



PTA

DIE PTA IN DER APOTHEKE

REPETITORIUM

HIV und AIDS – Teil 2

HIV ist Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten, wodurch sich Therapie und Lebenserwartung immer weiter verbessern. Dem medizinischen Fortschritt steht jedoch das Problem der Resistenzen gegenüber.

Derzeit sind über 25 verschiedene Arzneistoffe aus insgesamt sechs Medikamentenklassen zur Behandlung von HIV zugelassen. Dazu kommen noch verschiedene Fixkombinationen, die mehrere Arzneistoffe in einem Fertigpräparat vereinen. Zudem befinden sich aktuell zahlreiche Wirkstoffe in der klinischen Prüfung, mit weiteren Zulassungen ist daher zu rechnen. AIDS hat zumindest in den Industrieländern mit einem gesicherten Zugriff auf eine medikamentöse Therapie seinen Schrecken verloren, HIV-Infektionen werden als chronische Erkrankung behandelt und in Schach gehalten. Die richtige Therapie für den einzelnen Patienten zusammenzustellen stellt dabei jedoch eine große Herausforderung dar und wird daher durch qualifizierte Fachärzte betreut. Es existieren zahlreiche nationale und internationale Leitlinien, die den behandelnden Arzt zum einen in der Auswahl seiner therapeutischen Maßnahmen unterstützen, zum anderen unter Einbeziehung der aktuellen Studienlage überblickend informieren sollen. Sie werden alle zwei bis vier Jahre aktualisiert. Dazu gehören zum Beispiel die Empfehlungen der Deutschen (DAIG) und der Europäischen AIDS Gesellschaft (EACS) und die amerikanische Empfehlung zur antiretroviralen Therapie.

Früher Therapiestart Da die Heilung einer HIV-Infektion (noch) keine Option darstellt, steht zu Beginn einer Therapie das Ziel der dauerhaften Unterdrückung der Virusreplikation und der Zerstörung der CD4-positiven Immunzellen (CD4+). Aber wann beginnen? Federführende Gesellschaften empfehlen einen Therapiestart so früh wie möglich, um die Infektiosität zu senken, Entzündungsreaktionen und Immunaktivität zu dämpfen und das Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu unterbinden. Bisher machte man zumindest in Deutschland einen Therapiestart noch von der Zahl der vorhandenen CD4+-Zellen und der vorliegenden Symptomatik abhängig. Bei Werten über 500 CD4+-Zellen pro Mikroliter (μl) gilt das Immunsystem als noch intakt und ohne vorliegende Symptomatik, bei Koinfektionen (z. B. Hepatitis) oder höherem Alter (> 50 Jahre) wurde eine Therapie noch verschoben und erst bei Werten ab < 350 Zellen/ μl , bei denen das Immunsystem bereits eingeschränkt gilt, therapiert. Mit Veröffentlichung der START(Strategic Timing of Antiretroviral Treatment)-Studie 2015, die zeigen konnte, dass ein früher Therapiebeginn ein deutlich geringeres Risiko für Aids-assoziierte Erkrankungen, Krebserkrankungen sowie Todesfällen mit sich

bringt, hat sich dies aber geändert. Dennoch muss zu Beginn die Bereitschaft des Patienten für eine Therapie vorliegen. Gerade am Anfang einer Infektion fühlen sich viele noch gesund, Symptome treten noch nicht auf und die Akzeptanz für eine oftmals sehr belastende, da nebenwirkungsstarke Therapie ist nicht immer vorhanden. Um eine erfolgreiche, das heißt lebensverlängernde Maßnahme möglichst ohne Resistenzbildung zu garantieren, müssen die verordneten Medikamente dauerhaft, das bedeutet bis zum Lebensende, und regelmäßig eingenommen werden. Auftretende Nebenwirkungen können zur physischen wie psychischen Belastung werden und das Krankheitsgefühl verstärken, was nicht selten zur Abnahme der Therapietreue (Adhärenz) führt. Sowohl der behandelnde Arzt als auch die versorgende Apotheke ist an dieser Stelle gefragt, den Patienten empathisch und vertrauensvoll durch die Therapie zu begleiten und so die Adhärenz zu fördern.

Antiretrovirale Therapie Arzneistoffe, die zur Behandlung von HIV-Infektionen eingesetzt werden, sollten gut wirksam gegen das Virus sein, die Infektiosität senken und dabei möglichst keine Resistenzentwicklung aufzeigen oder über eine hohe Toxizität verfügen, da sie ein Leben lang eingenommen werden müssen. Als Parameter für die Wirksamkeit gelten die Zahl der CD4+-Zellen und die Viruslast, das bedeutet die im Blut befindliche Anzahl an Virus-Kopien. Von einem Erfolg spricht man bei einer nachhaltigen Senkung der Viruslast unter 50 Kopien je Milliliter (ml). In diesem Stadium geht von dem Betroffenen kein relevantes Ansteckungsrisiko mehr aus. Heute kann bei 90 Prozent der medizinisch betreuten Patienten in Deutschland die Viruslast unter der Nachweisgrenze gehalten werden.

Einen einzelnen Arzneistoff, der all diese Kriterien erfüllt, gibt es nicht. Daher kommen immer Kombinationen verschiedener Wirkstoffe zum Einsatz. Sie alle haben gemein, dass sie sich gegen den Replikationszyklus des HI-Virus richten. Dies betrifft vorrangig Enzyme, die bereits im letzten Repetitorium-Teil erläutert wurden (Reverse Transkriptase, Protease, Integrase). Außerdem kommen noch Entry-Inhibitoren zum Einsatz, die das Eindringen des Virions in die CD4+-Zelle verhindern sollen. Aufgrund der Resistenzlage der antiretroviralen Wirkstoffe werden zusätzlich noch Booster-Substanzen eingesetzt. Sie greifen hemmend in das Cytochrom P450 (CYP)-System ein, sodass die eingesetzten Wirkstoffe nicht so schnell abgebaut werden können.

Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Das Enzym Reverse Transkriptase katalysiert den Schritt der Umschreibung von Virus-RNA in DNA, um diese dann in das Genom der Wirtszelle einzubauen. Sie wurde relativ schnell als gut wirksames Target (Zielstruktur) zur HIV-Therapie erkannt. Zidovudin kam als erster Vertreter dieser Wirkstoffklasse beziehungsweise als erstes antiretrovirales wirksames Medikament überhaupt auf den Markt. Der Arzneistoff gehört zu den **Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)**. Zu dieser Gruppe zählen zum Beispiel auch

Emtricitabin, Lamivudin und Didanosin. Ihre gemeinsame strukturelle Eigenschaft liegt in ihrer Ähnlichkeit zu natürlich vorkommenden Nucleosiden, also den Bausteinen der RNA und DNA, in Form von Cytidin-, Adenosin- oder Thyminid-Analoga. Baut die Reverse Transkriptase einen derartigen „falschen Baustein“ in die DNA ein, kommt es zum Kettenabbruch, da aufgrund einer strukturellen Veränderung an die synthetischen Nucleoside keine weiteren Nucleoside angebaut werden können. Dadurch wird die wei-

ART UND HAART

Bei der ART (antiretrovirale Therapie) handelt es sich um Wirkstoffe, die sich gegen den Vermehrungszyklus eines Retrovirus richten, zu dem auch HIV zählt. Eine 1996 eingeführte Kombination von drei (oder vier) Arzneistoffen, die jeweils an unterschiedlichen Punkten der Virusreplikation angreifen, hat sich als besonders effektiv bei gleichzeitig geringerer Resistenzbildung herausgestellt. Das Therapieregime wird daher als hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) bezeichnet.

tere Umschreibung der Virus-RNA in DNA blockiert. Tenofovir gehört zu den **Nukleotid-analogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NTRTI)**. Im Gegensatz zu einem Nucleosid ist ein Nucleotid durch die (dreimalige) Veresterung mit Phosphorsäure am Zuckermolekül der DNA-Base aktiviert. Das bedeutet, alle NRTI müssen vor ihrem Einbau durch ihre spezifischen Kinasen (Thymidinkinase usw.) phosphoryliert werden, Tenofovir als NTRTI liegt bereits als Monophosphat vor. Im Folgenden kommt es aber durch den gleichen Mechanismus zum Kettenabbruch. Multiple Mutationen des Gens zur Codierung der Reversen Transkriptase können zur Ausbildung von Resistenzen führen. Zum Teil können Parallelresistenzen vorliegen, das bedeutet, dass bei Vorliegen einer Resistenz gegen den einen Wirkstoff auch eine Resistenz gegen einen Vertreter aus der gleichen Gruppe vorliegen kann. Die Kombination verschiedener NRTI (z. B. ein Thymidin- mit einem Cytidin-Analoga) beziehungsweise weiterer HIV-Therapeutika können dies reduzieren.

Neben den NRTI kommen aber auch **Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)** zum Einsatz. Wirkstoffe dieser Gruppe wie beispielsweise Efavirenz, Etravirin, Rilpivirin oder Nevirapin blockieren die Umschreibung der Virus-RNA durch nicht-kompetitive Hemmung des Enzyms. Das heißt, sie binden in der Nähe des aktiven Zentrums am Enzym, wodurch das natürliche Substrat keinen Zugang mehr zum Enzym findet – die Replikation wird stark verlangsamt oder komplett eingestellt. Resistenzen können schnell entstehen, da schon geringe Änderungen am Enzymaufbau genügen, um die Bindungsstelle soweit zu verändern, dass der Arzneistoff nicht mehr binden kann.

Integrase-Inhibitoren Die Integrase ist ein weiteres Schlüsselenzym im Replikationszyklus des HI-Virus. Es schleust die umgewandelte Erbinformation in das Genom der CD4+-Zelle ein, wodurch nun die Wirtszelle zu der Vermehrung der Virusbestandteile gezwungen ist. Die Gruppe dieser Arzneistoffe ist noch recht jung, sein erster Vertreter Raltegravir wurde 2008 in Deutschland zugelassen. Die Wirkstoffe, zu denen auch Elvitegravir und Dolutegravir zählen, verhindern das Andocken und die irreversible Bindung der viralen DNA an die Wirts-DNA. So kann die Replikation bereits in einem frühen Stadium gehemmt werden.

AKTUELL EMPFOHLENE KOMBINATIONSTHERAPIEN

Ganz im Sinne der HAART werden verschiedene Wirkstoffklassen miteinander kombiniert, sodass sich die Therapeutika sowohl in ihrer Wirkung ergänzen, als auch Resistenzbildungen minimiert werden können. Das Standard-Regime besteht aus

- + zwei NRTI
- + plus Integrasehemmer oder
- + plus NNRTI oder
- + plus Proteasehemmer entweder geboostert mit Ritonavir oder Cobicistat

Proteasehemmstoffe Wurden durch die Wirtszelle neue Proteine synthetisiert, ist es die Aufgabe der Protease, diese an bestimmten Stellen zu zerschneiden und so zu funktionellen Proteinen umzuwandeln. Ohne diesen Schritt wäre eine Bildung neuer Viruspartikel nicht möglich. Proteaseinhibitoren imitieren die Substrate des Enzyms, es handelt sich also um Peptidmimetika, sie lassen sich aufgrund struktureller Veränderungen aber nicht durch die Protease spalten. Die Arzneistoffe binden also irreversibel an das aktive Zentrum und setzen so das Enzym außer Gefecht, wodurch die Bildung neuer Viruspartikel unterbunden wird. Zu dieser Gruppe zählen unter anderem Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir und Darunavir. Auch gegen Proteasehemmstoffe können sich Resistenzen ähnlich den NNRTI durch multiple Mutationen entwickeln. Parallelresistenzen innerhalb der Gruppe sind möglich, mit den Wirkstoffen anderer Gruppen jedoch selten.

Entry-Inhibitoren Die ursprünglich als möglicher Impfstoff getestete Substanz Enfuvirtid zeigte in klinischen Studien überraschend antiretrovirale Eigenschaften und wird heute als Entry-Inhibitor, genauer als **Fusionshemmstoff** bei einer HIV-Infektion eingesetzt. Der Arzneistoff verhindert das Andocken des HI-Virions an den Co-Rezeptor des CD4-Rezeptors. Eine Bindung findet so zwar statt, aber letztlich keine Fusion von Virion und Wirtszelle und somit auch keine Zell-Infektion. Der Nachteil ist, dass die Substanz im Gastrointestinaltrakt zerstört wird, sie muss daher parenteral appliziert werden. Maraviroc gehört ebenfalls zu

den Entry-Inhibitoren und zwar zu den **CCR5-Antagonisten**. Dieser CCR5-Rezeptor (Chemokinrezeptor) befindet sich nicht auf allen potenziellen Wirtszellen, sondern vorrangig auf Makrophagen. Durch Bindung des Arzneistoffs an den Rezeptor, kann ein Eindringen in diese Zelle nicht mehr stattfinden. Andere CD4+-Zellen können allerdings weiterhin befallen werden.

Booster-Substanzen Viele Vertreter der antiretroviralen Therapeutika, so zum Beispiel Reverse Transkriptase- oder Protease-Inhibitoren, werden durch das Cytochrom P450-System abgebaut, vor allem durch CYP3A4. Wird zu den eingesetzten Arzneistoffen eine weitere, nicht unbedingt antiretroviral wirksame Substanz hinzugegeben mit dem Ziel den Abbau der Arzneistoffe zu verlangsamen, spricht man von Boosterung. Die Steigerung der Bioverfügbarkeit sowie die Reduktion der Dosis und des Dosisintervalls ergeben sich aus dem reduzierten Abbau des jeweiligen Arzneistoffes. Das bedeutet, dass das Medikament weniger oft am Tag eingenommen wird, was die Adhärenz verbessert und nicht so hoch dosiert werden muss, wodurch Nebenwirkungen bei gleichbleibender Wirkung abgeschwächt werden können. Als Vertreter dieser Klasse ist zum einen Cobicistat zu nennen. Die Substanz zeigt selbst keine Wirkung gegen HIV, verbessert lediglich Aufnahme und Wirkung der Anti-HIV-Therapeutika, weshalb es sich nur in fixer Kombination mit diesen Arzneistoffen auf dem Markt befindet. Ritonavir, der zweite Vertreter dieser Klasse, ist selbst als einer der ersten zugelassenen Protease-Inhibitoren antiretroviral aktiv, kann aber auch als starker CYP3A4-Hemmer zur Boosterung eingesetzt werden. Er wird heute bevorzugt als Protease-Hemmstoff-Booster in einer geringen Dosis von 100 Milligramm eingesetzt.

Fixkombinationen Die entsprechenden Leitlinien der Fachgesellschaften können den Arzt bei der Auswahl der Substanzen unterstützen. Da jedoch jeder Patient in der Praxis einzeln betrachtet werden muss, sollte auch die Auswahl der Therapie individuell nach Krankheitsgeschichte, Verträglichkeit und Komorbiditäten des Betroffenen stattfinden. Dabei können die Substanzen zwar einzeln verordnet werden, im Sinne der Therapietreue des Patienten können allerdings auch Fixkombinationen zum Einsatz kommen. Durch die Kombination verschiedener Arzneistoffe in einer oder zwei Tabletten kann die Therapie übersichtlicher und einfacher gestaltet werden. Dabei orientieren sich die Hersteller an dem Standard-Regime der HAART. ■

Farina Haase,
Apothekerin/Redaktion



Lesen Sie
über Nebenwirkungen und
Wechselwirkungen
online weiter!

Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen Obwohl nicht jede unerwünschte Wirkung bei jedem eintreten muss, ist die Liste der potenziellen Ereignisse lang und betrifft nahezu den ganzen Körper, nicht selten wird daher die Medikation gewechselt oder die Therapie abgebrochen. Einige der unerwünschten Wirkungen können sofort zu Behandlungsbeginn einsetzen und sich im Laufe der Therapie wieder abschwächen (Kurzzeitnebenwirkung), andere setzen erst nach Monaten oder Jahren ein (Langzeitnebenwirkung). Von leichten Dyspepsien bis hin zu massiven Durchfällen sind gastrointestinale Beschwerden keine Seltenheit, sollten aber nach einigen Wochen wieder abklingen. Unter NNRTI kann es häufig zu Behandlungsbeginn zu allergischen Hautreaktionen kommen, die aber reversibel sind. Starke Nieren- oder Leberbeeinträchtigungen sind selten. Die Stoffwechselorgane werden regelmäßig untersucht und gegebenenfalls wird durch den Facharzt eine Dosisanpassung oder ein Substanzwechsel durchgeführt. Auch werden Co-Infektionen (z. B. Hepatitis) oder Co-Medikation (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) bei der Auswahl der ART berücksichtigt. Viele der antiretroviralen Wirkstoffe führen zu einem Verlust der Knochendichte, ähnlich dem Abbau in der Menopause, wodurch sich das Frakturrisiko erhöht. Integrase-Inhibitoren und der NNRTI Efavirenz bringen oftmals unspezifische Störungen des Nervensystems mit sich, von Schlafstörungen bis hin zu Depressionen. Eine besonders gefürchtete Nebenwirkung ist die Lipodystrophie, bei der es zu einer Umverteilung des Körperfetts von Gesicht, Armen und Beinen hin zu Bauch, Brust und Nacken kommt. Sie wird unter moderner Medikation immer seltener und kann mit Hilfe medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie behandelt werden.

Die Nebenwirkungen können symptomatisch behandelt werden. Falls ein Kunde Sie um Rat bittet, bedenken Sie das Interaktionspotenzial der ART bei Ihrer Empfehlung. Die meisten Wirkstoffe werden über das CYP-System abgebaut und können so durch andere Medikamente schnell in ihrer Wirkung verstärkt oder abgeschwächt werden. Sprechen Sie Ihren Kunden auch auf Verordnungen von anderen Ärzten oder Wünschen in der Selbstmedikation an, falls Sie eine mögliche Interaktion erkennen. Sollten Sie sich unsicher sein, halten Sie in jedem Fall ärztliche Rücksprache.

Im letzten Repetitorium-Teil werden unter anderem besondere Umstände (Schwangerschaft/Kinderwunsch), präventive Maßnahmen und Therapieausblicke besprochen – ist eine Heilung möglich? Wird es bald eine Impfung geben? ■

*Farina Haase,
Apothekerin/Redaktion*

DER HIV-PATIENT IN DER APOTHEKE

Auch wenn ein HIV-Infizierter vergleichsweise selten die Offizin betritt, ist natürlich Ihre Beratungskompetenz gefragt! Was können Sie im Speziellen tun?

- + Keine Angst vor einer Ansteckung haben und Kunden wie jeden anderen behandeln.
- + Das Wichtigste: Adhärenz fördern!
- + Wissen um Medikation erfragen: Medikationsplan? Fachärztliche Betreuung? Fragen?
- + Auf Arzneimittelinteraktionen mit anderen Medikamenten (auch Selbstmedikation) achten, darauf hinweisen und ernstnehmen.
- + Bei Unsicherheiten beim Facharzt oder Fach-Apotheker nachfragen, z. B. bei der Deutschen Arbeitsgemeinschaft der HIV kompetenten Apotheker, www.dahka.de.