Hepatitis-Kongress EASL konnten die Veranstalter am 18. und 19. März mehr als 700 Teilnehmer für die 4. Münchner AIDS- und Hepatitis-Werkstatt registrieren. Das waren doppelt so viele Anmeldungen wie erwartet – ein Beleg für die Brisanz der aktuellen Themen im HIV-Bereich. Die Tagungsleitung, Dr. Hans Jäger, München, und Priv.-Doz. Dr. Christian Hoffmann, Hamburg, konnten zufrieden sein, war doch das außerordentlich große Interesse auch eine Bestätigung ihres neuen Konzepts, die Hepatitis als eigenen Schwerpunkt zu etablieren. „Die hohe Teilnehmerzahl, die erstklassigen Referenten und auch der Support durch die Industrie zeigen uns, dass unser Konzept aufgegangen ist“, sagte Dr. Jäger im Interview, in dem im Anschluss an die diesjährige Werkstatt noch einmal einige Aspekte fokussiert wurden.

» Herr Dr. Jäger, die AIDS-Werkstatt nähert sich mit der Teilnehmerzahl den Münchner AIDS-Tagen an. Worauf führen Sie das außerordentlich große Interesse an der diesjährigen AIDS- und Hepatitis-Werkstatt zurück?



Dr. Hans Jäger

Dr. Jäger: Über den hohen Zustrom waren wir sehr überrascht, weil es ja eigentlich eine Fülle von Weiterbildungsveranstaltungen in diesem Bereich gibt. Ob es daran gelegen hat, dass sich die Diskussion um die Heilung bei HIV intensiviert hat, oder weil die neuen Hepatitis-Medikamente eine Reihe von Fragen aufwerfen, oder daran, dass wir über die Jahre das Management von HIV sehr stark haben verbessern können und jetzt hoffen, dass das, was wir über die virologische Auseinandersetzung mit der Krankheit bei HIV gelernt haben, in ähnlicher Form Einzug hält in die Hepatitis-Therapie, ist schwer zu sagen. Auf jeden Fall bin ich als Tagungsleiter sehr froh, dass es uns gelungen ist, für diese Tagung auch die erste Garde der Hepatitis-C, Hepatitis-B- und Koinfektionsspezialisten zu gewinnen.

» Wie sieht sie aus, die Welt nach der CROI 2011? Neue Medikamente, Gentherapie, PREP, Management von Nebenwirkungen sind nur einige Stichworte. Was gibt es Neues?

Dr. Jäger: Die HIV-Welt hat sich sicher in den letzten 12 Monaten nicht entscheidend geändert, aber es gibt neue spannende Impulse. Diese neuen Impulse werden häufig zu Jahresbeginn auf der CROI gesetzt, und München bietet die Gelegenheit, einzel-

ne Themen noch einmal zeitnah zu diskutieren.

In diesem Jahr bestand ein wichtiger Impuls vor allem in dem sehr viel verbreiteteren Nachdenken darüber, ob Eradikation biologisch und, ganz neu, auch mit gentherapeutischen Maßnahmen möglich ist, und wenn ja, wie.

Die Stammzelltherapie orientiert sich dabei sehr am Beispiel des Berlin-Patienten. Dieser Patient wurde ja knochenmarktransplantiert mit CCR5 deletiertem Spenderblut, was ihn „resistent“ gemacht hat gegen das HI-Virus. Man kann das zwar auf keinen Fall als einen Weg für andere Patienten ansehen, denn er wurde ja transplantiert, weil er eine Leukämie hatte. Aber auf der CROI in Boston wurden erstmals gentherapeutische zinkfingerbasierte Methoden vorgestellt, bei denen Patienten mit einem ähnlichen Verfahren wie der Patient in Berlin durch ex-vivo-Behandlung ihrer CD4-Zellen therapiert wurden. Man hat also versucht, dieses Verfahren zu vereinfachen und zu imitieren, weil es erfolgreich war. Dass so schnell auf gentherapeutische Art und Weise zumindest ein proof of concept erbracht werden konnte, war nicht zu erwarten, das war überraschend.

Aber fast noch wichtiger ist, dass ein Nachdenken darüber begonnen hat, dass es unmöglich sein wird, die ganze Welt für Jahrzehnte mit HIV-Medikamenten zu versorgen. Einfach schon aus Kostengründen, und möglicherweise gibt es auch Einschränkungen im Bereich der Langzeittoxizität. Das heißt, die Forschung für Heilung voranzutreiben, nachdem ja mit einer Impfung keine großen Fortschritte erzielt wurden, scheint ein valides Verfahren zu sein, um diese Epidemie einzugrenzen. Momentan können wir aber nicht genau sagen, wann Heilung mög-

lich sein wird. Aber das Thema ist jetzt im Zentrum der Wissenschaft angekommen.

» Axel Baumgarten aus Berlin sprach im Rahmen der „Boston Tea Party 2011: Die Highlights von der CROI“ von „kurz vor der Tür stehenden Veränderungen in der Hepatitis C-Welt“, die Heilungschancen von bis zu 69 bis 75 % haben. Was kann der Behandler erwarten?

Dr. Jäger: Ende dieses Jahres werden mit Boceprevir und Telaprevir zwei Neuentwicklungen, sogenannte direct-acting agens, in den Markt kommen. Herr Baumgarten hat Recht. Unsere bisher nicht ganz zufriedenstellenden HCV-Heilungschancen für ko-infizierte HCV- HIV-Patienten, die bei ca. 40–45 % lagen, werden jetzt auf 70–75 % gesteigert werden können. Allerdings sind die neuen Medikamente sehr teuer, und es wird für die ko-infizierten Patienten zunächst keine Zulassung geben. Aus ethischen Gründen werden wir sie trotzdem einsetzen, was ja möglich ist. Zu berücksichtigen ist, dass sie auch eine Menge von neuen Fragen mit sich bringen: Dabei geht es um drug-drug-interaction, um spezifische Toxizität, spezifisches Management, lead-in-Phasen und um zeitlich begrenzte Therapien. Das sind alles Faktoren, mit denen wir uns bisher noch nicht ausreichend beschäftigen konnten. Dafür sind diese Workshops, wie wir sie jetzt durchführen, sehr nützlich. Die Behandler werden somit frühzeitig auch mit den Schwierigkeiten konfrontiert, die in diesen neuen Chancen liegen. Sie lernen die neuen Präparate mit den Erläuterungen der Experten kennen, überlegen mit ihnen gemeinsam, wie mache ich es am besten, wie gehe ich um mit Nebenwirkungen, z. B. mit dem unangenehmen Metallgeschmack im Mund, oder der vermehrten Anämie-neigung, wenn gleichzeitig EPO, das Medikament, was diese Anämie verbessern kann, in Deutschland in dieser Indikation keine Zulassung hat.

» „PREP wird kommen und unsere tägliche Arbeit beeinflussen“, so das Resümee von Christian Hoffmann auf der Boston Tea Party. Gibt es neue Daten?

Dr. Jäger: PREP ist ja die Möglichkeit, mit eigentlich zur Therapie vorgesehenen Medikamenten eine Prävention durchzuführen. Wie z. B. bei der Malariaphylaxe. Wenn

Touristen in das thailändisch-burmesische Grenzgebiet fahren, nehmen sie vorher Medikamente ein, um sich gegen die dort sehr häufig vorkommende Malaria zu schützen. Allerdings für kurze Zeit.

2010 war ein wichtiges Jahr für die Präexposition prophylaxe. Erstmals haben zwei große eindrucksvolle medikamentenbasierte Präventions-Studien (CAPRISA und iPrEX) einen Effekt nachgewiesen. IPrEX zeigte eine hochsignifikante Schutzwirkung, nachdem schwule Männer mit Hochrisikoverhalten über zwei Jahre präventiv mit Truvada behandelt wurden. Diese Schutzwirkung war generell um die 50 %. Wenn die Männer das Medikament ganz regelmäßig eingenommen hatten, war sie bis zu 90 %. Und das ist eine gute Nachricht.

Allerdings entstehen eine Reihe von Fragen. Wir können ja mit Sicherheit nicht alle unserer „Noch-nicht-Patienten“, also gesunde Menschen, nur weil sie ein Risiko haben, mit diesem Präparat behandeln; aus einer Reihe von guten Gründen. Zweitens wäre wichtig zu wissen, ob das auch funktioniert, wenn es ein Patient nur einnimmt, bevor ein Risikokontakt stattfindet, also nicht als Dauertherapie. Dauertherapien haben verschiedene Nachteile – Toxizität, sowohl im Bereich der Niere als auch der Knochen, hohe Kosten und möglicherweise unzuverlässige Einnahme. Der Vorteil einer koitalen Prävention liegt auf der Hand: Man müsste sie nur kurzfristig anwenden. Aber es gibt bisher keine Studien, die zeigen, dass es auch auf diese Weise wirkt. Ich vermute es, aber es ist bisher nicht nachgewiesen.

**» Hat man bei den antiretroviralen Medikamenten, im Gegensatz zu den Antibiotika, wo eine Lücke von 5-7 Jahren droht, in denen Behandlungsalternativen fehlen werden, die Resistenzproblematik „im Griff“?**

**Dr. Jäger:** Die Resistenzen sind im HIV-Bereich kein Damoklesschwert. Wir sind in

der Lage mit Resistenzen, wenn sie auftreten, kreativ umgehen. Und soweit das bei einer Infektionskrankheit möglich ist, haben wir sie bei HIV im Griff. Resistenzen sind heute kein wesentliches Therapiehindernis mehr, anders als bei den Antibiotika.

**» Inzwischen müssten bei den antiretroviralen Medikamenten die ersten Patente auslaufen. Werden sich die Ärzte bald mit Generika auseinander setzen müssen?**

**Dr. Jäger:** Wenn es gleichwertige Generika gibt, werden diese mit Sicherheit verschrieben werden, um die Therapie zu verbilligen. Das wird Schritt für Schritt kommen. Wir haben sehr wichtige Medikamente, die schon in den nächsten Jahren generisch werden, wie z. B. Efavirenz. Und da wird man ein Generikum verordnen. Die Probleme tauchen erst bei Kombinationstherapien auf, wo in einer Tablette ein Medikament enthalten ist, das generisch wird und eines, was noch nicht generisch ist. Wird man also Kivexa oder Truvada auseinander reißen, um das, was man jetzt in einer Pille hat, auf mehrere zu verteilen? Das wird man nicht tun, weil die Compliance von therapieentscheidender Wichtigkeit ist. Und wir werden sicher in der Lage sein, die Kostenträger davon zu überzeugen, dass es auch aus ihrer Sicht kostengünstiger ist, wenn die Compliance weiter besteht.

**» Noch vor 20 Jahren war die HIV-Infektion eine neue Erkrankung mit tödlichem Ausgang. Seit dem hat sie sich zu einer chronischen Erkrankung entwickelt, mit der man sehr alt werden kann. Abgesehen davon, dass man sich auf Langzeitbehandlung und die Probleme älterer Patienten einstellen muss, wie haben sich die Patienten-Klientel und deren Erwartungen verändert? Werden die Ärzte den Ansprüchen des „modernen“ Patienten gerecht?**

**Dr. Jäger:** Gut weitergebildete Ärzte werden

sicher den Ansprüchen ihrer Patienten weitgehend gerecht. Man muss sich aber auch fragen, ob man als Arzt jedem Anspruch eines Patienten gerecht werden will und kann. Ich würde sagen, da gibt es auch Grenzen.

Aber die Situation hat sich insgesamt „stimmungsmäßig“ geändert. Wenn ein Patient heute erfährt, dass er eine HIV-Infektion hat, beobachten wir sehr häufig eine relativ coole Reaktion, die wir früher nicht so häufig gesehen haben. Bei den meisten Patienten – mit Ausnahmen, wie z. B. bei Frauen, die in der Schwangerschaft unerwartet ein positives Testergebnis erhalten – bricht keine Panik aus. Dieses coole Verhalten ist für uns neu, weil viele Patienten früher einen sechswöchigen Stupor hatten. Man hatte das Gefühl, sie hören gar nicht, was man ihnen erklärt hat. Jetzt reden sie mit.

Neue Informationsquellen, Internet, soziale Netzwerke und dergleichen sind für den Behandler heutzutage sicher Hilfe und Herausforderung. Das Internet hat inzwischen deutlicher als noch vor zwei drei Jahren Einzug in das normale Informationsverhalten eines Patienten gehalten. Im Internet, gerade in den Blogs, sind aber oft dramatisierende Darstellungen überrepräsentiert. Die Normalität wird in diesen Foren weniger realistisch abgebildet als sie im Leben stattfindet. Das muss ein Arzt ernst nehmen und sich z. T. auch mit nicht so wissenschaftlichen Meinungen auseinander setzen.

Das Ganze hat aber auch eine positive Seite. Manchmal kommen Patienten mit Neuigkeiten, die sie gelesen hatten, von denen ich noch nichts gewusst habe. Das gilt auch für Print Medien. Man kann unmöglich alles wissen, und ich bin Patienten sehr dankbar, wenn sie mich mit Informationen versorgen, die ich noch nicht habe.

Vielen Dank für das Gespräch.

Die Fragen stellte Elke Klug

Zu unserem Titel:  
Das Thema Gentherapie ist in der  
HIV-Behandlungspraxis angekommen.





Dr. Christian Noah

## Nicht immer ist eine therapeutische Intervention erforderlich Warum nicht unter der Nachweisgrenze?

Christian Noah, Hamburg

**Die Viruslast ist der zentrale Labormarker im Rahmen des Monitorings einer antiretroviralen HIV-Therapie. Die deutsch-österreichischen Richtlinien sehen Viruslastkontrollen alle zwei bis vier Monate mit dem jeweils sensitivsten Test vor. Als Therapieerfolg gilt eine Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze, die bei modernen Testsystemen bei 20 bis 40 Kopien/ml liegt. Bei einem Anstieg der Plasmavirämie auf >50 Kopien/ml kommt ein Therapieversagen in Betracht. Eine genotypische Resistenzbestimmung, ggf. auch eine Plasmaspiegelbestimmung der antiretroviralen Medikamente, werden dann zur Abklärung empfohlen.**

Die Praxis stellt sich jedoch oft komplexer dar: Die Differenzierung zwischen einem Therapieversagen und der damit verbundenen Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention sowie einer geringgradigen bzw. transienten Virämie („Blip“) ohne klinische Relevanz stellt für den Behandler eine Herausforderung dar.

### Unsicherheiten bei kommerziellen Tests

Die kommerziellen Testsysteme zur Viruslastbestimmung sind in den letzten Jahren zwar immer sensitiver geworden. Jedoch lässt sich auch bei Patienten, bei denen mit diesen Tests keine virale RNA nachweisbar ist, bei Verwendung ultra-sensitiver Tests („single-copy-PCR“) trotz suppressiver Therapie in den meisten Fällen eine residuelle Virämie (Median 3 Kopien/ml) detektieren. In Studien wurde gezeigt, dass diese über den Beobachtungszeitraum von sieben Jahren stabil blieb und auch durch Therapieintensivierung mit dem Integrasehemmer Raltegravir nicht weiter reduziert werden konnte [Maldarelli 2007, Palmer 2008, Gandhi 2010]. Diese residuelle Virämie ist vermutlich nicht Ausdruck einer anhaltenden Virusreplikation, sondern auf die Freisetzung von Viren aus latenten Reservoirien zurückzuführen. Die Nachweisgrenze diagnostischer Tests ist eine statistische Größe und definiert als die 95 %ige Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Viruslast als positiv zu erkennen. Das bedeutet, dass auch eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze erfasst werden kann, allerdings mit geringerer Wahrscheinlichkeit. Gerade im niedrigvirämischen Bereich (< 100 Kopien/ml) weisen die Testsysteme nur eine unbefriedigende Präzision auf, so dass die absoluten Werte mit einer Unsicherheit behaftet sein können.

Beim Vergleich verschiedener Testsysteme zeigt sich bei gemessenen Viruslasten im Bereich der Nachweisgrenze darüber hinaus nur eine geringe Übereinstimmung und Reproduzierbarkeit [Yan 2010]. In einer Studie, bei der bei einigen Patienten über einen Zeitraum von mehreren Monaten alle 2–3 Tage eine Viruslastbestimmung durchgeführt wurde, wiesen fast alle Patienten mindestens eine nachweisbare Viruslast ohne nachfolgendes Therapieversagen auf [Nettles 2005]. Ein signifikanter Anteil niedriger Virämien ist vermutlich auf statistische Schwankungen zurückzuführen.

Ein transients Anstieg der Viruslast kann aus einer Immunaktivierung infolge von Infektionen oder Impfungen resultieren. In einer Studie von Easterbrook (2002) konnte ein Fünftel der „Blips“ auf einen interkurrierenden Infekt zurückgeführt werden. Davon abzugrenzen ist das virologische Versagen, dem eine mangelnde Adhärenz des Patienten, eine verminderte Absorption und beschleunigte Metabolisierung, Medikamenteninteraktionen, Resistenz-assoziierte Mutationen sowie eine mangelnde Dosierung zugrunde liegen kann.

### Individuelles Management erforderlich

Bisher orientiert sich die Definition für einen Therapieerfolg bzw. ein Therapieversagen insbesondere an der Nachweisgrenze kommerziell erhältlicher Testsysteme zur Viruslastbestimmung. Ein allgemein akzeptierter klinischer Cutoff ist bisher nicht etabliert. In einer retrospektiven Analyse erwies sich eine Viruslast >120 Kopien/ml als prädiktiv für ein virologisches Versagen und sollte kurzfristig kontrolliert werden. Eine geringere Viruslast schloss allerdings ein nachfolgendes virologisches Versagen nicht aus. Insbesondere

bei persistierender geringgradiger Virämie >400 Kopien/ml besteht ein erhöhtes Risiko für ein virologisches Versagen [Sungkanupharph 2006]. Eine Viruslast <50 Kopien/ml war über einen Zeitraum von drei Jahren nicht mit einem virologischen Versagen oder einem schlechteren immunologischen Ansprechen assoziiert. Allerdings war die Wahrscheinlichkeit einer nachfolgenden vollständigen viralen Suppression signifikant erniedrigt [Widdrington 2010].

Das Auftreten einer geringgradigen Virämie erfordert ein individuelles Management. Dabei sollten einerseits Höhe und eventuelle Persistenz der Virämie, andererseits aber auch die genetische Barriere der antiretroviralen Therapie berücksichtigt werden. Bei einem Therapieregime mit hoher genetischer Barriere (z. B. NRTI + PI) ist eine abwartende Haltung und eine Kontrolle des weiteren Viruslastverlaufs zu rechtfertigen. Dagegen kommt bei einer Therapie mit niedriger genetischer Barriere (z. B. NRTI + NNRTI) eher eine kurzfristige Laborkontrolle und ggf. eine Therapieoptimierung unter Berücksichtigung des Ergebnisses einer genotypischen Resistenzbestimmung in Betracht. Jede nachweisbare Viruslast unter Therapie sollte darüber hinaus Anlass sein, die Therapie-Adhärenz zu evaluieren.

### Literatur beim Verfasser

#### KORRESPONDENZADRESSE

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





Prof. Dr. Hartwig Klinker

## Medikamentöse Therapie

# ART-Feinjustierung: Dosierung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Hartwig Klinker, Würzburg

Mit dem dank effizienter antiretroviraler Therapieregime zu beobachtenden Rückgang der unmittelbar HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität spielen Begleiterkrankungen in der Langzeitbetreuung HIV-infizierter Patienten eine immer größere Rolle. Hervorzuheben sind hierbei Leber- und Nierenerkrankungen, da bei derartigen Erkrankungen nicht nur die direkten Auswirkungen der Organschädigung, sondern darüber hinaus die Folgen für einen veränderten Arzneimittel-Metabolismus zu berücksichtigen sind. Für verschiedene antiretrovirale Substanzen ergeben sich dadurch Änderungen in der Dosierung, im Dosierungsintervall oder im Toxizitätsprofil.

Die Gründe für Leber- und Nierenerkrankungen bei HIV-Infizierten sind vielfältig und beinhalten HIV-bedingte und HIV-unabhängige Schädigungen.

### Nierenfunktionseinschränkung

Risikofaktoren für eine Einschränkung der Nierenfunktion stellen eine fortgeschrittene HIV-Erkrankung, eine niedrige T-Helferzellzahl, eine hohe HI-Viruslast und auch nephrotoxische Medikamente dar. Hier kann es sich um antiretrovirale Substanzen mit direkt nephrotoxischen Effekten wie Induktion einer interstitiellen Nephritis (sehr selten unter Efavirenz, Atazanavir), einer obstruktiven Nephropathie durch Konkrementbildung (Indinavir, selten auch unter geboostertem Lopinavir oder Atazanavir) oder tubulären Störungen (Tenofovir, selten auch unter Lamivudin, Stavudin, Didanosin) handeln, daneben auch um Medikamente, die in der Therapie opportunistischer Infektionen benötigt werden. Beispielhaft seien Sulfonamide zur Therapie einer Pneumocystose oder Toxoplasmose und Virustatika zur Therapie einer Zytomegalievirus-Reaktivierung genannt.

Als HIV-unabhängige Faktoren für Nierenerkrankungen gelten eine afroamerikanische Ethnizität, eine positive Familienanamnese hinsichtlich Nierenerkrankungen, ein höheres Lebensalter, ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie, eine chronische Hepatitis B- oder C- Infektion, Drogenabusus (z. B. Kokain) oder die Einnahme anderweitiger nephrotoxischer Medikamente (z. B. nicht steroidale Antirheumatika, ACE-Inhibitoren, Aminoglycosid-Antibiotika).

### Leberfunktionseinschränkung

Als Ursache für eine Beeinträchtigung der Leberfunktion spielen die chronischen Virushepatitiden B und C eine überragende Rolle. Diese Infektionen sind wegen identischer Übertragungswege nicht nur hochprävalente Koinfektionen bei HIV-Infizierten, ihre Progression zu Leberfibrose und -zirrhose entwickelt sich in dieser Situation auch erheblich häufiger und rascher. Daneben gel-

ten die chronischen Virushepatitiden als wichtigster Kofaktor für eine Hepatotoxizität antiretroviraler Medikamente. Weitere Risikofaktoren für eine Hepatotoxizität sind höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, Niereninsuffizienz, eine hohe HI-Viruslast, ein hoher Body-Mass-Index, Fettstoffwechselstörungen und ein Diabetes mellitus. Als Mechanismen einer Hepatotoxizität wurden Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. unter Abacavir, NNRTI, Fosamprenavir, Darunavir, Maraviroc), mitochondriale Toxizität (unter Nukleosidanaloga, insbesondere sog. D-drugs = Dideoxynukleoside wie Zalcitabin, Didanosin, Stavudin), Fett- und Zuckerstoffwechselstörungen mit Steatose (z. B. unter Protease-Inhibitoren), direkte Zellschädigungen (z. B. unter Nevirapin, Efavirenz, Ritonavir, Tipranavir) und Immun-

DOSE ADJUSTMENT OF ANTIRETROVIRALS FOR IMPAIRED RENAL FUNCTION

	eGFR (ml/min)				hemodialysis
	≥50	30-49	10-29	<10	
<b>ddI EC ii</b>					do not use
≥60kg	400mg q24h	200mg q24h	125mg q24h		
<60kg	250mg q24h	125mg q24h	125mg q24h		
<b>FTC</b> 200mg	q24h	q48h	q72h	q96h	q96h
<b>TDF</b> 300mg	q24h	q48h	q72-96h	no data	q7d AD iv
<b>FTC/TDF</b>	q24h	q48h	use individual drugs		
<b>3TC</b>	300mg q24h	150mg q24h	100mg q24h iii	50-25mg q24h iii	25mg q24h iii AD iv
<b>ZDV</b> 300mg	q12h	q12h	q12h	100mg q8h	100mg q8h AD iv
<b>3TC/ABC</b>	use individual drugs				
<b>3TC/ZDV</b> <b>3TC/ABC/ZDV</b>	use individual drugs				
<b>d4T</b>	30mg q12h	15mg q12h	15mg q24h	15mg q24h	15mg q24h AD iv

i eGFR: estimated glomerular filtration rate, according to the abbreviated MDRD formula (Modification of Diet in Renal disease)

ii dose reduction if combined with TDF

iii 150mg loading dose

iv AD: after dialysis

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für NRTIs für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion



rekonstitutionssyndrome, die unter allen antiretroviralen Medikamenten auftreten können, identifiziert.

### To do

Im Falle des Vorliegens von Risikokonstellationen für eine Leber- und/oder Nierenschädigung oder bereits eingetretener Funktionseinschränkung sollte neben der eventuellen Therapie von Grunderkrankungen ein der Schwere der Veränderung angepasstes Monitoring durchgeführt werden. Dazu eignen sich bezüglich der Nierenfunktion regelmäßige Blutdruckkontrollen, die Messung des Serum-Kreatinins mit Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (z. B. über die MDRD-Formel = Modification of Diet in Renal Disease), ggf. die Cystatin-C-Bestimmung, die Bestimmung des Albumin/Kreatinin-Quotienten aus dem Urin und die Protein- und Sediment-Urinanalyse.

Die Leberdiagnostik beinhaltet die Bestimmung der Transaminasen GOT und GPT, der Cholestaseenzyme GGT und alkalische Phosphatase, des Bilirubins, daneben die Messung leberfunktionsrelevanter Laborparameter wie des Serum-Albumins, des Quick-Wertes und der Cholinesterase. Weiterhin sind die Blutfette sowie Blutzucker/HbA1c zu kontrollieren.

Bei Vorliegen einer hepatischen oder renalen Funktionseinschränkung sind für einige antiretrovirale Substanzen Dosierungsanpassungen oder Änderungen der Dosierungsintervalle vorzunehmen. Allgemein kann festgestellt werden, dass bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz in erster Linie NRTI betroffen sind, bei Vorliegen einer Leberschädigung vor allem NNRTI und PI.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass mit Hilfe der genannten Labordiagnostik die Nierenfunktion relativ gut abgeschätzt werden kann, während die Beurteilung der Leberfunktion erheblich unsicherer bleibt, da die zahlreichen Partialfunktionen der Leber ganz unterschiedlich betroffen sein können und hier kein zuverlässiger Globalparameter zur Verfügung steht. Dementsprechend finden sich in den Fachinformationen zum Vorgehen bei Niereninsuffizienz detailliertere Angaben als zum Vorgehen bei Leberinsuffizienz. Die Datenlage aus Studien ist insgesamt spärlich.

Dosierungsempfehlungen für NRTIs bei eingeschränkter Nierenfunktion sind der Tabelle zu entnehmen.

Bei leichter bis mittlerer Leberfunktionseinschränkung, die einem Leberzirrhose-Stadium Child-Pugh A bis B entspricht, werden für die meisten PIs sowie den einzigen Integrase-Inhibitor Raltegravir keine Dosierungsanpassungen für notwendig gehalten

und zu erhöhter Vorsicht geraten. Im Stadium Child-Pugh C sind bis auf Fosamprenavir alle PIs kontraindiziert und/oder es gibt keinerlei Daten. Letzteres trifft ebenfalls für Maraviroc und Enuvirtide zu. Zu beachten ist, dass bei Vorliegen einer Leberzirrhose durch eine Änderung der metabolischen Kapazität der Leber pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen erheblich alteriert werden können.

Eine Option für die Verbesserung der Therapiesicherheit bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz stellt das Therapeutische Drug

Monitoring dar. Hierdurch lassen sich zumindest grobe Fehldosierungen vermeiden.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Hartwig Klinker  
Schwerpunkt Infektiologie  
Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Zentrum Innere Medizin  
Universitätsklinikum Würzburg  
Oberdürrbacher Str. 6  
97080 Würzburg  
Klinker\_H@klinik.uni-wuerzburg.de



## Neue Forschung

# Aktuelle Studie mit dem neuen Verankerungsinhibitor VIRIP

Reinhold E. Schmidt et al.\*, Hannover

Prof. Dr.  
Reinhold E. Schmidt

**Als therapeutische Maßnahme hat die Hemmung des Eintritts des HIV1-Virus in die Zielzelle wesentliche Vorteile gegenüber der Intervention in späteren Phasen des Lebenszyklus des Virus, wie z. B. reverse Transkription, Integration oder der Virion-Synthese. Kürzlich wurde ein Peptid entdeckt, das den Viruseintritt in die Zielzelle dadurch blockt, dass es die Insertion des Fusionspeptids in die Zielzellmembran verhindert. Daher wird es als ein natürlicher „Verankerungs“-Inhibitor bezeichnet.**

Das 20 Aminosäuren umfassende Peptid (Virus-inhibitorisches Peptid; VIRIP = VIR-576) konnte durch Screenen einer komplexen Plasma-abgeleiteten Peptid-Bibliothek identifiziert werden. Es ist ein Teil der Carboxy-terminalen Region des alpha-1-Antitrypsins, welches natürlicherweise die HIV-Infektion blockiert. VIRIP bindet spezifisch an das Fusionspeptid gp41 von HIV-1 und blockt den Viruseintritt in die Zielzelle dadurch, dass es die Insertion des Fusionspeptids in die Zielzellmembran verhindert. Daher bezeichnen wir es als einen natürlichen „Verankerungs“-Inhibitor. In der jetzt vorliegenden Studie wurde eine

10 Tages-Monotherapie mit einem optimierten VIRIP-Derivat, nämlich VIR-576 in einer Phase I/II-Studie bei HIV-infizierten Probanden eingesetzt. Es handelte sich dabei um Therapie-naive HIV-infizierte Individuen mit einer Viruslast von über 10.000 Kopien/ml.

Dabei wurden insgesamt drei Dosen in einer 24-Stunden-Dauerinfusion verabreicht, nämlich 0,5, 1 und 5 g/Tag. In der höchsten Dosis, nämlich mit 5 g VIR-576/Tag wurde eine mittlere Plasmaviruslastreduktion von 1,23 log Kopien/ml erreicht. Dabei konnten keinerlei schwere Nebenwirkungen beobachtet werden.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Konzept Fusionspeptide zu blockieren, zu einer Unterdrückung der Virusreplikation in Patienten führen kann. Damit eröffnet sich eine Perspektive für eine neue Klasse von Medikamenten für die HIV-Erkrankung. Es bietet sich jedoch auch an, gegen andere Viren Verankerungsinhibitoren zu entwickeln, die Viruspartikel daran hindern, an die Wirtszelle anzudocken und diese zu infizieren.

\* Yu-Han The, Matthias Stoll, Jochen Hirsch, Dirk Meyer-Olson, Jan Münch, Ludger Ständker, Frank Kirchhoff und Wolf-Georg Forssmann

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Reinhold E. Schmidt  
Klinik für Immunologie und Rheumatologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
immunologie@mh-hannover.de

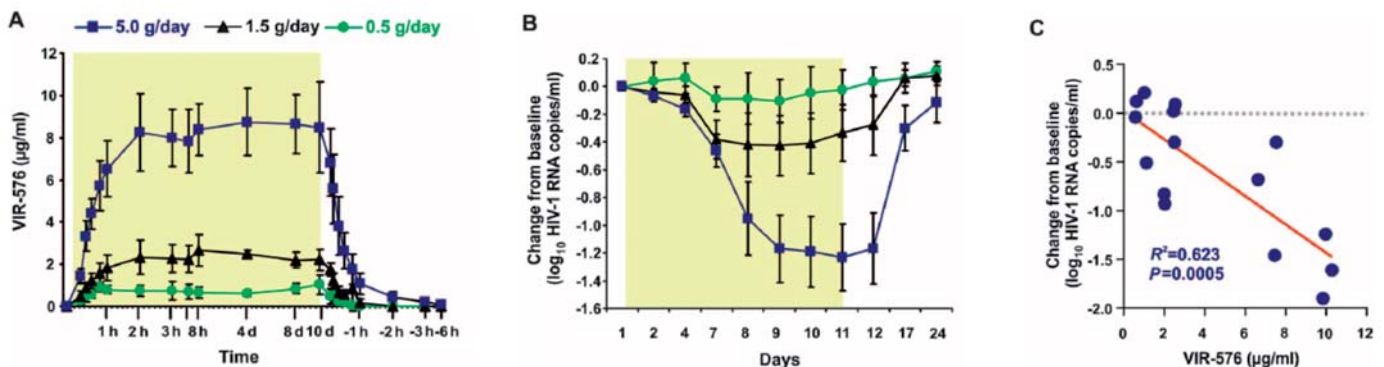


Abb. 1: Antiviral activity of VIR-576 in HIV-1-infected individuals (I).

A: Quantities of VIR-576 in the plasma of patients

B: Mean changes in log<sub>10</sub> plasma viral load

C: Antiviral activity of VIR-576 in HIV-1-infected individuals (III). Correlation between the set point levels of VIR-576 and the mean reduction in log<sub>10</sub> viral load

## INTERNATIONALE VERANSTALTUNGEN

17.–20. Juli 2011, Rom, Italien

**16<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention**

[www.ias2011.org](http://www.ias2011.org)

12.–15. Okt. 2011, Belgrad, Serbien

**European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection (ECCAT)**

[www.EACS-conference2011.com](http://www.EACS-conference2011.com)

oder

[www.europeanaidsclinicalociety.org](http://www.europeanaidsclinicalociety.org)

22.–27. Juli 2012

Washington D.C., USA

**XIX. Welt-AIDS-Konferenz**

[www.iasociety.org/](http://www.iasociety.org/)

# Beim Satellitensymposium „HIV-Therapie 2020 – worauf kommt es an?“ ging es um Langzeitherausforderungen als zentrales Thema

## HDL im Visier

**Dank der wirksamen antiretroviralen Therapien (HAART) können HIV-positive Menschen in der heutigen Zeit lange leben – wenn sie nicht an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall sterben. In den letzten Jahren ist die Erkenntnis gereift, dass HIV-Positive heutzutage vermehrt an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden. Dementsprechend rückt heute bei der Therapie von HIV-positiven Patienten das Problem kardiovaskulärer Erkrankungen immer mehr in den Fokus. In diesem Zusammenhang geht es natürlich vor allem um die Lipide im Blut. Bei der HIV-Therapie ist deshalb darauf zu achten, dass die eingesetzte Therapieform ein günstiges Lipidprofil hat.**

Im Gegensatz zur Situation vor 25 Jahren ist HIV mittlerweile wie eine chronische Krankheit zu behandeln. Das ist unbestreitbar das Verdienst der heute eingesetzten antiretroviralen Therapie. Beim Satellitensymposium „HIV-Therapie 2020 - worauf kommt es an“ wurde im Rahmen der 4. Münchner AIDS- und Hepatitis-Werkstatt diskutiert, was langfristig bei der antiretroviralen Therapie zu beachten ist.

Als Einstiegsvortrag zeigte PD Dr. med. Markus Bickel, Oberarzt in der Infektiologie und HIV-Center am Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main, ein zukünftiges Szenarium auf. In seinem Vortrag „Langzeittherapie: Was beschäftigt die HIV-Therapeuten in 2020?“ bezog er sich auf Daten einer Langzeitstudie, die an drei Zentren in Frankfurt erhoben wurden, darunter das Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität: Die Todesfälle mit kardiovaskulären Ursachen sind zwischen 1989 und 2003 rapide angestiegen von 1 % auf 10 % und bis 2008 wieder leicht auf 9 % zurückgegangen. Diese leichte Abnahme der kardiovaskulären Ereignisse ist möglicherweise eine Folge der vermehrten Wahrnehmung dieser Ursachen bei der Therapie. Behandelnde Ärzte haben in den letzten Jahren die Notwendigkeit erkannt, Lipidsenker einzusetzen sowie HIV-Therapeutika mit einem verminderten Risiko der Dyslipidämie. Was sich allerdings bei diesen Studien auch erwies: Die Unterscheidung zwischen unerwünschten Langzeitwirkungen der HIV-Therapeutika und Langzeitfolgen der chronischen HIV-Infektion sind letztlich sehr schwer ermittelbar. Dazu müssten randomisierte Studien HAART versus keine HAART durchgeführt werden, was selbstverständlich ethisch nicht vertretbar wäre. Was ist also möglich? Bickel kommt zum Schluss, dass die Langzeitbeobachtung einzelner Substanzen weitere Erkenntnisse bringt.

Das Symposium zeigte exemplarisch, dass Infektiologen zukünftig intensiver mit Internisten und vor allem Kardiologen zusammenarbeiten werden. Deshalb war auch ein Kardiologe eingeladen: Prof. Dr. Jörg Kreuzer, Leiter der Kardiologischen Abteilung am St.-Vincenz-Krankenhaus in Limburg, konkretisierte den Aspekt kardiovaskulärer Risiken bei HIV in seinem Vortrag „Einfluss der Lipide auf Atherogenese und kardiovaskuläres Risiko“. Bei untherapierten HIV-Patienten fällt das LDL-Cholesterin ab, was günstig ist, ebenfalls allerdings auch das HDL, was ungünstig ist, und die Triglyceride steigen an. Die meisten Medikamente, die bei der antiretroviralen Therapie eingesetzt werden, haben als Nebenwirkungen, dass sie das LDL und die Triglyceride erhöhen, also gerade diejenigen Lipide, die niedrig sein sollten, um das Risiko kardiovaskulärer Krankheiten nicht zu steigern. Manche Medikamente senken das HDL, was ebenfalls nicht wünschenswert ist.

Bei erhöhtem LDL besteht ein erhöhtes Risiko, innerhalb von fünf Jahren einen Myokardinfarkt oder eine Apoplexie, unter Umständen mit tödlicher Folge, zu erleiden. Bei einem LDL-Wert von beispielsweise 190 mg/dl ist das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung um das Vierfache höher als bei einem normalen LDL-Wert. In den letzten Jahren hat aber vor allem das HDL in Zusammenhang mit koronaren Herzerkrankungen das Interesse auf sich gezogen. Ein

niedriger HDL-Wert (< 35 mg/dl) birgt ein nicht zu unterschätzendes Risiko. Denn die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem HDL-Wert unter 35 mg/dl eine koronare Herzkrankheit eintritt, ist fast viermal so hoch wie bei einem HDL-Wert über dieser Schwelle. Das Ziel muss also sein, das HDL auf einen Wert zwischen 35 und 55 mg/dl zu bringen. Wie wesentlich das HDL im Zusammenhang kardiovaskulärer Krankheiten sein kann, zeigt ein Fallbeispiel:

Ein Patient, männlich, 62 Jahre alt, Raucher, fühlt sich gesund, seit zwei Jahren ist Diabetes bekannt, der diätetisch behandelt wird. Die Lipidwerte des Patienten sind folgende: LDL 150 mg/dl, HDL 31 mg/dl, Triglyceride (TG) 250 mg/dl. Wie entscheidend der HDL-Wert ist, ist ersichtlich, wenn man anhand dieser Daten die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung und eines Schlaganfalls innerhalb der nächsten zehn Jahre berechnet, etwa mittels einer gängigen Software, wie des UKPDS Risk Engine (UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study). Selbst wenn man bei der Berechnung den erhöhten Wert der Triglyceride beibehält (der LDL-Wert ist unbedenklich) und ausschließlich den deutlich zu niedrigen HDL-Wert verändert, beispielsweise auf 47 mg/dl erhöht, sinkt das Risiko kardiovaskulärer Krankheiten bereits beträchtlich (Tab. 1).

Dieses Beispiel zeigt, dass das HDL ein maßgeblicher Faktor im Zusammenhang mit kardiovaskulären Krankheiten ist. Bei der HIV-Langzeittherapie ist deshalb vor allem das HDL ins Visier zu nehmen, vor allem auch, wenn man bedenkt, dass Arteriosklerose eine chronische Inflammation ist, wie sie häufig bei HIV-positiven Patienten aufgrund der „Unruhe im Immunsystem“ auftritt, was auch Dr. Hans Heiken, Facharzt für Innere Medizin von der Gemeinschaftspraxis Geor-

FORTSETZUNG AUF SEITE 11

Tab. 1: Fallbeispiel: HDL und kardiovaskuläres Risiko, errechnet mittels des UKPDS Risk Engine.

HDL	Wahrscheinlichkeit koronarer Herzkrankheit innerhalb der nächsten 10 Jahre	Wahrscheinlichkeit koronarer Herzkrankheit mit tödlichem Ausgang innerhalb der nächsten 10 Jahre	Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls innerhalb der nächsten 10 Jahre	Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls mit tödlichem Ausgang innerhalb der nächsten 10 Jahre
31 mg/dl	45,9 %	27,8 %	15,6 %	2,9 %
47 mg/dl	18,2 %	11,1 %	9,9 %	1,8 %



Prof. Dr. Thomas Harrer

## Aktueller Status quo

# Präventive HIV-1-Impfung

Thomas Harrer, Erlangen

**Die HIV-1-Pandemie wird nur durch eine effektive HIV-1-Impfung unter Kontrolle gebracht werden können. Trotz intensiver Forschung ist es bislang noch nicht gelungen, eine wirksame Vakzine zu entwickeln.**

Analog zu erfolgreichen Impfstoffen wie zum Beispiel gegen Hepatitis B-Viren war zunächst versucht worden, HIV-1-spezifische Vakzine zu entwickeln, die neutralisierende Antikörper induzieren können. So wurden in vielen Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von Vakzinen getestet, welche gp120, gp160, Teile von gp160 und Peptide aus gp160 unterschiedlicher HIV-1-Varianten verwendeten. Diese Vakzine konnten zwar Antikörper stimulieren, die aber nur schlecht Viren aus Patienten neutralisieren konnten [Mascola 1996]. In zwei großen Phase III-Studien (AIDS Vax Trials) an gesunden Freiwilligen wurden zwei aus gp120 bestehende Vakzine getestet, die jedoch die Rate an Neuinfektionen nicht vermindern konnten. Infizierte Patienten bilden zwar neutralisierende Antikörper, doch sind diese meist gegen variable Sequenzabschnitte gerichtet, so dass Viren schnell mit Fluchtmutationen reagieren können. Nur einige wenige Patienten können Antikörper gegen konservierte Strukturen in gp120 und gp41 bilden, welche viele Virusvarianten neutralisieren können.

### Innovativ: Passive genetische Immunisierung

Ein ganz neuer Ansatz ist die passive genetische Immunisierung durch den Transfer von Genen von hochaktiven neutralisierenden Antikörpern und Antikörper-ähnlichen Molekülen. In Rhesusaffen konnte durch den Transfer von modifizierten Antikörpergenen in Muskelzellen mit Hilfe eines AAV-Vektors (AAV: Adeno-assoziiertes Virus) eine Produktion von SIV-ENV-spezifischen neutralisierenden Antikörper-Konstrukten induziert werden, welche einen Schutz der Affen gegen eine intravenöse Infektion durch SIV ermöglichte [Johnson PR 2009]. Diese spannende Entwicklung stimulierte nun eine weltweite Suche nach den wenigen HIV-1-infizierten Menschen, welche einzigartige, hochpotente HIV-1-neutralisierende

Antikörper aufweisen, die eine effektive genetische Immunisierung gegen HIV-1 bewirken könnten.

Die Schwierigkeiten bei der Induktion neutralisierender Antikörper haben das Interesse auf Impfstoffe verlagert, die eine Induktion HIV-1-spezifischer T-Zellen bewirken sollen. Zytotoxische T-Zellen (CTL) spielen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der HIV-1-Infektion [Koup 1994, Harrer 1996]. CTL können jedoch nur bereits infizierte Zellen erkennen, so dass sie im Gegensatz zu neutralisierenden Antikörpern keine sterilisierende Immunität bewirken. Angesichts der Beobachtung, dass in HIV-1-exponierten, nicht infizierten Menschen HIV-1-spezifische CTL nachweisbar waren [Herr 1998, Rowland-Jones 1998], besteht 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 Affen-SIV-Modell die Möglichkeit, dass die HIV-1-Virämie reduziert und der Verlauf der Infektion günstig beeinflusst wird [Letvin 2006].

HIV-1 kann sich durch Mutationen in T-Zell-Epitopen bzw. in Proteasomen-schnittstellen der Erkennung durch CTL entziehen [Maurer 2008]. Zumindest in konservierten Proteinen wie in Gag oder Protease ist ein wesentlicher Teil der Polymorphismen durch CTL selektioniert worden [Mueller 2007]. Für die Effektivität einer Vakzine ist es daher entscheidend, dass für die jeweiligen HLA-Allele genügend hoch konservierte CTL-Epitope im Impfstoff enthalten sind.

Zur Induktion von CTL werden Vakzinierungstechniken benötigt, die in der Lage sind, HLA-Klasse-I-Moleküle mit viralen Peptiden zu beladen, die dann auf der Oberfläche von dendritischen Zellen, den CTL präsentiert werden. Attenuierte Lebendvak-

zine, die gegen andere Infektionserreger wie Masern erfolgreich waren, sind bei der HIV-1-Infektion aus Sicherheitsgründen nicht akzeptabel. DNA-Vakzine sind alleine nicht sehr immunogen, können aber in einer Prime-Boost-Strategie die Immunogenität von nachfolgenden Vakzinierungen mit viralen Vektoren deutlich steigern.

Rekombinante Vektoren ermöglichen die Induktion von CTL ohne große Sicherheitsprobleme. Derzeit werden verschiedene Vektoren klinisch getestet: Adenovirus-Vektoren, Canary-Pox-Viren (Kanarienvogel-Pockenviren), MVA (modifiziertes Vaccinia Virus Ankara), NYVAC, Adenovirus-assoziiertes Virus und Fowlpox-Vektoren.

### Erfolgreiche Versuche. Studienabbrüche wegen fehlender Wirksamkeit

Großes Aufsehen erregte Ende 2007 der Abbruch zweier plazebokontrollierter Phase-II-Studien, nämlich von HVTN 502, auch als STEP-Studie bekannt [Buchbinder 2008], und HVTN 503, auch Phambili-Studie genannt ([www.stepstudies.com](http://www.stepstudies.com)). In beiden Studien wurde ein Gemisch von drei rekombinanten, nicht-replikativen Adenoviren Typ 5 der Firma Merck ((MRKAd5 V520) verwendet, welche die drei HIV-1 Proteine Gag, Pol und Nef exprimieren. Der Impfstoff war immunogen und konnte HIV-1-spezifische CD8-T-Zellen und CD4-T-Zellen induzieren [McElrath 2008]. Dennoch wurde die Studie im September 2007 abgebrochen, da sich kein Hinweis für eine Wirksamkeit der Vakzine fand. Es zeigte sich bei den Patienten mit deutlichen präexistierenden Antikörpern gegen den Adenovirus 5-Vektor sogar ein Trend für eine höhere Infektionsrate im Verumarm. Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass zumindest bei einer starken Immunantwort gegen Adenovirus 5 diese Vakzine eine HIV-1-Infektion sogar begünstigen könnte, wurde auch die Phambili-Studie abgebrochen.

### Ungeklärt: Rolle der Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität

Im Gegensatz zu STEP zeigte die RV144 Studie [Rerks-Ngarm 2009] einen moderaten

protektiven Effekt durch einen Kombinationsimpfstoff mit einer signifikanten Reduktion neuer HIV-1 Infektionen um ca. 31 %. In dieser Studie erhielten 16.000 thailändische Probanden innerhalb von sechs Monaten vier Impfungen mit einem rekombinanten Canarypox-Vektor der Firma Sanofi-Pasteur (ALVAC-HIV vCP1521), der die Proteine Gag und Protease vom HIV-1 Subtyp B und das Hüllprotein vom HIV-1 Subtyp E exprimiert. Anschließend wurden zwei Boosterimpfungen mit den AIDSVAX B/E gp120 Glykoproteinen verabreicht. Unter den 8.198 Probanden im Placeboarm traten innerhalb der dreijährigen Beobachtungsphase 74 neue HIV-1 Infektionen auf, wohingegen nur 51 neue HIV-1 Infektionen bei den 8.197 geimpften Patienten beobachtet wurden. Derzeit ist der Mechanismus des protektiven Effekts dieser Impfung noch ungeklärt. Diskutiert wird eine Rolle der Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC).

#### In Arbeit:

#### Neue Präventions-Möglichkeiten

Die einzige derzeit noch laufende Wirksamkeitsstudie zu einer präventiven HIV-1-Vakzine, die HVTN 505 Studie, hat 2009 mit der Rekrutierung begonnen. In dieser Studie wird ein sogenanntes Prime Boost-Verfahren getestet. Dabei wird zunächst dreimal mit einer DNA-Vakzine geimpft, anschließend mit einem rekombinanten Adenovirus 5-Vektor (rAd5), der zusätzlich zu den Gag-, Pol- und Nef-Proteinen auch das Envelope-Protein exprimiert.

Eine weitere Möglichkeit zur Entwicklung effektiverer HIV-1-Vakzine ist die Testung von Impfstoffen in HIV-1-infizierten Menschen unter einer ART mit anschließender Unterbrechung der ART [Harrer 2005]. Die Fähigkeit zur Kontrolle einer HIV-1-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  
Medizinische Klinik 3  
mit Institut für Klinische Immunologie  
Universitätsklinik Erlangen  
Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen  
Thomas.Harrer@uk-erlangen.de

#### FORTSETZUNG VON SEITE 9 HDL im Visier

genstraße, Hannover, einer infektiologischen Schwerpunktpraxis für Niedersachsen, in seinem Vortrag „Unruhe im Immunsystem – HSR (Hyposensitivity Reaction) und Immunaktivierung“ auf dem Symposium dargelegt hat.

Aus diesem Szenarium zeigt sich deutlich, wie wichtig das Lipidprofil eines Medikaments in der HIV-Therapie ist. Insofern ist ein entscheidender Vorteil des in Langzeitstudien sehr gut dokumentierten Viramune® von Boehringer-Ingelheim mit dem Wirkstoff Nevirapin, dass sich dieses Medikament sehr günstig gerade auf den HDL-Wert auswirkt.

Eine weitere gute Nachricht auf dem Symposium war das Ergebnis neuester Studien, beruhend auf Daten von über 12.000 Patienten, wie Hans Heiken in seinem Vortrag ebenfalls mitteilen konnte, dass bei vortherapierten HIV-Patienten eine Umstellung auf Viramune® bei supprimierter Viruslast (< 50 Kopien/ml), unabhängig von der CD4-

Zellzahl möglich ist. Das Risiko für eine Überempfindlichkeitsreaktion (HSR) und/oder Hepatotoxizität ist bei diesen Patienten nicht erhöht.

Die Ergebnisse des Symposiums haben bestätigt, was sich in den letzten beiden Jahren als Erkenntnis bereits abgezeichnet hat, dass Viramune®, das seit 1998 auf dem Markt ist, keineswegs zum „alten Eisen“ gehört, sondern sich gerade für die Langzeittherapie bewährt hat. Wie Chairman Prof. Dr. Jürgen Rockstroh vom Universitätsklinikum Bonn bemerkte, kann man bei Viramune® aufgrund der langen Erfahrung mit dem Medikament zuverlässige Aussagen über die langfristige Wirkungsweise machen. Erkenntnisse also, die bei neueren Medikamenten naturgemäß überhaupt nicht möglich sind. Das ist ein entscheidender Vorteil.

Eckhard Weber, Berlin

#### Quelle:

Satellitensymposium „HIV-Therapie 2020 - worauf kommt es an?“ im Rahmen der 4. Münchner AIDS- und Hepatitis-Werkstatt, am 18. März 2011 in München, Veranstalter: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG

## Studie: Kultursensible Altenpflege für über 45-Jährige?

(ch/hs) Die Universität Bremen will durch eine Studie Erkenntnisse für den Aufbau einer kultursensiblen Altenpflege für gleichgeschlechtlich liebende Frauen und Männer gewinnen.

„Die Achtung der Menschenwürde und die Freiheit von Diskriminierung – zentrale Aussagen des Grundgesetzes – erwarten Lesben, Schwule, TransidentInnen und HIV-Infizierte auch für ihr Leben im Alter.“ Dieser Satz steht in den ersten Zeilen der Frankfurter Resolution „In Würde alt werden“ vom Juli 2009. Besonders die heute über 65-Jährigen unter den gleichgeschlechtlich Liebenden aber hätten Zeiten massiver gesellschaftlicher Diskriminierung erlebt und seien daher in der Öffentlichkeit wie auch in der Altenhilfe kaum sichtbar, heißt es dort weiter.

Mehr erfahren über den Alltag von älteren gleichgeschlechtlich liebenden hilfs- und pflegebedürftigen Menschen wollen nun Heiko Gerlach, Markus Schupp und Dr. Gabi Stummer. In einer bundesweiten Studie sollen hilfs- und pflegebedürftige Lesben, Schwule, Bisexuelle und Trans-Menschen über 45 Jahre zu ihrer Lebenssituation befragt werden. Ziel ist es, Erkenntnisse für die Aus-, Fort- und Weiterbildung von Mit-

arbeiterinnen und Mitarbeitern in einer kultursensiblen Altenpflege zu gewinnen.

Die jeweils etwa 90 Minuten langen Gespräche finden in einer von den Interviewpartnern selbst gewählten Umgebung statt, alle Angaben werden anonymisiert. Wissenschaftlich begleitet wird das Projekt von Prof. Dr. Ingrid Darmann-Finck vom Institut für Public Health und Pflegeforschung der Universität Bremen. Kooperationspartner ist das Schwule Netzwerk NRW e. V.

Nähere Auskunft über die Studie und zu den Interviews geben ein Flyer und ein Informationsblatt der Forschungsgruppe, die auch gerne Fragen beantwortet.

#### KONTAKT

E-Mail-Adresse der Studie:  
info-studie@freenet.de  
Heiko Gerlach  
Falkenried 97, 20251 Hamburg  
Telefon: 040 / 56 06 07 46  
info@heiko-gerlach.de

Markus Schupp  
Paul-Schallück-Str. 9, 50939 Köln  
Telefon: 0221 / 22 20 81 75  
markusschupp@t-online.de

Quelle: www.aidshilfe.de



Dr. Martin Vogel

## Malignome bei HIV

# Chemotherapie und ART-Interaktionen

Martin Vogel, Bonn

Seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) ist es zu einem dramatischen Rückgang HIV- und AIDS-assoziiierter Mortalität gekommen. Allerdings steigt bei HIV-infizierten Patienten aufgrund der deutlich verlängerten Lebenserwartung zunehmend die Inzidenz nicht-AIDS assoziierte Malignome. Zwar lässt sich durch den Einsatz einer effektiven HAART das Malignomrisiko senken, dennoch zeigt sich für einige Tumorentitäten trotz effektiver HAART und weitestgehend rekonstituierten CD4-Zellzahlen ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Malignomrisiko [Guiguet et al. 2009, Vogel et al. 2011].

### Interaktionen HAART und Chemotherapie

Aufgrund der Verstoffwechslung über das Cytochrom P450 System sind Arzneimittel-Interaktionen zwischen Proteasehemmern (PI), Nicht-Nukleosidalen Reverse Transkriptasehemmern (NNRTI) und anti-neoplastischen Medikamenten, welche ebenfalls über das Cytochrom 450 System verstoffwechselt werden, zu erwarten (Tab. 1). Dabei ist die Datenlage bis auf Docetaxel gering, so

dass für die meisten Substanzen lediglich eine Evidenz Grad III (Expertenmeinung) erreicht wird. Docetaxel sollte nach Möglichkeit nicht zusammen mit einem Proteasehemmer-haltigen Regime verabreicht werden oder aber ggfs. auf ein anderes Taxan ausgewichen werden. Dennoch sollte auch bei niedriger Evidenz vor Gabe einer neuen anti-neoplastischen Therapie unter HAART vorab überlegt werden, ob potenzielle Arzneimittelinteraktionen z. B. durch eine alter-

native HAART vermieden werden können. Bei der Anwendung myelotoxischer Substanzen sollte Zidovudin als Bestandteil der HAART aufgrund der zu erwartenden additiven Toxizität vermieden werden. Bei Einsatz nephrotoxischer Substanzen sollte die gleichzeitige Gabe von Tenofovir vermieden werden, da hier ein erhöhtes Risiko einer Nierenschädigung zu erwarten ist. Bei Einsatz neurotoxischer Substanzen sollte Stavudin aufgrund der Gefahr der additiven Toxizität nicht gegeben werden.

### Fazit

Die aktuelle Datenlage zu Interaktionen zwischen HAART und anti-neoplastischen Medikamenten ist bislang unzureichend. Dennoch zeigen Fallberichte und Kohorten zum Teil klinisch relevante Interaktionen auf, die bei der Therapieplanung berücksichtigt werden sollten. Bis weitere Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zur Verfügung stehen, empfiehlt es sich im Einzelfall den Einsatz einer alternative HAART ohne Interaktionspotenzial zu überprüfen.

Literatur beim Verfasser:

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Martin Vogel  
Onkologische Ambulanz  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Universitätsklinikum Bonn  
Wilhelmstrasse 35-37  
53111 Bonn  
martin.vogel@ukb.uni-bonn.de

### BUCHTIPP

Plettenberg, Andreas  
**Antiretrovirale Therapie  
und ergänzendes Management  
bei HIV und AIDS**

Andreas Plettenberg und Albrecht Stoehr  
1. Auflage  
Bremen: UNI-MED, 2011  
ISBN 978-3-8374-2129-3

Tab. 1: Anti-neoplastische Medikamente mit möglichen Interaktionen über das Cytochrom p450 System. [Mounier et al. 2009, ifi-Interaktions-Hotline 2009, HIV-druginteraction, 2011].

Anti-Krebs Medikament	Cytochrom P450 Isoform	Erwartete Interaktion unter Einnahme von NNRTI	Erwartete Interaktion unter Einnahme von PI	Evidenz-Level (I – III)
<b>Alkylantien</b>				
Cyclophosphamid	3A4, 2B6, 2D6	↑	↑	III
Ifosfamid	3A4	↑	↓	III
<b>Anthrazykline</b>				
Doxorubicin	3A4	–	–	III
Mitoxantron	3A4	–	↓	III
<b>Topoisomerase-Hemmer</b>				
Irinotecan	3A4	↓	↑	III
Topotecan	3A4	↑	–	III
Etoposid	3A4	↓	↑	III
<b>Taxane</b>				
Docetaxel	3A4	↓	↑↑	II
Paclitaxel	3A4, 2C8	–	↑ (Darunavir)	III
<b>Alkaloide</b>				
Vincristin	3A4	↓	↑	III
<b>Tyrosinkinasehemmer</b>				
Imatinib	3A4	↓	↑	III
Erlotinib	3A4, IA2	↓	↑	III
<b>Proteosom-Inhibitoren</b>				
Bortezomib	3A4	↓	↑	III





Dr. Jan Thoden

## Anstieg der Inzidenz und Mortalität Nicht-AIDS-definierende Malignome 2011

Dr. Jan Thoden, Freiburg

**Unter „Nicht-AIDS-definierenden Malignomen“ (NADMs) versteht man das breite Spektrum der Malignome, die von der CDC nicht als „AIDS-definierend“ definiert werden, d. h. alle Tumoren außer Kaposi-Sarkomen, high-grade B-Zell NHLs und Zervix-Karzinomen. Diese Unterscheidung ist historisch begründet und nicht immer nachvollziehbar – so ist das Zervix-Karzinom AIDS-definierend, das Anal-Karzinom nicht AIDS-definierend. Sinnvoller erscheint insbesondere im Zusammenhang mit Immunschwäche die ätiologische Unterscheidung in infektassoziierte und nicht infektassoziierte Tumoren.**

Verschiedene internationale Studien haben in den letzten Jahren eine Veränderung im Spektrum der Malignome bei HIV-Infizierten sowie einen Anstieg der Inzidenz von NADMs berichtet [Cooley 2003; Cheung 2005; Grulich 2007; Engels 2008; Patel 2008; Pantanowitz 2009; Lanoy 2011]. Der Anstieg der Inzidenz der Tumorerkrankungen führt zu einer steigenden Malignom-Mortalität der HIV-Patienten [Bonnet 2009; Pantanowitz 2009; Zucchetto 2010].

Auch in Ländern Afrikas und Südamerikas, in denen der Zugang zur ART limitiert ist, wird ein Anstieg der NADMs verzeichnet [Fink 2010; Sasco, Jaquet 2010].

Bedenkt man, dass auch in der Allgemeinbevölkerung das Risiko für Malignome nach dem 50. Lebensjahr deutlich ansteigt [Krebsregister Saarland 2009], und Daten zu Inzidenzen der NADMs ein etwa 2 bis 3-faches Erkrankungsrisiko im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung nahelegt [Frisch, Biggar 2005], dann lässt sich erahnen, dass insbesondere die häufigen Tumoren und NADMs (v.a. das Bronchialkarzinom) auch bei HIV-Infizierten eine zunehmend wichtige Rolle spielen werden. Die Überlebenszeit bezüglich der HIV-Infektion steigt, die Mehrzahl der Infizierten in Deutschland ist jünger als 50 Jahre [RKI 2010].

Zu den NADMs, deren Inzidenz bei HIV-Infizierten deutlich erhöht ist, gehören übereinstimmend in verschiedenen Studien Anal-Karzinome, Leber-Karzinome, Hodgkin-Lymphome sowie Hautmalignome (nicht-melanomatös, darunter auch an Penis und Vagina) [Grulich 2007; Pantanowitz 2009; Simard 2010]. Das Outcome von HIV-Patienten mit NADMs ist schlechter, verglichen mit HIV-negativen Tumorpatienten [Biggar 2005].

In der Meta-Analyse von Grulich et al. konnte eine interessante Parallele im Risiko für das Auftreten verschiedener Malignome (sowohl NADMs als auch AIDS-definierende) bei HIV-Patienten und medikamentös immunsupprimierten Patienten (nach Organtransplantationen) zeigen, was die Bedeutung der Immundefizienz – ob erworben oder idiopathisch induziert – impliziert, wahrscheinlich durch die gestörten Funktion des Immunsystems, maligne Zellen zu erkennen und zu zerstören [Dunn 2002; Grulich 2007]. In beiden Patienten-Gruppen dominierten passend hierzu Erreger-assoziierte Malignome (u.a. Kaposi, Anal und Hodgkin). Eine Untersuchung bei Patienten mit primärer Immundefizienz und CVID zeigte ebenfalls eine erhöhte Tumorzinzidenz bei anderem Erkrankungsspektrum (insbesondere wenige solide Tumoren). Die Autoren schlussfolgern, dass dies an der erhaltenen T-Zellfunktion bei diesen Erkrankungen im Vergleich zu HIV-Infizierten liegt [Vajdic 2010].



### Ursachen und Einflussfaktoren

Die Ätiologie der NADMs ist multifaktoriell. Verschiedene Einflüsse von Rauchgewohnheiten, positiver Familienanamnese über Koinfektionen (insbesondere Hepatitis B und C, aber wahrscheinlich auch mit oncoregenen Viren) sind von Bedeutung, aber auch Life-Style Faktoren (z. B. sexuelle Praktiken), geographische Faktoren (Hauttumoren in der Sonne) oder das Alter [Engels 2006].

Der Einfluss von Immundefizienz und ART auf das Auftreten NADM wird unterschiedlich diskutiert. Die D:A:D Studie in Europa konnte zeigen, dass die schwere Immundefizienz ein unabhängiger Risikofaktor für Tod durch NADMs ist. Auch die Langzeit-ART (und das Überleben) stellt einen Risikofaktor zum Versterben durch NADMs dar [Monforte 2008].

Die SMART-Studie konnte keinen Unterschied bezüglich Auftreten von NADMs bei Patienten mit Therapiepausen, verglichen mit Patienten unter kontinuierlicher HAART finden [Silverberg 2007].

### Unpräzise Screening-Empfehlungen

Aktuell existieren keine guten Leitlinien, unter welchen Bedingungen und wie oft HIV-Infizierte ein Tumor-Screening erhalten sollten. Für das Zervix- und das Analkarzinom existieren verschiedene Vorschläge [Kreuter 2003; Phillips 2009], eine deutsche Leitlinie zum Anal-Karzinom soll 2011 verabschiedet werden. Oft sind Screening-Empfehlungen (z. B. der EACS) ungenau und stark an den Empfehlungen von Nicht-HIV-Patienten orientiert.

Die Behandlung der Malignome sollte sich heute weitgehend an der der HIV-negativen Patienten orientieren und einen kurativen Ansatz haben.

*Literatur beim Verfasser*

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Jan Thoden  
Abt. Rheumatologie und klinische Immunologie  
HIV-Zentrum des CCI  
Medizinisches Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetterstraße 55, 79106 Freiburg  
Jan.Thoden@uniklinik-freiburg.de





Dr. Jennifer Neubert

Priv.-Doz. Dr.  
Hans-Jürgen Laws

## Die therapeutischen Möglichkeiten sind limitiert Pädiatrische Fälle – Welche neuen Herausforderungen gibt es?

Jennifer Neubert und Hans-Jürgen Laws, Düsseldorf

**Trotz der Verfügbarkeit einer effektiven Transmissionsprophylaxe kommt es weiterhin zu Übertragungen des HI-Virus von der Mutter auf das Kind, insbesondere dann, wenn der HIV-Status der Mutter in der Schwangerschaft nicht erhoben wird. Für 2008 meldete das RKI 21 neue vertikal infizierte Kinder. Die Dunkelziffer für Neuinfektionen im Kindesalter ist vermutlich deutlich höher. Laut aktuellen Mutterschaftsrichtlinien, die am 19. November 2009 in Kraft getreten sind, soll jeder Schwangeren zu einem möglichst frühen Zeitpunkt nach sorgfältiger Beratung ein HIV-Test angeboten werden. Es bleibt abzuwarten, ob die Änderung der Mutterschaftsrichtlinien die Testungsrate für HIV verändert.**

In den westlichen Industrienationen konnte durch die Einführung der antiretroviralen Therapie die Prognose der HIV-1 infizierten Kinder deutlich verbessert werden. Mit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie sank sowohl die Morbidität als auch die Mortalität HIV-infizierter Kinder. In Deutschland haben sich rund 60 KinderärztInnen auf die komplexe Betreuung und Behandlung HIV-infizierter Kinder spezialisiert und in der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) zusammengeschlossen ([www.Kinderaids.de](http://www.Kinderaids.de)).

Die Therapie HIV-infizierter Kinder unterscheidet sich grundlegend von der Therapie bei Erwachsenen. Neben Unterschieden bei der Indikationsstellung (Tab. 1) ist die Therapie im Kindesalter in vieler Hinsicht schwieriger. Aufgrund der fehlenden Zulassung und der fehlenden Erfahrung mit vielen neuen Medikamenten hinkt der Fortschritt in der Therapie von Kindern dem der Behandlung HIV-infizierter Erwachsener oft hinterher. Für Kinder gibt es im Vergleich zu Erwachsenen ein nur sehr begrenztes Spektrum an Substanzen (Tab. 2). Kombinationspräparate stehen so gut wie nicht zur Verfügung. Kindgerechte Formulierungen (Säfte) müssen oft kühl gelagert werden und haben oft einen sehr schlechten Geschmack. Aufgrund der Gewichts- und Längenzunahme der Kinder sind Dosisanpassungen oft innerhalb von Monaten notwendig. Ebenfalls werden Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralen Therapie (ART) im Kindesalter zunehmend beobachtet (Störungen des Lipidstoffwechsels, Lipodystrophie, Störungen des Knochenstoffwechsels).

Über die medizinische Therapie hinaus haben HIV-infizierte Kinder viele psycho-

soziale Probleme. Den kleinen Patienten wird oft verschwiegen, dass sie HIV-positiv sind. Die Aufklärung der betroffenen Kinder stellt ein grundlegendes Problem dar und erfordert ein dem Alter angepasstes Vorgehen. Die lebenslange tägliche Einnahme einer Vielzahl von Tabletten ist eine große Belastung für die gesamte Familie.

Inzwischen haben viele der perinatal HIV-infizierten Kinder in Deutschland das Erwachsenenalter erreicht. Diese Erwachsenen blicken auf eine lange Krankheitsgeschichte zurück, wurden meist schon über

Jahre therapiert und ein Teil dieser Patienten ist multiresistent gegenüber antiretroviralen Substanzen. Der Übergang in die Erwachsenenmedizin fällt vielen Patienten schwer. Um den Übergang zu verbessern, müssen bessere Modelle entwickelt werden.

### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. Hans-Jürgen Laws  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und  
Klinische Immunologie  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
[Laws@med.uni-duesseldorf.de](mailto:Laws@med.uni-duesseldorf.de)

Tab. 1: Klinische, virologische und immunologische Parameter für den Beginn einer antiretroviralen Therapie bei Kindern (PENTA Guidelines 2009).

	Klinik	Viruslast	CD4 Zahl
< 1 Jahr	Alle Stadien (CDC Klassifikation)	Alle unabhängig von der Viruslast	Alle unabhängig von der CD 4 Zahl
1->3 Jahre	B und C	> 100,000 Copies/ml	< 25% oder <1000/µl
3-<5 Jahre	B und C	> 100,000 Copies/ml	<20% oder < 500/µl
> 5 Jahre	B und C	> 100,000 Copies/ml	< 350 /µl

Tab. 2: Antiretrovirale Medikamente im Kindesalter (Zulassungssituation).

Zugelassene Medikamente im Kindesalter	Medikamente mit eingeschränkter Zulassung	Medikamente ohne Zulassung im Kindesalter
Zidovudin (AZT)	Efavirenz ab 3 Jahre	Tenofovir
Lamivudin (3TC)	Nelfinavir ab 3 Jahre	Saquinavir
Abacavir (ABC)	Fosamprenavir ab 6 Jahre	Raltegravir
Stavudin (d4T)	Indinavir ab 4 Jahre	Maraviroc
Didanosin (ddl)	Lopinavir/r ab 2 Jahre	Etravirine
Emtricitabin (FTC)	Tipranavir ab 2 Jahre	
Nevirapin	Darunavir ab 6 Jahre	
	Enfuvirtid ab 6 Jahre	
	Atazanavir ab 6 Jahre	



Prof. Dr. Ingo Husstedt

## Neue, hocheffektive Behandlungsmöglichkeit mit Capsaicin-Pflaster

# Moderne Schmerztherapie der HIV-assoziierten Polyneuropathie

Ingo W. Husstedt, Münster, Gabriele Arendt, Düsseldorf

**Seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) 1996 ist die Inzidenz HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen und opportunistischer Infektionen des ZNS wesentlich zurückgegangen. Die Inzidenz und Prävalenz HIV-assoziiierter Polyneuropathien (HIV-PNP) ist jedoch gestiegen. Damit ist die HIV-PNP die häufigste neurologische Manifestation der HIV-Infektion überhaupt.**

Weltweit gesehen ist die HIV-Infektion neben Diabetes mellitus und Lepra mit die häufigste Ursache einer Polyneuropathie (PNP) überhaupt. Die Wahrscheinlichkeit, eine Polyneuropathie zu entwickeln, ist durch die verlängerte Überlebenszeit unter HAART, den Einsatz neurotoxischer Retrovirostatika und deren längere Anwendungsdauer gestiegen. Oft bestehen komplexe Interaktionen zwischen diesen Risikofaktoren. Veränderungen der Funktion peripherer Nerven finden sich bereits bei 20 % der Patienten in Frühstadien der HIV-Infektion, ohne dass nach klinischen Kriterien eine PNP vorliegt.

### Symptome

Die häufigsten HIV-Polyneuropathien stellen die distal-symmetrische (HIV-DSP) und die toxische Form (HIV-TOX) dar. Bei beiden handelt es sich um typische längenabhängige PNP mit einem strumpf- und später handschuhförmigen Ausbreitungsmuster. Die Initialsymptome sind meist Dysästhesien in den Zehen, die langsam zu den Knöcheln aufsteigen und häufig einen schmerzhaft brennenden Charakter haben. Im Verlauf berichten Patienten über sensible Negativsymptome, wie Hypästhesien oder Hypalgesien. Erloschene Achillessehnenreflexe (ASR) finden sich als Frühsymptom in vielen Fällen. Sind die ASR sehr lebhaft, sollte an eine parallel bestehende Myelopathie gedacht werden. Neurophysiologisch findet sich ein sensibles axonales Läsionsmuster mit Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit und der Amplitude des Nervenaktionspotentials. Etwa ein Fünftel der Patienten mit den klinischen Symptomen einer PNP weist normale neurographische Befunde auf, was sich durch den isolierten Befall der kleinkalibrigen Nervenfasern, die die Nozi- und Thermozeption vermitteln, erklärt, die mit normalen neurophysiologischen Methoden nicht zu evaluieren sind.

### Behandlung – Im Vordergrund steht die symptomatische Therapie der Schmerzen

Eine sichere kausale Therapie existiert für die HIV-DSP nicht. Eine prospektive Arbeit über acht Monate konnte eine Besserung über der quantitativen sensorischen Testung unter HAART zeigen. Bei HIV-TOX ist die Fortsetzung oder Umstellung der HAART indiziert, neurotoxische Präparate sollten abgesetzt werden. Die Remission kann vier Wochen bis ca. sechs Monate andauern. Im Vordergrund der Behandlung steht die symptomatische Therapie der Schmerzen. In der Klinik gebräuchlich ist der Einsatz von Gabapentin, Pregabalin und Duloxetin.

### Neue Therapieoption für die lokale Behandlung

Für die lokale Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nicht an Diabetes mellitus leiden, steht jetzt als neue Therapieoption das kutane QUTENZA™-Schmerz-Pflaster sowohl zur Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Substanzen zur Verfügung. Das Pflaster als Analgetikum führt zu einer reversiblen Defunktionalisierung der epidermalen Nervenfasern. Diese Defunktionalisierung ist abhängig von der Capsaicindosis und der Dauer der Anwendung, sie erfolgt nur im behandelten Areal.

QUTENZA™ zeigt bei postzosterischer Neuralgie (PZN) einen raschen Wirkeintritt nach zwei Tagen, nach acht Tagen ist es signifikant besser als die Kontrolle. Bei HIV-assoziiierter Neuropathie war die Schmerzlinderung nach 14 Tagen signifikant. Eine einmalige Applikation von QUTENZA™ von maximal einer Stunde bewirkt eine

#### Anwendungshinweise zur Behandlung schmerzhafter HIV-assoziiierter Neuropathie mit dem hochdosierten Capsaicin-Pflaster QUTENZA™

Die gesamte Behandlung dauert ca. drei Stunden.

- |                      |  |
|----------------------|--|
| Voraussetzung:       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosestellung peripherer neuropathischer Schmerz</li> <li>• saubere, trockene und unversehrte Haut</li> <li>• die Haut darf nicht gepeelt oder rasiert sein</li> </ul>   |
| Vorbehandlung:       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ermittlung und Markierung der schmerzhaftesten Hautareale</li> <li>• Applikation eines topischen Lokalanästhetikums (z. B. 4 %iges Lidocain-Gel für 60 Minuten (Lidocain-Pflaster eignet sich nicht) auf den markierten Arealen</li> <li>• Pflaster für vorgesehene Areale passend zuschneiden</li> </ul>   |
| Anwendung:           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pflaster aufkleben, gut fixieren (Bei der Anwendung des Pflasters Nitril-Handschuhe tragen)</li> <li>• Anwendung von maximal vier Pflastern pro Anwendung für 30 min an den Füßen und für 60 min an anderen Stellen</li> <li>• nach Einwirkzeit Pflaster entfernen und den Hautbereich mit einem Reinigungsgel säubern (Fachpersonal).</li> </ul> |
| Nach der Behandlung: | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht heiß duschen oder baden</li> <li>• Nicht in die Sauna gehen</li> <li>• Sonneneinstrahlung meiden</li> <li>• Erhitzungen vermeiden, bei lokalen Reaktionen kühlen</li> <li>• erneute Anwendung frühestens nach 90 Tagen (auch in anderer anatomischer Region)</li> </ul>   |



Abb. 1: Typische Lokalisation der HIV-DSP 2-3 Jahrzehnte nach laborchemischer Feststellung der HIV-Infektion. Die schwarze Markierung zeigt die Grenze der schmerzhaften DSP aufsteigend zu den Zehenspitzen in einem typischen Fall. © IWH

Abb. 2: Applikation des Capsaicin-Gels. © IWH

Abb. 3: Applikation der Capsaicin-haltigen Qutenza-Folie. © IWH

Abb. 4: Fixierung der der Capsaicin-haltigen Qutenza-Folie mit Mullbinden zur besseren Haftung über die Einwirkdauer von 30 Min. © IWH

Schmerzlinderung über drei Monate. Das folienartige Pflaster („Wirkfolie“ vom Mikroreservoir-Typ) ist 14 x 20 cm (280 cm<sup>2</sup>) groß und enthält insgesamt 179 mg trans-Capsaicin, d. h. die Capsaicin-Konzentration beträgt 8 % bzw. 640 µg/cm<sup>2</sup>.

Die Behandlung mit dem Capsaicin-Pflaster erfolgt in der Praxis durch den Arzt oder durch eine medizinische Fachkraft unter ärztlicher Aufsicht. Zur Vorbehandlung gehören die Ermittlung und Markierung der schmerzhaftesten Hautareale sowie die Applikation eines topischen Lokalanästhetikums (z. B. 4 %-iges Lidocain-Gel für 60 min) auf den markierten Arealen.

Pro Anwendung kommen bis zu vier Pflaster, an den Füßen für 30 min und 60 min an anderen Körperstellen, zum Einsatz. Nach der Applikation muss die behandelte Haut-

region großzügig gereinigt werden. Dabei muss das Reinigungsgel mindestens eine Minute einwirken.

Die Anwendung kann nach 90 Tagen wiederholt werden.

Mögliche Nebenwirkungen sind überwiegend lokal (Rötungen, Brennschmerz), vorübergehend und selbst limitierend.

Die Resultate bisher durchgeführter Studien ergeben, dass auch bei wiederholter Anwendung die Inzidenz oder Schwere der Nebenwirkungen konstant auf dem Niveau der ersten Anwendung blieben. Es wurden keine direkten systemischen Nebenwirkungen, keine Beeinträchtigungen der neurologischen Funktion oder des kardiovaskulären Systems festgestellt. Arzneimittelinteraktionen sind aufgrund der geringen systemischen Wirkstoffaufnahme unwahrscheinlich.

QUTENZA™ stellt somit eine neue, moderne und hocheffektive Behandlungsmöglichkeit HIV-assoziiierter Polyneuropathien dar, die gut toleriert wird und außerordentlich effektiv ist, ohne dass Interaktionen über Cytochrom P 450 Systeme auftreten können. Insbesondere Müdigkeit und Erektionsstörungen treten im Vergleich zu den anderen Therapien extrem selten auf.

#### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Ingo Husstedt  
Westfälische Wilhelms-Universität  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Neuro-Aids-Ambulanz  
Albert-Schweitzer-Str. 33  
48149 Münster  
Husstedt@uni-muenster.de

## IN EIGENER SACHE

**MedReview** ist das Organ für ärztliche Fortbildungsveranstaltungen und -kongresse. Er erscheint als Reminiszenz ca. sechs Wochen nach einer Veranstaltung. Der MedReview enthält ausführliche Statements und Berichte zu den wichtigsten wissenschaftlichen Themen und vermittelt Informationen auch für Nichtteilnehmer des jeweiligen Kongresses.

MedReview über den **DÖAK 2011** in Hannover erscheint im August 2011

MedReview über den **DAGNÄ Workshop 2011** in Köln erscheint im Oktober 2011

## EASL-News zu chronischer Hepatitis B

# Viread®: Effektive Therapie für viele unterschiedliche Patientengruppen

Die effektive und anhaltende Wirksamkeit sowie die gute Verträglichkeit von Nukleos(t)idanaloga der dritten Generation wie Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF, Viread®) bei chronischer Hepatitis B standen im Fokus eines Symposiums [1], das im Rahmen des Europäischen Leberkongresses (EASL, European Association for the Study of the Liver) am 3. April 2011 in Berlin stattfand. „Besonders erfreulich ist, dass unter TDF bisher keine Resistenzmutationen aufgetreten sind. Außerdem erreichen unter Viread® elf Prozent der Patienten das Idealziel der Therapie – einen HBs-Antigen-Verlust, der die Chance auf eine Beendigung der Therapie eröffnet“, so Professor Dr. Thomas Berg, Leipzig, auf der anschließenden Pressekonferenz. [2]

Ziel aller therapeutischen Interventionen bei Patienten mit chronischer Hepatitis B ist es, das Fortschreiten der Erkrankung zu Zirrhose, dekompensierter Lebererkrankung oder hepatozellulärem Karzinom (HCC) zu verhindern und so den Patienten eine bessere Lebensqualität und ein langfristiges Überleben zu ermöglichen.

### Effektive Wirkung von Viread® bei verschiedenen Patientengruppen

Berg unterstrich: „Um diese HBV-assoziierten Komplikationen zu vermeiden, ist eine dauerhafte Suppression der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze und bei HBeAg-

positiven Patienten eine dauerhafte HBeAg-Serokonversion nötig. Idealer Endpunkt der Behandlung ist ein HBs-Antigen-Verlust bzw. die Serokonversion.“ Aktuelle Auswertungen der Viread-Zulassungsstudien bestätigen, dass die Forderung nach dauerhafter Virussuppression durch die hohe antivirale Wirksamkeit von TDF bei fast allen Patienten erreicht werden kann: Nach insgesamt vier Behandlungsjahren waren immer noch 68 % der HBeAg-positiven [3] und 84 % der HBeAg-negativen [4] Patienten virussupprimiert. Eine von Professor Dr. Graham Foster, London, United Kingdom, im Symposium präsentierte Studie bestätigt, dass

Viread® auch unter Alltagsbedingungen eine signifikante und anhaltende Wirkung zeigt – sowohl bei therapienaiven Patienten, als auch chronisch HBV-Infizierten, die auf eine Vorbehandlung ungenügend angesprochen haben. [5,6]

### Auch nach vier Jahren: Keine Resistenzmutationen

„Von besonderer Bedeutung für eine anhaltende Virussuppression ist auch die Vermeidung von Resistenzen“, so Berg und betonte, dass unter TDF bisher keine einzige Resistenzmutation nachgewiesen werden konnte – unabhängig von Patientenpopulation und Vorbehandlung. [3,4,7,8] Grundlage für diese Einschätzung ist ein aufwendiges Resistenzmonitoring, das Gilead in seinen Zulassungsstudien verankert hat.

### Steigender Anteil an Patienten mit HBs-Antigen-Verlust

Besonders erfreulich ist der steigende Anteil an Patienten, die unter Viread® das Idealziel der Therapie erreichen: Nach vier Jahren lag

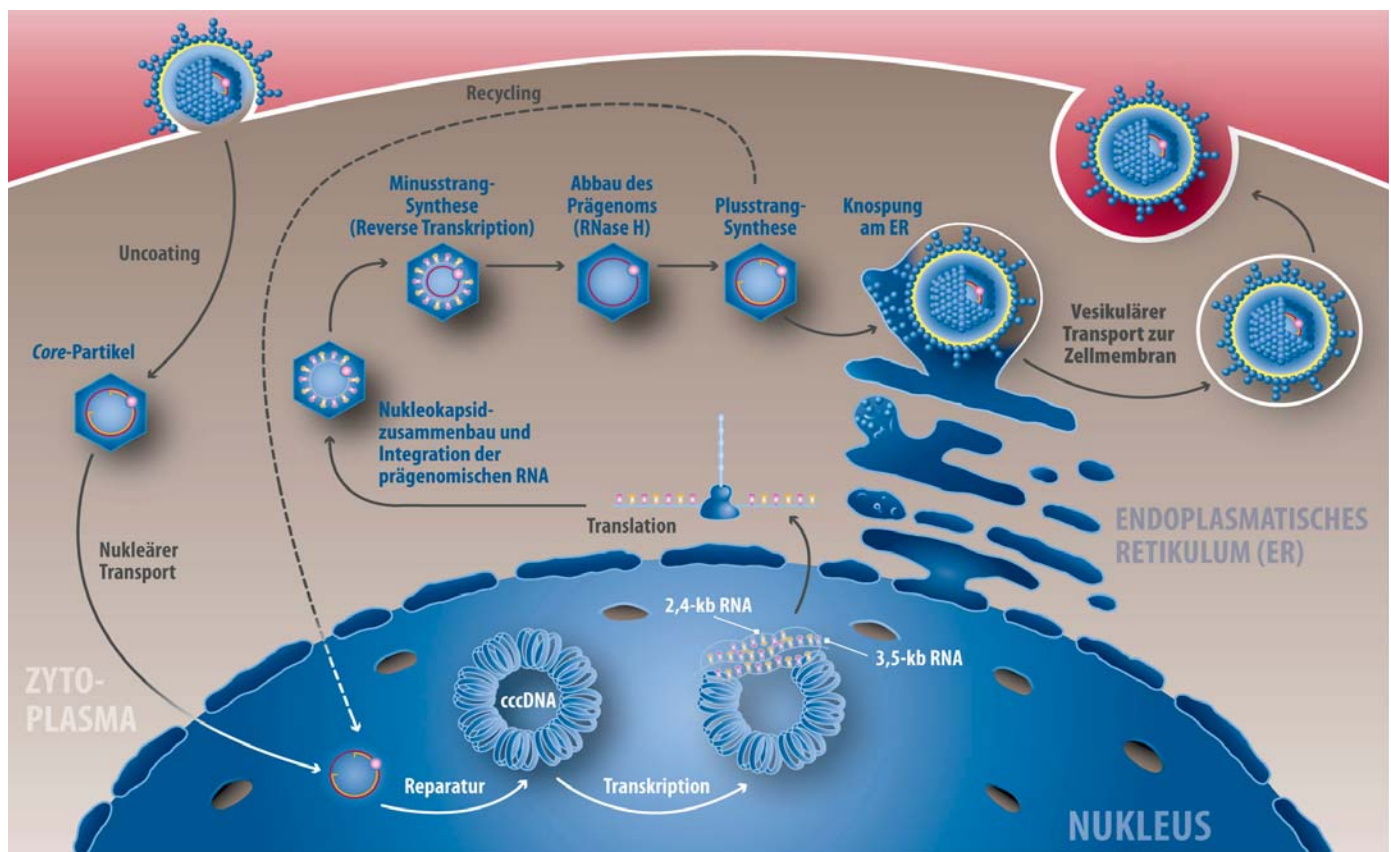


Abb. 1: Der HBV-Zyklus.

die kumulative Wahrscheinlichkeit für einen HBsAg-Verlust bei elf %. [3] „Ein HBsAg-Verlust ist ein möglicher Hinweis darauf, dass die HBV-Infektion bei diesem Patienten komplett abgeklungen ist und eröffnet die Chance auf ein Therapieende“, erklärte Berg. Trotzdem müssen Patienten danach konsequent überwacht werden, da – wenn auch nur in sehr geringem Ausmaß – das Risiko für ein HCC bestehen bleibt. Ein höheres Risiko haben dabei Patienten mit einem HBsAg-Verlust im Alter von über 50 Jahren, Alkoholkonsum und Zirrhose.[11] Berg rief deshalb dazu auf, möglichst früh mit einer antiviralen Therapie zu beginnen. Dies entspricht auch der für Sommer 2011 vorgesehenen Aktualisierung der DGVS-Leitlinien, die eine Therapieindikation bereits bei einer Virämie (>104 Kopien/ml) und erhöhten Leberwerten oder einer beginnenden Fibrose (>A1/F1) vorsehen. Foster unterstrich die langfristige gute Verträglichkeit von Viread® und machte deutlich, dass

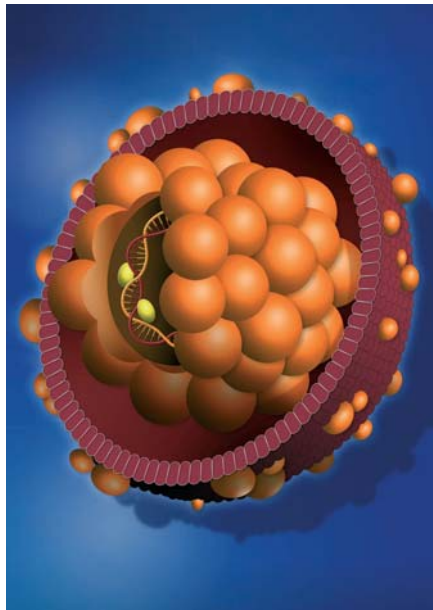


Abb. 2: Das Hepatitis B-Virus als Modell. © Gilead

sich insbesondere keine Hinweise auf eine Nephrotoxizität [9] oder einen negativen Einfluss auf die Knochendichte ergeben haben. [10] Die Sicherheit von Viread ist sehr gut dokumentiert, denn die Substanz wird bereits seit zehn Jahren in der HIV-Therapie und seit vier Jahren auch in der HBV-Therapie eingesetzt.

#### Quellen:

- 1 Satellitensymposium „Masterminds in CHB: debating practical solutions to everyday challenges“, im Rahmen der 46. Jahrestagung der EASL (European Association for the Study of the Liver), 3. April 2011, Berlin
- 2 Pressekonferenz EASL „Therapie der chronischen Hepatitis B: Kongress-News & aktuelle Daten zu Viread“, 3. April 2011, Berlin; Veranstalter: Gilead Sciences GmbH, Martinsried bei München
- 3 Heathcote EJ, et al., AASLD 2010, Poster #477
- 4 Marcellin P et al., AASLD 2010, Poster #476
- 5 Lampertico P et al., EASL 2011, Poster #731
- 6 Levrero M et al. EASL 2011, Poster #732
- 7 Fachinformation Viread®, Stand September 2010
- 8 Snow-Lampert A et al. Poster #1365, AASLD 2010
- 9 Marcellin P et al. EASL 2011, Poster #739
- 10 Gill US et al. EASL 2011, Poster #713
- 11 Simonetti J et al. Hepatology 2010;51:1531-1537

## Münchener AIDS- und Hepatitis-Werkstatt 2011

### Echo

„An der Münchener AIDS-Werkstatt schätze ich besonders die freundliche Atmosphäre. Man trifft viele Kollegen und man kann sich über wissenschaftliche und persönliche Fragen austauschen. Es ist sehr interaktiv, es gibt viel Gelegenheit, dass Behandler, Betroffene und verschiedene interessierte Berufsgruppen ins Gespräch kommen. Das gefällt mir sehr gut. Und was diese Veranstaltung für uns besonders interessant macht, ist, dass das neue Schwerpunktthema Hepatitis hinzu gekommen ist – da wird es in Zukunft viel Neues geben und deshalb finde ich diese Erweiterung sehr sinnvoll.“

Dr. Carl Knud Schewe, Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg, Mitglied des Vorstandes der DAGNÄ e. V. (Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter)

„Besonders schön finde ich die Möglichkeiten des direkten Kontaktes der Teilnehmer. Hier trifft sich die ganze HIV-Szene Münchens und man kann, besonders in den Pausen, mit den Teilnehmern, die aus ganz Deutschland angereist sind, einen sehr intensiven Gedankenaustausch pflegen. Gestern habe ich die Boston-Tea-Party

besucht, da hat mich besonders die „Zinkfinger-Geschichte“ beeindruckt. Das war das Interessanteste, da möchte man gern noch viel mehr wissen.“

Engelbert Zankl, BAGNÄ e.V. (Bayerische Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte zur Versorgung HIV-Infizierter), münchener aids-hilfe

„Wir sind Apotheker und kommen aus Berlin. Neben unserer Apotheke ist eine Schwerpunktpraxis HIV, Hepatitis, Infektiologie und die Münchener AIDS-Werkstatt dient uns vor allem als Fortbildung, wir informieren uns über neue Trends, Innovationen, die Entwicklung bis 2020. So kann man auch Patienten besser beraten, die vielleicht verunsichert sind, wenn sie ihre Medikation abholen und nach dem Arztbesuch noch ein wenig Zuwendung brauchen. Wir haben z. B. gestern gehört, dass man mit der Infektion zwar verantwortungsbewusst, aber heute durch die vielfältigen Therapiemöglichkeiten durchaus entspannter umgehen kann als noch vor 20 Jahren. Das Format der Veranstaltung gefällt mir sehr gut, vor allem der sehr wissenschaftliche Charakter.“

„Kritisch anzumerken wäre vielleicht das

Zeitmanagement. Die Pausen zwischen den einzelnen Veranstaltungen sind zu kurz, weil sehr oft überzogen wird, und so ist es unmöglich, pünktlich zur nächsten Session zu kommen.“

Gerhard Wilts, Nico Reinhold, BerlinApotheke Friedrichshain

„Es ist vor allem der Austausch, der im Vordergrund steht, die Fachgesellschaften kommen aus der ganzen Republik, um alles, was neu ist im HIV/AIDS-Bereich zu diskutieren. Was Herrn Jäger hier besonders gut gelingt, ist das Zusammenbringen von allen Akteuren und Beteiligten, die im HIV/AIDS-Bereich Interesse an Information und Fortbildung haben.“

Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, Leitung Infektiologie/HIV Universitätsklinikum Bonn

„Positiv ist vor allem die Themenvielfalt, das große Spektrum, jetzt auch unter Einbeziehung der Hepatitis als eigenem Schwerpunkt. Das ist sehr attraktiv.“

Dr. Annette Haberl, Ärztin am HIVCENTER, HIV-Schwerpunkt am Klinikum der J.W. Goethe-Universität in Frankfurt am Main

# Therapie-Entscheidung und –steuerung bei chronischer Hepatitis B und HIV

## Neue Tests ermöglichen präzisere Diagnostik

**Virushepatitiden sind häufige Koinfektionen bei HIV-Patienten. In Deutschland sind bei ca. 500.000 chronischen Fällen etwa 2.800 Patienten von einer HBV/HIV Koinfektion betroffen. Zur Verbesserung der Diagnostik sowie des Therapiemonitorings beider Krankheitsbilder stehen aus dem COBAS® TaqMan®- und Elecsys®-System-Produktportfolio von Roche Diagnostics neue Viruslast- und Immunoassays\* zur Verfügung, die eine sehr hohe Präzision gewährleisten. Neben der Unterstützung des behandelnden Arztes vor dem Start einer Behandlung können die Ergebnisse während und nach der Initiierung einer Therapie überprüft werden. Im Rahmen der 4. Münchner AIDS und Hepatitis-Werkstatt 2011 erläuterten Dr. Michael Cornberg, Hannover, und Prof. Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg, die klinische Relevanz und den Nutzen dieser Marker in der Praxis.**

### Maßgeschneiderte Behandlung der Hepatitis B

Obwohl die chronische Hepatitis B-Infektion nach wie vor nicht heilbar ist, kann heute durch eine zielgerichtete Therapie die Entwicklung von Krankheitsbildern wie Zirrhose (20 bis 30 % der Patienten) und Leberzellkarzinom (5 %) verhindert werden, erklärte Dr. Michael Cornberg. Wichtig sei dafür eine individuelle Behandlung mit genauer Kenntnis der relevanten Prädiktoren für den einzelnen Patienten (HBV DNA, HBsAg-Trägerstatus, Alter, Geschlecht, Genotyp, Erkrankungsphase, HIV-Koinfektion). Da der klinische Verlauf einer chronischen Hepatitis B interindividuell sehr unterschiedlich ist, kann der Behandler nur im jeweiligen Einzelfall entscheiden, ob eine Therapie indiziert ist, wann welches Medikament verordnet wird, ob eine Strategie ggf. gewechselt oder sogar abgebrochen werden kann. Für dieses individuelle Management sieht Cornberg eine große Herausforderung für die Zukunft. Als therapeutische Option steht die seit vielen Jahren etablierte Therapie mit Interferon alfa und die Behandlung mit den neueren Nukleosid-/Nukleotidanaloga zur Verfügung. Beide Therapiekonzepte haben Vor- und Nachteile bezüglich der Ansprechrate, Therapiedauer und Nebenwirkungen. Je früher die spezifischen Voraussetzungen eines Patienten identifiziert werden, desto erfolgreicher wird sich sein Risiko abschätzen und die personalisierte Therapie gestalten lassen.

*Die Suppression der HBV DNA und der inaktive HBsAg-Trägerstatus sind assoziiert mit einer guten Prognose*

Das spezifische Oberflächenantigen HBsAg (Hepatitis-B surface antigen) spielt eine wesentliche Rolle für die Entscheidung, ob eine Therapie indiziert ist bzw. bei der

Erfolgskontrolle einer Therapie-Strategie. Von W. H. Gerlich schon vor mehr als 30 Jahren quantifiziert [1], wurde wenig später die Korrelation zwischen HBsAg-Abfall und einer Interferon-Therapie nachgewiesen [2]. Weitere Studien bestätigten die HBsAg Clearance als idealen Marker für den klinischen Outcome von HBV-Patienten. Durch die neuen Möglichkeiten der automatisierten und standardisierten Bestimmung der HBsAg-Konzentration mit modernen Analysesystemen, jetzt auch in der Routinediagnostik, ist die quantitative Bestimmung des HBsAg neben dem Nachweis des wichtigsten Prädiktors HBV DNA und der HBeAg Serokonversion wieder mehr ins Bewusstsein der Behandler gerückt. Cornberg präsentierte aktuelle Studienergebnisse, die zeigen, dass Patienten, sogar mit kompensierter Leberzirrhose, bei denen das HBsAg im Verlauf spontan oder durch eine Therapie unter die Nachweisgrenze fiel, länger überlebten als jene mit positivem HBsAg-Nachweis.

Weitere Daten zeigen eine Korrelation zwischen der HBsAg-Konzentration und den verschiedenen immunologischen Phasen einer chronischen Hepatitis B-Infektion (Immuntoleranz, Immune Clearance, Inaktiver Trägerstatus, Reaktivierung). Mit der HBsAg-Messung lässt sich laut Cornberg der natürliche Infektionsverlauf besser beurteilen. Er erwartet hierdurch eine zuverlässigere Vorhersage einer Virusreaktivierung. Somit sei bereits ohne Therapie die Quantifizierung von HBsAg sinnvoll. Insbesondere jedoch für die Überwachung der Behandlung mit pegyliertem Interferon alfa 2a wird sich neben dem Laborparameter HBV DNA die HBsAg-Quantifizierung als ein wichtiges Tool für eine optimale und sichere Therapieentscheidung etablieren. Die technischen Voraussetzungen dafür sind jetzt gegeben.

### Management der Hepatitis B mit neuem leistungsstarkem Test

Der neue Elecsys® HBsAg II Quant Test bietet eine einfache und zuverlässige Methode zur Messung der HBsAg-Werte. Die präzise Quantifizierung des HBsAg kann dabei als „Lackmestest“ für den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg dienen – liegt die Antigenkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze, hat der Patient eine sehr gute Prognose. Höhere Werte identifizieren die Patienten, bei denen die Behandlungsstrategie geändert werden sollte. Möglicherweise seien sogar Endpunkte zu identifizieren, nach denen eine NUK-Therapie abgesetzt werden kann und so dem Patienten eine lebenslange Therapie erspart bleibt, so Cornbergs Ausblick.

Um die HBsAg Quantifizierung wirkungsvoll einsetzen zu können, sind die Eigenschaften von Elecsys® HBsAg II Quant speziell auf die Indikation „Therapiemonitoring“ zugeschnitten:

- Der weite lineare Messbereich, deckt die klinisch relevanten HBsAg Titer ab und garantiert eindeutige Quantifizierungsergebnisse
- Die exzellente Präzision bei allen Wertelagen unterstützt die Ergebnissicherheit
- Validiert mit allen global auftretenden Virusvarianten und daher geeignet für die Quantifizierung von HBsAg unabhängig vom viralen Genotyp
- Automatisierte on board Verdünnung reduziert Fehlerquellen, die durch manuelle Arbeitsschritte entstehen können.

Das letztliche Therapieziel sowohl bei HBeAg-positiven wie auch HBeAg-negativen Patienten ist die HBs-Antigen-Serokonversion, die mit einer vollständigen und anhaltenden Remission der Lebererkrankung und einer höheren Lebenserwartung verbunden ist.

### Klinische Relevanz bei Low Level Virämie bei HIV – ein Update

„Wenn wir in ihrer Viruslastentwicklung auffällige HIV-infizierte Patienten in Therapieregimen belassen, die eine chronische Replikation zulassen, werden wir im Laufe der Zeit immer mehr therapeutische Chancen verlieren, weil wir (als Darwins Zeugen der Evolution) zunehmend Kreuzresistenzen sehen werden“, konstatierte Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink in seinem Vortrag zur

„Bedeutung der niedriggradigen Virämie“ und deren Konsequenzen für den HIV-Patienten. Die Folge sei ein virologisches, später ein immunologisches und letztlich ein klinisches Therapieversagen.

Einzige Chance, die biologischen Gesetzmäßigkeiten zu überlisten, ist, mit unseren therapeutischen Strategien so wenig wie möglich Replikation pro Zeiteinheit zuzulassen, so dass eine Resistenzentwicklung jenseits der Lebensspanne des Patienten liegt, schlussfolgerte Stellbrink.

Wie können diese Strategien aussehen? Wann beginnt „auffällig“? Wie gehen wir mit Patienten „unter der Nachweisgrenze“ um? Welche Bedeutung hat eine Low Level-Virämie? Wie genau wollen es Arzt und Patient überhaupt wissen?

Vor solchen und vielen weiteren Fragen steht der Behandler, seit immer bessere Messmethoden eine immer feinere Differenzierung zulassen.

#### *Unterschiedliche Szenarien – gibt es eine „ungefährliche“ Low Level Virämie?*

Die aktuellen Leitlinien, so erläuterte Stellbrink, definieren das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer nicht detektierbaren Plasmavirämie als Ziel der antiretroviralen Therapie (ART). Definiert wird der virologische Erfolg durch das Absinken der HIV-Plasmavirämie unter die Nachweisgrenze. Steigt sie nach erfolgreicher therapeutischer Suppression auf Werte über 50 Kopien pro Millimeter an, besteht die Herausforderung darin, ein beginnendes Therapieversagen von einer nur transienten Virämie ohne klinische Relevanz, einem sog. Blip, oder analytisch bedingten Virämie-Signalen zu unterscheiden.

Des Weiteren gibt es im klinischen Alltag Patienten mit einer persistierenden niedriggradigen Virämie im Bereich von 50 bis 1000 Kopien/ml ohne immunologisches Versagen sowie jene mit sofortigem primärem Therapieversagen und einem Wiederanstieg der Virämie. Diese unterschiedlichen Szenarien, die Ausgangsviruslast des Patienten sowie die Dauer seiner bisherigen ART und den Zeitpunkt des Auftretens müsse man bei entsprechenden Virämie-Signalen berücksichtigen und entsprechend reagieren.

Verschiedene Studien ergeben unterschiedliche Grenzwerte, ab denen eine persistierende Plasmavirämie unter ART mit einer Resistenzentwicklung verbunden ist. Es ist daher unklar, ob es eine „ungefährliche“ low level-Virämie gibt oder ob die Resistenzentwicklung nur eine Frage der Zeit ist. Fest steht: Je höher die Virämie ist, desto höher ist das Resistenzrisiko einzuschätzen.

#### *Therapieoptimierung – In welchem Fall „Was tun“?*

Da ein Virämie-Anstieg Ausdruck ungünstiger pharmakokinetischer Interaktionen oder von Adhärenz-Problemen seitens des Patienten sein kann, sollte in jedem Fall die Begleitmedikation recherchiert und die Adhärenz erfragt werden.

Klinisch-pragmatisch stellt sich die Frage nach der Bedeutung einer Low Level-Virämie unter verschiedenen Kombinationen mit unterschiedlicher Dringlichkeit eines Strategiewechsels, beschreibt Stellbrink den ersten Schritt des Entscheidungsalgorithmus:

Befindet sich der Patient unter Therapie mit einer Kombination mit niedriger genetischer Barriere (Beispiel: NNRTI- oder NRTI-basiert), so könnte ein erster Schritt der Resistenzentwicklung rasch stattfinden und in kurzer Folge Mutationen nach sich ziehen, die die Wirksamkeit der anderen Substanzen der Kombination gefährden.

Erhält der Patient jedoch eine Kombination mit einer hohen genetischen Barriere (z. B. PI/r-basiert), so ist eine Resistenzentwicklung im Zeitraum von Monaten unwahrscheinlich. Als Konsequenz ist die Dringlichkeit einer Modifikation der Therapie gering, so dass im Einzelfall z. B. dem Wunsch des Patienten zur Aufrechterhaltung der Kombination entsprochen werden kann.

In einigen Fällen mit resistenten Virusstämmen kann es sinnvoll sein, die Kombination trotz Virämie zu belassen, wenn bei einem Wechsel nicht mit einer vollständigen Suppression zu rechnen ist.

Entscheidende Parameter sind also: Höhe der Virämie, ihr Muster (Blip oder persistierend), die genetische Hürde der ART, Koinfektion und Impfung (die die Virämie beeinflussen können) sowie das Therapieziel (hat der Patient noch Optionen?). Nicht immer ist eine Therapieintensivierung hilfreich, manchmal lohnt es sich auch, einfach abzuwarten – das sind sehr individuelle Entscheidungen, so Stellbrinks Erfahrung.

Durch eine höhere Sensitivität von HIV-Tests ergeben sich neue Chancen beim Therapiemonitoring der HIV-Infektion:

- Es wird eine bessere Auflösung der real vorhandenen Viruslast im Patienten im sehr niedrigtitrigen Bereich möglich.
- Die Nachweisgrenze von 20 Kopien/ml erfüllt die höchste Sensitivitätsforderung der deutschen Leitlinien
- Aktuelle Studien stützen weiterhin die Annahme „je niedriger die Viruslast desto besser“.
- Nur mit hochsensitiven und exakten Messverfahren können zukünftige klinische Erfolge, wie die HIV-1 Eradikation, ermöglicht werden.

Hilfreich sei, dass es jetzt mit dem COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1-Test v2.0 einen zuverlässigen Test zur Viruslastbestimmung gibt, der gegenüber dem Vorgängertest eine deutliche Verbesserung aufweist: Durch die höhere Sensitivität und das dadurch niedrigere Detektionslimit kann die geforderte klinische Nachweisgrenze im Bereich von 20–50 Kopien sehr sicher bestimmt werden. So kann der Patient über längere Zeit sicherer kontrolliert werden, um bei Nachweis einer niedrigen Virämie sowie klinischer Plausibilität entsprechend reagieren zu können. D. h. der Arzt hat damit die Möglichkeit, die Risikopatienten in ihren unterschiedlichen genetischen Varianten mit einer Low Level Virämie besser zu differenzieren.

#### *Was sind die praktischen Vorteile der COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, Version 2.0?*

Die Version 2.0 des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Testes basiert auf dem Konzept der Dual-Target-Detektion. Damit ist die Bestimmung der HIV-1 Viruslast robuster gegenüber Polymorphismen geworden und umfasst zusätzlich die zuverlässige Detektion weiterer HIV-Gruppen.

#### *Nutzen*

- Sicherheit bei genetischer Variabilität des HIV-1 – auch bei noch unbekanntem Polymorphismen
- Gruppe O- und M-Inklusivität
- Empfehlung der S3-Leitlinie erfüllt (höchste Sensitivität bei der Verlaufskontrolle)

#### *Produktmerkmale*

- Probenmaterial: 1 ml EDTA Plasma
- Analytische Sensitivität: 20 Kopien/ml
- Linearer Messbereich: 20 – 1x10<sup>7</sup> Kopien/ml
- Klinische Spezifität: 100 %
- Subtypenerkennung: Gruppe M (Genotyp A – H) und Gruppe O
- Testzeit: 48 Ergebnisse in ca. 7,5 h
- Im Kit enthalten: alle erforderlichen Reagenzien für die RNA-Isolierung auf COBAS® AmpliPrep und die RT-PCR auf COBAS® TaqMan® oder COBAS® TaqMan® 48
- Vollautomatisierung mit COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan®

\* Elecsys® HBsAg II Quant steht seit März 2011 zur Verfügung. COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1-Test v2.0 mit einer Nachweisgrenze von 20 K/ml ist seit 2009 auf dem Markt

#### **LITERATUR**

- 1 Gerlich W, Thomssen R.: 1975, Dev Biol Stand, 30, 78-87
- 2 Hess G et al.: 1987, Hepatology, 7(4):704-708

Quelle:  
Symposium „Diagnostik als Weg zu neuen Therapieerfolgen“ im Rahmen der 4. Münchner AIDS- und Hepatitis-Werkstatt, am 8.3. 2011 in München, Veranstalter: Roche Diagnostics Deutschland GmbH