

## Behandlung

Bei den Ansätzen zur Behandlung muss man zwischen der Bekämpfung der durch die Infektion auftretenden Sekundärerkrankungen und der Bekämpfung des HI-Virus unterscheiden. Die Sekundärerkrankungen können therapeutisch behandelt werden, obwohl es häufig zu Rückfällen und Neuinfektionen kommt. Als die erfolgreichste antivirale Therapie gilt die Kombinationstherapie, darunter versteht man die kombinierte Behandlung mit mehreren Medikamenten. Die Kombinationstherapie wird auch als HAART (HochAktive AntiRetrovirale Therapie) bezeichnet. Das Ziel der Kombinationstherapie ist das Hemmen der Virusvermehrung und die Reduzierung der Viruslast. Diese Kombination besteht aus Substanzen der Gruppe der Reversen-Transkriptions-Hemmer und der Gruppe der Protease-Hemmer. Da jedoch immer wieder Resistenzen gegenüber diesen Medikamenten auftreten, wird auch ständig an neuen Behandlungsformen geforscht. T-20 ist ein solches -neues- Medikament, das zu der Gruppe der Fusionshemmer gehört, die das Eindringen ("Fusion") des HI-Virus in die CD4-Zelle verhindern sollen. Viele andere im Handel erhältlichen Aids-Medikamente wirken hingegen in der Immunzelle selbst, nachdem das Virus bereits eingedrungen ist. Seit Beginn der 90-iger Jahre konnte durch die Kombinationstherapie die Sterblichkeit von HIV-positiven Patienten drastisch gesenkt werden. Wegen der Mutationen des Virus und der damit verbundenen Resistenz ist ein Therapiebeginn individuell sehr genau zu überlegen. Bislang galt die Devise "Hit hard and early". Ein Kriterium für den Beginn einer Mehrfachtherapie (Kombinationstherapie) bestand dann, wenn die Viruslast über 5000 RNA-Kopien pro Milliliter Blut angestiegen war und der CD4-Wert unter 500 Zellen pro Mikroliter Blut liegt. Doch diese Devise wird nun gegen "Hit later and wiser" ersetzt: Gründe für diesen Strategiewechsel liegen zum Teil darin, daß die Hoffnungen auf eine Viruselimination sich bisher als illusorisch erwiesen haben. Jedoch wird die Entwicklung von Resistenzen gegen die antiviralen Substanzen immer häufiger. Da auch resistente HI-Viren übertragen werden können, wird immer öfter bereits bei der Primärinfektion eine Resistenz registriert. Hinzu kommen die unerwünschten Wirkungen einer langfristigen antiviralen Therapie. In den neuen US-Therapierichtlinien wurde daher der CD4-Grenzwert, bei dessen Unterschreiten der Therapiebeginn empfohlen wird, von 500 auf 350 CD4-Zellen/Mikroliter Blut herabgesetzt. Gleichzeitig wurde die Untergrenze der Virusmenge, ab der eine Therapie erfolgen soll, auf mindestens 30 000 (bDNA) oder 55 000 (RT-PCR) Genomkopien pro Milliliter Blut heraufgesetzt. Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung durchführen, werden regelmäßig die Viruslast und die Anzahl der CD4-Zellen mittels Laboruntersuchungen gemessen, um die Wirksamkeit der Behandlung zu beurteilen und den Zeitpunkt für einen eventuell nötigen Therapiewechsel nicht zu verpassen. Auch Laboruntersuchungen zur Feststellung allfälliger Nebenwirkungen der Medikamente werden in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Bei der Kombinationstherapie ist es entscheidend, mit einem erfahrenen Arzt einen genauen Einnahmeplan aufzustellen und sich exakt daran zu halten (Adherence =Therapietreue). Resistenzentwicklung des Virus Die Wirksamkeit antiviraler Substanzen wird für die Patienten am stärksten durch mögliche Nebenwirkungen, die zur Dosisreduktion oder zum Absetzen führen können, eingeschränkt, noch stärker aber durch die Entwicklung von Resistenzen gegen die verwendeten Medikamente. Als Faustregel gilt: Je deutlicher es gelingt, die Virusmenge zu unterdrücken, desto geringer ist das Entwicklungspotential für Resistenzen. Die Entstehung von Mutanten, also vom Normaltyp abweichende Formen des Virus kann in ihrer Wirkung begrenzt werden, indem man mehrere Medikamente parallel verabreicht. Der oft minimale Unterschied zum Normaltyp zeigt sich in der Eiweißzusammensetzung. Eiweiße bestehen aus Aminosäuren. Geringfügige Verschiebungen manchmal nur einzelner Aminosäurebausteine können eine Resistenz gegenüber dem eingesetzten Medikament zur Folge haben. Es vermehrt sich dann vornehmlich die Mutation und es kommt zum Wiederanstieg der vorher niedrigen Virusbelastung. Durch Kombinationsbehandlung kann die Neigung zur Resistenzbildung vermindert werden. Manchmal kann ein Wechsel auf ein anderes Medikament aus der gleichen Wirkgruppe den Therapieerfolg verbessern bzw. wieder herstellen. Aids & Hiv Medikamente Die heute gebräuchlichen Substanzen lassen sich in drei Klassen unterteilen, die sich in Wirkweise und chemischer Struktur unterscheiden. Nukleosidartige Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI): Als erste Substanzgruppe wurden die NRTI entwickelt. Dies sind Substanzen, die einen der für die Virusvermehrung notwendigen Botenstoffen (Enzyme), die Reverse-Transkriptase, hemmen. Der älteste verwendete Stoff ist das Zidovudin (AZT). Zu dieser Klasse gehören auch Didanosin (ddl), Zalcitabin (ddC), Abacavir (abc), Stavudin (d4T) sowie Lamivudin (3TC). Nicht-nukleosidartige Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI): Die NNRTI hemmen die reverse Transkriptase sehr spezifisch. Diese Medikamente müssen auf jeden Fall mit Medikamenten aus den anderen beiden Gruppen (NRTI und PI) kombiniert werden, da sie bei einer alleinigen Anwendung zur schnellen Entwicklung von Resistenzen führen. Zu dieser Gruppe gehören Nevirapin (nvp), Delavirdin (dlv) sowie Efavirenz (efv). Protease-Inhibitoren (PI): Das Enzym Protease, neben der Reversen Transkriptase und der Integrase für die Virusvermehrung unentbehrlich, wird durch die Substanzklasse der Protease-Inhibitoren gehemmt. Die Hemmung der Virusvermehrung ist bei den PI bisher am ausgeprägtesten. Ein Problem bei den Protease-Inhibitoren ist die starke Wechselwirkung mit anderen Medikamenten aber auch die Gefahr der Nebenwirkungen. Zur Verfügung dafür stehen zur Zeit Indinavir (idv), Nelfinavir (nfv), Ritonavir (rtv), Saquinavir (sqv), Lopinavir (lpv) sowie Amprenavir (apv). Aids & Hiv PEP (PostExpositionelle Prophylaxe) Unter Postexpositioneller Prophylaxe (PEP) versteht man eine kurzfristige Therapie (4 Wochen) mit antiviralen Medikamenten zwischen einer bis zu 72 Stunden nach einer relevanten HIV-Risikosituation (Kontaktperson ist nachweislich HIV-positiv). Mit Hilfe dieser kurzfristigen Therapie soll verhindert werden, dass es zu einer bleibenden Infektion kommt. Der Einzelfall muss immer individuell beurteilt werden (ausgewogene Nutzen/Risiko Abwägung-Rücksprache mit einem in der HIV Behandlung erfahrenen Spezialisten, da es zu schweren Nebenwirkungen durch die eingesetzten Medikamente kommen kann). Das Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen (BMSG) verweist auf die Deutsch-Österreichische Empfehlung zur PEP nach HIV-Exposition aus dem Jahr 1998, überarbeitet 2002. Diese Empfehlung wurde von der Deutschen AIDS-Gesellschaft gemeinsam mit der österreichischen AIDS-Gesellschaft (unter Mitarbeit weiterer Stellen) erarbeitet. Nebenwirkungen der Therapie Alle Medikamente weisen unterschiedliche Nebenwirkungen auf, die

meist relativ und vorübergehend, gelegentlich aber auch so schwer sind, dass sie die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigen und dadurch die Therapie abgebrochen bzw. geändert werden muss. Die Medikamente der Transkriptase-Hemmer können u.a. zu einer Störung der Leberfunktion, einer Steigerung des Fettabbaus (z.B. in der Unterhaut von Gesicht, Armen und Beinen), einer Zunahme des Fett- und Milchsäurespiegels und einer Schädigung von Nervenzellen führen. Die Hemmer der Protease können u.a. zu einer Erhöhung der Blutfettwerte und des Cholesterinspiegels und zu einer Zuckerkrankheit führen, was äußerlich in Fetteinlagerungen in Nacken, Brust und Bauch sichtbar wird. Die Schwierigkeit der Entwicklung eines Impfstoffes Seit fast 20 Jahren wird intensiv zu HIV geforscht. Allein im vergangenen Jahr wurden 300 Millionen Dollar in die Erforschung eines Impfstoffs gegen das Virus investiert. Warum gibt es aber immer noch keine Vakzine gegen das Virus? Die Antwort ist banal. HIV stellt Forscher vor nie gekannte Probleme. Eine Schwierigkeit, was die Entwicklung eines Impfstoffs gegen HIV betrifft, liegt darin, daß es zwei Arten des Virus - HIV-1 und HIV-2 - und von HIV-1 mindestens zehn Subspezies mit unterschiedlicher geographischer Verteilung gibt. Der Erreger scheint auch nahezu unerschöpflich zu sein in seiner Fähigkeit, wichtige Antigene zu ändern und so das Immunsystem "ins Leere" laufen zu lassen. Daß hier mit konventionellen Impfstoffen, die darauf abzielen, Antikörper gegen fixe Antigene eines Erregers zu induzieren, nichts auszurichten ist, liegt auf der Hand. Unbestritten ist mittlerweile, daß eine wirksame Vakzine gegen HIV sowohl humorale als auch zellvermittelte Immunmechanismen aktivieren muß. Nur welche Antikörper und welche Zellen die schlagkräftigste "Truppe" darstellen, ist nach wie vor unbekannt. Das Problem vergrößert sich weiter, weil die derzeit eingesetzten Tiermodelle den Ablauf der Infektion im Menschen nur unzuverlässig widerspiegeln. Während Impfstudien an Affen mit dem Handicap belastet sind, daß die diversen Primaten sich besser gegen HIV als gegen den homologen Erreger SIV (der bei Affen ein AIDS-ähnliches Syndrom auslöst), immunisieren lassen, haben Versuche an Mäusen bislang meist falsche hohe Erwartungen geweckt. "Mice tell lies" ist deshalb mittlerweile der Standardkommentar, wenn wieder einmal neue Studiendaten aus Nagetierversuchen veröffentlicht werden. Auch fehlt den Forschern bis heute ein immunologischer Marker, an dem man die Schutzwirkung eines Impfstoffs mit einem simplen Test ablesen kann. Dies macht Impfstudien am Menschen schwierig, da der Wirksamkeitsnachweis bislang immer über quantitative Virusbestimmungen geführt werden muß, und das ist bekanntlich ein sehr aufwendiges Verfahren. Vielversprechende Ansätze der Impfstoffentwicklung endeten bisher regelmäßig in einer Sackgasse. Da Menschen, die mit einem attenuierten HIV infiziert sind, viele Jahre kein AIDS entwickeln, hatte man lange Zeit Hoffnung auf eine abgeschwächte Lebendvakzine gesetzt. In der Tat schützten Virusvarianten, denen das nef-Gen fehlte - oder andere Genabschnitte, die für die Virusvermehrung notwendig sind -, Affen in einem hohen Prozentsatz gegen HIV. Allerdings ist seit einigen Monaten klar, das selbst Varianten, denen drei essentielle Genabschnitte fehlen, für die Geimpften einer biologischen Zeitbombe gleichkommen: so belegten Ruth M. Ruprecht und ihre Kollegen vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston, daß auch künstlich mutilierte HIV-Varianten Versuchstiere krankmachen und töten können. Die attenuierte Lebendvakzine ist damit wohl endgültig vom Tisch. Auch die lange Zeit als vielversprechend angesehene gp120-DNA-Vakzine entpuppt sich mehr und mehr als zeitraubende Tüftelei, denn als Geniestreich. Die Baupläne von nicht weniger als 20 000 Varianten des gp120-Moleküls will beispielsweise Michael Schreier vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenkrankheiten in Hamburg über einen DNA-Impfstoff in den Körper bugsieren. Andere Wissenschaftler wollen außer virusspezifischen Informationen die Gene für bestimmte Zytokine mit in die synthetische Vakzine einbauen. Die nahezu unbegrenzte Zahl von Komponenten solcher Vakzine verlangen entsprechend umfangreiche Untersuchungen zur Wirksamkeit in tierexperimentiellen Studien und lassen die Einführung solcher Impfstoffe also in weite Ferne rücken. Den HIV-Impfstoff für "alle Gelegenheiten" wird es deshalb vermutlich nie geben. Denkbar ist eher eine Palette von Impfstoffen, die für die Bedürfnisse unterschiedlicher Risikogruppen sozusagen maßgeschneidert sind, also zum Beispiel für noch nicht infizierte Homosexuelle, für infizierte HIV-Träger im Sinne einer Anti-Krankheit-Vakzine oder für Jugendliche in den AIDS-Endemiegebieten der Entwicklungsländer. Vermutlich werden regelmäßige Auffrischungsimpfungen erforderlich sein, eventuell sogar Anpassungen an das lokale Spektrum von HIV-Varianten - ähnlich wie wir es vom Grippe-Impfstoff her kennen. Eine einzige Vakzine befindet sich derzeit in der Phase III und zwei Impfstoffe in Phase IIa oder b der klinischen Erprobung. Etwa 30 weitere Substanzen befinden sich zur Zeit in der Forschungspipeline. Das ist bei 15 Jahren HIV-Impfstoffforschung nicht gerade berauschend. Die tatsächliche Wirksamkeit eines Impfstoffs - und schwerwiegende, aber nur selten auftretende Nebenwirkungen - können erst dann exakt festgestellt werden, wenn mehrere 10 000 Personen in unterschiedlichen Regionen damit geimpft worden sind. Dies bedeutet in der Praxis mehrere große multizentrische Impfstudien, die erst einmal geplant, genehmigt, realisiert und ausgewertet werden müssen.

**Aids & Hiv Therapieerfolge und Prognose** Eine Infektion mit dem HI-Virus führte und führt ohne Behandlung fast immer zu einer Aids-erkrankung, wenn auch mit einer Latenzzeit von vielen Jahren. Noch immer führt eine ausgebrochene Aids-erkrankung mit fast 100%iger Sicherheit zum Tod; wenn auch mittlerweile nach einer deutlich längeren Zeit mit verbesserter Lebensqualität. Die neuen Therapeutika können die Viruslast im Blut stark reduzieren, das Immunsystem stabilisieren, aidsdefinierende Krankheiten verhindern und somit die Lebensqualität verbessern und das Leben der Betroffenen verlängern. Trotzdem muss gesagt werden, dass eine Heilung mit diesen Mitteln nicht möglich ist, da das Virus sich sofort wieder extrem vermehrt, sobald die Therapie abgesetzt wird. Das Virus ist zwar unter einer optimalen Mehrfach-Therapie im Blut oft nicht nachweisbar, "versteckt" sich aber im Lymph- und Nervensystem. Außerdem hat sich mittlerweile gezeigt, dass das Virus wegen seiner Mutationen nur über eine gewisse Zeit mittels der Therapie bekämpft werden kann. Nach einigen Jahren verringert sich der Erfolg der Therapie teilweise dramatisch. Daher ist, individuell abgestimmt, der genaue Zeitpunkt des Therapiebeginns von entscheidender Bedeutung. In den reichen Industrienationen ist die Ausbreitung der Krankheit mittlerweile recht gut unter Kontrolle. Aber in vielen "Entwicklungsländern", vor allem in Afrika und einer Reihe von asiatischen Ländern ist die Krankheit nach einer Einschätzung der WHO außer Kontrolle geraten. (Quelle der Daten: Aids-Hilfen A, CH, D)