

# PROJEKT INFORMATION

Herausgegeben von Projekt Information e.V.

**Betroffene informieren Betroffene**

Jahrgang 12, Nr. 2, März / April 2004

## **Was war neu auf der CROI?**

### **Zusammenfassung der „11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections“**

Wie jedes Jahr pilgerten wieder tausende Mediziner und Forscher zum wohl wichtigsten AIDS-Kongress. Jahr für Jahr fällt es schwerer, die Vielfalt der Informationen zu verarbeiten. Wir versuchen einen Überblick über die interessantesten Ergebnisse und Entwicklungen zu geben.....Seite 3

## **Wird endlich gut, was lange währt? Immunbasierte Therapien im Überblick**

Viele Forscher sind der Auffassung, dass die hochaktive antiretrovirale Therapie letztlich nur eine „Krücke“ sein könne. Für einen langfristigen Therapieerfolg müsse das Immunsystem mit in die Therapie einbezogen werden. Wir zeigen auf, welche Methoden heute und in naher Zukunft Aussicht auf Erfolg haben.....Seite 8

## **Geringe Sterblichkeit bei Patienten mit Beginn der HAART: ein Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung**

Kein Zweifel, die HAART hat die Sterblichkeit HIV-Infizierter in den letzten Jahren dramatisch verringert. Doch trotz der Erfolge gibt es - abhängig von der CD4-Zellzahl - immer noch Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung.....Seite 10

### **Editorial**

Editorial von Peter Lechl ..... 2

### **Medizin und Forschung**

Hepatitis C und HIV -  
endlich bessere Heilungschancen? ..... 12  
Kurznachrichten ..... 13

### **Grundlegend & Wissenswert**

Neues zu „Blips“ ..... 14

### **Leben mit HIV**

HIV-Neuinfektionen enorm angestiegen ..... 15  
Genotypische Resistenztests:  
Endlich Erstattung durch Kassen! ..... 16

### **Politik & Soziales**

Moderne Zeiten:  
Erste Erfahrungen mit dem  
„Gesundheits-Modernisierungs-Gesetz“ ..... 17

### **Projekt Information e.V.**

### **Termine**

Terminkalender 2004 ..... 18

## Editorial

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

der Jahresbeginn brachte für viele PatientInnen Ärger und Verwirrung wegen der Praxisgebühr von 10,- Euro pro Quartal und 10,- Euro extra beim Facharzt ohne Überweisung.

Wer dann im Januar seine gewohnte Ration Medikamente aus der Apotheke holte, wurde erneut zur Kasse gebeten: 10,- Euro pro verordnetem Medikament der antiretroviralen Therapie und weitere Zuzahlungen für andere Medikamente z.B. gegen die Therapienebenwirkungen.

Und früher gewohnte Dreingaben der Apotheken wie Vitamine oder Nahrungsergänzungsmittel gab es auch nicht mehr. Für Empfänger von kleinen Renten oder Sozialhilfe war es bisher schon knapp, aber mit diesen zusätzlichen Zahlungen geht es bei vielen Betroffenen an die alltägliche Substanz.

Bei einem Workshop von „Projekt Information“ am 26. Januar zum Thema Gesundheitsreform gab es sogar noch massive Unsicherheiten, ob die Befreiung von den Zuzahlungen bei den Krankenkassen in den nächsten Monaten überhaupt erwirkt werden könnte. Inzwischen hören wir von einigen Betroffenen, dass sie mittlerweile von den Praxisgebühren und Zuzahlungen befreit sind, ein zuviel an Zuzahlung auch bereits rückerstattet wurde.

Im Mittelpunkt unserer Information stehen dieses mal Ergebnisse der CROI. Berichte zu neuen Medikamentenentwicklungen waren eher spärlich. Die Pipeline tröpfelt nur noch. Besonders dringend erwarten wir Medikamente bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Vielfachresistenzen. Mehrere neue Substanzen mit andersartigen Resistenzprofilen wären für eine wachsende Zahl von Patienten notwendig, um wieder eine lang wirksame Kombination zusammenstellen zu können. Versuche, die Wirksamkeit der jetzt verfügbaren Mittel durch Dosiserhöhung und Kombinationen mit Doppel-Proteasehemmern zu erhöhen, kann nur eine Überbrückungshilfe der gegenwärtigen Misere bedeuten. Höhere Dosierungen und mehr Medikamente sind auch weniger verträglich. Mehr Informationen bot die CROI zu Wechselwirkungen der antiretroviralen Mittel und neuen Erkenntnissen zu Einflüssen unterschiedlicher Kombinationen auf die Resistenzentwicklung. Vor nicht so langer Zeit galt die "simple" Therapie als das Nonplusultra, aber es wird komplizierter. Vor allem wenn es um Kombinationen inklusive Viread® geht. Es war verlockend, Medikamente zu kombinieren,

die möglicherweise nicht die gefürchteten Langzeitnebenwirkungen wie z.B. den Fettverlust im Gesicht bewirken. Düster stimmen auch die Ergebnisse zur Therapie der Hepatitis C bei Koinfizierten. Diese zusätzliche Erkrankung, besonders bei dem HCV-Genotyp 1, wird für viele mit der Doppelinfektion zum bedrohlichen Risiko.

Neue Strategien werden erforderlich. Die medizinische Poliklinik München informiert in dieser Ausgabe zu einer Studie über eine Vorbehandlung mit Zytokinen bei einer Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin.

Schon lange wird die vermehrte Überprüfung immunbasierter Therapien in klinischen Studien gefordert. Aber dieser umgekehrte Weg, nicht das Virus zu attackieren, sondern das Immunsystem besser gegen die Angriffe des Virus zu wappnen, ist kompliziert und mit vielen noch nicht ausreichend erforschten Hindernissen gepflastert.

Viele von Ihnen werden mit besonderem Interesse den Überblick zu immunbasierten Therapien lesen: "Wird endlich gut, was lange währt?"

Die Frage "Welche Lebenserwartung und Zukunftsperspektiven habe ich mit der HIV-Infektion?" ist sicherlich nicht generell zu beantworten. In den Zeiten vor der HAART wurden wir mit den Erkrankungen und dem Sterben ringsherum von Ängsten ungleich mehr gebeutelt. Eine dänische Kohortenstudie gibt Hinweise, dass mit einer rechtzeitig begonnenen HAART die Sterblichkeit relativ niedrig liegt. Interessant ist im besonderen, dass das Sterblichkeitsrisiko bei therapierten HIV-Infizierten etwa mit der Lebenserwartung von insulinbehandelten jungen Diabetikern vergleichbar ist. Wie auch in der Allgemeinbevölkerung sind bestimmte Risikofaktoren (Rauchen!) und Lebensstil bedeutsam. Eine ausgeglichene Ernährung und regelmäßiges, ausreichendes körperliches Training können sicherlich einiges zum Gesundbleiben und mehr Lebensqualität beitragen.

In diesem Sinne: raus an die Frühlingsluft, Sonnenschein und warme Tage in vollen Zügen genießen!

*Ihr Peter Lechl*

## Was war neu auf der CROI?

Der wichtigste HIV-Kongress ist nach wie vor die „Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections“, kurz CROI, die dieses Jahr vom 8. bis 11. Februar in San Francisco stattfand.

Mittlerweile scheint der Spardruck auch die Forschungsabteilungen der Pharmakonzerne erreicht zu haben: Zwar wurde wieder über neue Medikamente in den Pipelines berichtet, aber in deutlich geringerem Umfang als in vergangenen Jahren. Sollte sich dieser Trend fortsetzen, könnte dies ein ernstes Problem werden, da Patienten mit mehreren Vorbehandlungen und entsprechend vielen Resistenzmutationen auf immer neue Substanzen mit neuen Resistenzprofilen angewiesen sind. Und auch sonst bleiben, was Wirksamkeit, Verträglichkeit und Einfachheit der Einnahme angeht, bei den heutigen Medikamentenkombinationen oft noch viele Wünsche offen.

### Viel hilft viel, oder? - Kaletra® „high dose“

Kaletra® hat sich als Proteasehemmer etabliert, nicht zuletzt weil diese Substanz auch bei bereits vorhandenen Proteasehemmermutationen noch eine gute Wirksamkeit zeigt. Doch je mehr dieser Mutationen vorliegen, desto geringer die verbleibende Restwirkung von Kaletra®. Nun wurde untersucht, ob man mit einer Dosiserhöhung die Wirksamkeit gegen teilresistente Viren verbessern könnte. Dazu wurden 33 Patienten nach dem Zufallsprinzip auf zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine erhielt 5 Kapseln Kaletra® zweimal täglich (entspricht 667 mg Lopinavir / 167 mg Ritonavir – zweimal täglich), die andere Gruppe erhielt die Standarddosis von Kaletra® - 3 Kapseln zweimal täglich - und zusätzlich noch je eine Kapsel Norvir® (entspricht insgesamt 400 mg Lopinavir / 200 mg Ritonavir – zweimal täglich). Dazu kamen noch zwei bis drei Nukleosidanaloga, die der Arzt auswählte.

Die Talspiegel von Lopinavir in den beiden Gruppen waren gegenüber der Standarddosierung von Kaletra® um 60-70% erhöht. Die Patienten waren alle mehrfach vorbehandelt und ihr Virus hatte im Mittel bereits eine 4fach verringerte Empfindlichkeit gegen Lopinavir. Die Viruslast zu Studienbeginn lag bei etwa 50.000 Kopien/ml, die CD4-Zellzahl betrug im Mittel 91/mm<sup>3</sup>. Nach 48 Wochen war in beiden Studienarmen die Viruslast um etwa 1,4 log abgefallen, 83% der Patienten hatten eine Viruslastsenkung von mehr als 1 log (also um mehr als 90%). 58 % der Patienten erreichten eine Viruslast unter 400 Kopien/

ml. Allerdings war das 667/167 Regime besser verträglich als das 400/200: Weniger Durchfall (11% vs. 23%), weniger häufig schweres Erbrechen (0% vs. 12%) und seltener Triglyzeriderhöhung über 750 mg/dl (26% vs. 65%).

*Quelle: Oral Abstract 134: Bertz R et al.: Lopinavir Inhibitory Quotient Predicts Virologic Response in Highly Antiretroviral-experienced Patients Receiving High-dose Lopinavir/Ritonavir*

### Der Blinde hilft dem Lahmen: Saquinavir und Lopinavir

Wenn man zwei antiretrovirale Substanzen zusammen gibt, bestehen drei theoretische Möglichkeiten, wie sie sich gegenseitig in ihrer Wirkung beeinflussen können: 1) Antagonistisch, d.h. sie schwächen sich gegenseitig ab; 2) Additiv – d.h. die Gesamtwirkung ist die Summe der Einzelwirkungen und 3) Synergistisch, das ist die ideale Kombination bei der die Gesamtwirkung stärker ist als die Summe der Einzelwirkungen. Eine kleine *in-vitro* Studie fand nun, dass bei HI-Viren, die bereits eine gewisse Resistenz gegen Lopinavir (in Kaletra®) haben, jedoch nur eine schwache Resistenz gegen Saquinavir (Invirase® / Fortovase®) die beiden Substanzen Lopinavir und Saquinavir synergistisch wirken. Beim Wildtypvirus ohne Resistenzen ist die Wirkung jedoch nur additiv. Lopinavir scheint also die Wirksamkeit von Saquinavir zu verstärken. Dieses Phänomen ist aber nur messbar, wenn Lopinavir den größten Teil seiner eigenen Wirkung wegen einer Resistenz schon eingebüßt hat. Damit könnte die Kombination aus Kaletra® und Invirase® oder Fortovase® interessant sein für Patienten, die auf Kaletra® alleine nicht mehr optimal ansprechen.

*Quelle: Poster 622: Dam E et. al.: Synergistic Activity of Lopinavir and Saquinavir on Protease Inhibitor-resistant HIV-1*

### Reverset: Neuer Nuke, neues Glück?

Reverset ist ein Nukleosidanalogon, das auch bei HIV-1 Isolaten noch wirksam ist, die gegen AZT, 3TC und andere Nukes resistent sind.

30 HIV-positive Probanden mit CD4-Zellzahlen größer als 50/µl und einer Viruslast von mehr als 5000 Kopien/ml erhielten in einer 10tägigen Monotherapie-studie 50, 100 oder 200 mg Reverset oder Placebo zweimal täglich. In der 50mg-Gruppe betrug die mittlere Viruslastsenkung 1,67 log, in der 100mg-Gruppe

1,8 log. Dabei war die Substanz gut verträglich; zumindest traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf und die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen war ähnlich wie in der Placebo-Gruppe. Damit ist die Bahn frei für weitere Studien mit dieser interessanten Substanz.

*Quelle: Oral Abstract 137: Murphy R L et al.: Tolerance and Potent Anti-HIV-1 Activity of Reverset following 10 Days of Mono-therapy in Treatment-naïve Individuals*

### **Viren müssen draußen bleiben: Attachment Inhibitor BMS-488043**

Seit es mit Fuzeon® gelang, ein Medikament zu entwickeln, das das „Andocken“ von HIV an die Zelle verhindert, hat sich ein riesiges Forschungsfeld eröffnet. BMS hat eine Substanz in der Entwicklung, die als Tablette gegeben werden kann und die die Bindung von HIV an den CD4-Rezeptor blockiert.

In einer Phase-I Studie erhielten 12 HIV-Infizierte Probanden für acht Tage 800 mg der Substanz BMS-488043 zweimal täglich. Drei weitere Probanden erhielten Placebo. Einschlusskriterien waren eine Viruslast zwischen 5000 und 500.000 Kopien/ml sowie eine CD4-Zellzahl größer als 250/µl.

Nach acht Tagen war die Viruslast unter dem neuen Medikament im Mittel um 0,73 log abgefallen (Bereich +0,34 log bis -1,43 log), die CD4-Zellzahl war im Durchschnitt um 106 Zellen/µl angestiegen (Bereich -214 bis +242). Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf und kein Patient brach die Studie ab.

*Quelle: Oral Abstract 141: Hanna G et al.: Antiviral Activity, Safety and Tolerability of a Novel, Oral Small-molecule HIV-1 Attachment Inhibitor; BMS-488043 in HIV-1-infected Subjects.*

### **Die Hoffnung stirbt zuletzt: Neue Daten zu Therapiepausen**

Nachdem schon seit einiger Zeit klar ist, dass Therapiepausen die hochgesteckten Erwartungen, die man in sie setzte (Stichwort: „endogene Impfung“) nicht erfüllen können, war eine der letzten Hoffnungen die Therapiepausen bei HIV-Patienten, die unmittelbar nach der Infektion mit einer Therapie begonnen hatten. Man erhoffte sich, dass das noch relativ ungeschädigte Immunsystem durch die HAART genügend Zeit bekommt, selbst eine ausreichende

Immunabwehr gegen HIV auf die Beine zu stellen, so dass man dann nach einiger Zeit die Therapie gefahrlos absetzen könnte.

Leider sieht die Wirklichkeit anders aus. Obwohl von 14 Patienten, die unmittelbar nach ihrer HIV-Infektion mit einer HAART begonnen hatten und danach drei strukturierte Therapiepausen gemacht hatten, 11 die Viruslast während der 4. Therapiepause für mindestens 90 Tage unter 5000 Kopien/ml halten konnten, stieg im weiteren Verlauf bei allen die Viruslast wieder an und die CD4-Zellzahl begann abzufallen. Und dies, obwohl durch die strukturierten Therapiepausen eine starke Vermehrung der CD8-Zellen erfolgte, von denen man glaubt, dass sie für eine erfolgreiche Abwehr von HIV erforderlich sind.

Die Autoren folgern, dass diese Studie nicht nur Konsequenzen für die Behandlung hat, sondern auch für die Entwicklung eines Impfstoffes und dass die langfristige Kontrolle von HIV durch das Immunsystem wahrscheinlich schwieriger zu erreichen sein wird, als bisher angenommen.

*Quelle: Oral Abstract 8: Kaufmann D et al.: Limited Durability of Immune Control following Treated Acute HIV Infection.*

### **Trügerische Sicherheit: Resistenz vorhanden, aber nicht messbar**

Resistenztests können eine wertvolle Hilfe sein, um eine neue Therapie zusammenzustellen. Allerdings können damit nur Viren erfasst werden, die mehr als etwa 10-30% der Gesamtvirenpopulation in einem Infizierten ausmachen. Virusmutanten, die weniger als 10% ausmachen, werden von den Standardtests nicht erfasst. Dies machte eine Studie deutlich, in der bei NNRTI-vorbehandelten und –unvorbehandelten Patienten vor Studienbeginn ein Resistenztest veranlasst wurde. Alle Patienten erhielten eine Sustiva®-haltiges Regime. Die NNRTI-vorbehandelten Patienten ohne (messbare) Resistenzen schnitten dabei nicht besser ab als die Patienten, die bereits Resistenzmutationen gegen Sustiva® hatten. Eine Nachanalyse mit einem aufwändigeren Resistenztest ergab, dass bei den NNRTI-vorbehandelten Patienten sehr wohl schon Resistenzen gegen NNRTI vorhanden waren, aber diese machten eben nur 0,6-7,2% der Viruspopulation aus und waren deshalb von den Standard-Resistenztests nicht erfasst worden.

Man kann vereinfachend sagen: Wenn im Resistenztest eine Resistenzmutation gefunden wird, kann man

davon ausgehen, dass sie auch vorhanden ist und für die weitere Behandlung von Bedeutung ist. Findet man keine Resistenzmutationen, heißt das noch lange nicht, das auch keine vorhanden sind!

*Quelle: Oral Abstract 39: Mellors J et al.: Low-frequency NNRTI-resistant Variants Contribute to Failure of Efavirenz-containing Regimens.*

### **Alles andere als süß: (Prä-)Diabetes durch HIV und HAART**

HIV und HAART stehen im Verdacht, den Zuckerstoffwechsel ungünstig zu beeinflussen. Im Rahmen der Multicenter AIDS Cohort Study wurde nach Zusammenhängen gesucht. Als Prädiabetes galt dabei ein Nüchternblutzucker von mehr als 110 mg/dl („nüchtern“ heißt in diesem Zusammenhang: ohne etwas gegessen zu haben und ohne zuckerhaltige Getränke konsumiert zu haben!), als Diabetes galt ein Nüchternblutzucker über 126 mg/dl, sowie der Gebrauch von antidiabetischen Medikamenten.

Die Forscher fanden, dass HIV-positive Männer ein 4,4fach erhöhtes Risiko für einen Prädiabetes hatten im Vergleich zu HIV-Negativen. Das Risiko für einen Diabetes war bei HIV-Positiven, die eine HAART einnahmen, um den Faktor 3,1 erhöht. Dabei erhöhte eine HAART mit einem Proteasehemmer das Risiko um den Faktor 1,9; eine HAART mit Zerit® erhöhte das Risiko um den Faktor 2,1 und eine HAART mit Sustiva® erhöhte das Risiko für Prädiabetes oder Diabetes um den Faktor 3,9.

*Quelle: Oral Abstract 17: Brown TT et al.: Prevalence and Incidence of Pre-diabetes and Diabetes in the Multicenter AIDS Cohort Study.*

### **Lipoatrophie, mitochondriale Toxizität und Nukleosidanaloga**

Seit einiger Zeit hegen Forscher den Verdacht, dass der Verlust von Fettmasse im Gesicht, am Gesäß und an Armen und Beinen („Lipoatrophie“) vor allem auf eine Störung des Energiestoffwechsels in den „Kraftwerken“ unserer Zellen, den Mitochondrien, zurückzuführen ist. Diese Störung, für die man vor allem Nukleosidanaloga und hier besonders das Zerit® verantwortlich macht, bezeichnet man als „mitochondriale Toxizität“.

Eine Studie an HIV-negativen Probanden, die über 6 Wochen entweder AZT/3TC (Combivir®) oder d4T/3TC (Zerit®/Epivir®) erhielten, erhärtet den Verdacht:

Schon nach 2 Wochen war die Produktion wichtiger Enzyme des Energiestoffwechsels dramatisch verringert:

Genprodukt	Verringerung unter AZT/3TC	Verringerung unter d4T/3TC
COX1	-44%	-84%
COX3	-85%	-90%
Cyt b	-43%	-75%
PPAR $\alpha$	-44%	-65%
SREBP1	-45%	-10%

Besonders interessant ist, dass PPAR $\alpha$  verringert ist, da dieses Gen vermutlich auch bei der Beteiligung der Proteasehemmer bei der Lipodystrophie eine Rolle spielt. Dieser Zusammenhang könnte erklären, warum bei einer Kombination von Proteasehemmern mit bestimmten Nukleosidanaloga die Symptome einer Lipodystrophie bzw. Lipoatrophie schneller auftreten oder deutlicher ausgeprägt sind.

*Quelle: Mallon P et al.: Oral Abstract 17: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Decrease Mitochondrial and PPAR $\gamma$  Gene Expression in Adipose Tissue after only 2 Weeks in HIV-uninfected Healthy Adults.*

### **Efavirenz (Sustiva®) nach Absetzen noch über zwei Wochen im Blut**

Dass die NNRTI Sustiva® und Viramune® sehr lange im Blut bleiben ist auf der einen Seite ein Vorteil, weil sie es eher „verzeihen“, wenn man mal eine Dosis vergisst. Auf der anderen Seite kann es aber zum Problem werden, wenn man die Therapie absetzen möchte. Wenn man z.B. eine Therapie aus Combivir® und Sustiva® absetzt, ist von den Bestandteilen von Combivir® nach drei Tagen so gut wie nichts mehr im Blut, während Sustiva® deutlich länger in wirksamen Mengen vorhanden ist. Dadurch macht man praktisch über eine gewisse Zeit eine Monotherapie. Und gerade die NNRTI sind in der Monotherapie extrem anfällig für eine Resistenzentwicklung.

In dieser Studie wurde von 8 HIV-positiven Patienten das Blut am Tag des Absetzens von Sustiva®, sowie 4, 7, 14 und 21 Tage danach untersucht. Die gefundenen Wirkstoffspiegel von Sustiva® waren:

Tag 0:	3004 ng/ml (Bereich 894 – 8216 ng/ml)
Tag 7:	310 ng/ml (Bereich <40 – 4478 ng/ml)
Tag 14:	149 ng/ml (Bereich <40 – 1845 ng/ml)
Tag 21:	62 ng/ml (Bereich <40 – 637 ng/ml)

Die  $IC_{90-95}$ , also diejenige Konzentration, bei der eine 90-95% Hemmung der Virusvermehrung erfolgt, liegt für Sustiva® (korrigiert um die Plasmaproteinbindung) im Bereich von 50 – 800 ng/ml.

Das bedeutet, dass bei einigen Patienten auch drei Wochen nach dem Absetzen von Sustiva® noch Wirkstoffspiegel im Blut sind, die eine antivirale Restwirkung haben. Da aber bekannt ist, dass bei NNRTI schon eine einwöchige Monotherapie ausreicht, um eine Resistenz hervorzurufen, besteht in solchen Fällen höchste Gefahr für eine Resistenzentwicklung.

Die Autoren schlagen deshalb vor, etwa zwei Wochen vor dem geplanten Absetzen der Therapie Sustiva® durch eine Substanz mit einer kürzeren Halbwertszeit auszutauschen. Das von einigen Ärzten praktizierte Verfahren, Sustiva® drei Tage vor den anderen Medikamenten abzusetzen, erscheint im Licht dieser Daten sehr riskant.

*Quelle: Oral Abstract 27: Taylor S et al.: Stop Study: After Discontinuation of Efavirenz, Plasma Concentrations May Persist for 2 Weeks or Longer.*

### **Peg-Interferon + Ribavirin bei Hepatitis C: Schlechte Ergebnisse bei Genotyp 1**

Die chronische Hepatitis C wird immer mehr zum Problem – auch und gerade bei HIV-Koinfizierten. Die Standardtherapie besteht derzeit aus einer Kombination aus Interferon und Ribavirin. Einen Fortschritt erhoffte man sich durch den Einsatz von pegyliertem Interferon („Peg-Interferon“), das länger im Körper verbleibt und deshalb – obwohl es nur einmal pro Woche gespritzt werden muss – eine bessere Wirksamkeit hat als das Standardinterferon. Unglücklicherweise spricht der besonders häufige Genotyp 1 des Hepatitis-C-Virus besonders schlecht auf die Therapie an.

In dieser Studie wurden insgesamt 133 HIV/HCV-Koinfizierte behandelt. Sie erhielten entweder 180 mg Peg-Interferon-2a einmal wöchentlich über 48 Wochen oder herkömmliches Interferon-2a 6 MIU dreimal wöchentlich für die ersten 12 Wochen und anschließend 3 MIU dreimal wöchentlich für die anschließenden 36 Wochen. Beide Arme erhielten zusätzlich Ribavirin in ansteigender Dosierung von 600 bis 1000 mg pro Tag.

Nach Woche 24 hatten war bei 44 % der Patienten in der Peg-Interferon-Gruppe die HCV-RNA unter die

Nachweisgrenze von 60 IU/ml gefallen gegenüber nur 15 % bei normalem Interferon.

Zu Studienende nach 48 Wochen betrug diese Werte 41% vs. 12%.

Innerhalb des Peg-Interferon-Arms gab es deutliche Unterschiede: Bei Patienten mit Genotyp 1 sprachen nur 29 % an, während Patienten mit anderen Genotypen zu 80 % ansprachen. Die Autoren fordern deshalb neue Strategien zur Behandlung von Patienten mit Genotyp 1

*Quelle: Oral Abstract 110: Chung R et al.: A Randomized, Controlled Trial of PEG-Interferon-alfa-2a plus Ribavirin vs. Interferon-alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-co-infected Persons: Follow-up Results of ACTG A5071*

### **Und nochmal: Peg-Interferon + Ribavirin bei Hepatitis C**

Eine zweite Studie mit ähnlichem Design zeigte ähnliche Ergebnisse. Hier wurden 860 HIV/HCV-Koinfizierte auf drei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe erhielt herkömmliches Interferon-alpha-2a (IFN) 3 MIU dreimal pro Woche plus 800 mg/Tag Ribavirin (RBV). Die zweite Gruppe bekam Peg-Interferon-a-2a (PEG-IFN) 180 mg pro Woche plus Placebo. Die dritte Gruppe schließlich erhielt Peg-Interferon-a-2a 180 mg pro Woche plus 800 mg/Tag Ribavirin. Alle drei Gruppen wurden für 48 Wochen behandelt. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen war definiert als eine HCV-Viruslast unter 50 IU/ml 24 Wochen nach Ende der Behandlung (d.h. in Woche 72).

Die Ergebnisse im Einzelnen

	IFN/ RBV	PEG-IFN/ Placebo	PEG-IFN/ RBV
Virologisches Ansprechen	12%	20%	40%
Bei Genotyp 1	7%	14%	29%

*Quelle: Oral Abstract 112: Torriani FJ et al.: Final Results of APRICOT: A Randomized, Partially Blinded, International Trial Evaluating Peginterferon-alfa-2a + Ribavirin vs. Interferon-alfa-2a + Ribavirin in the Treatment of HCV in HIV/HCV Co-infection.*

## Neue Rolle für AZT: Verhinderung der K65R-Mutation...

Das häufige Versagen von Kombinationen aus drei Nucleosidanaloga erregte in letzter Zeit viel Aufsehen („Projekt Information“ berichtete). Dabei fiel auf, dass eine seit langem bekannte Resistenzmutation dabei viel häufiger auftauchte: Die K65R Mutation, oft in Verbindung mit der M184V.

Die Firma Virco, Anbieter von Resistenztests, speichert in ihrer Datenbank die genetischen Informationen aller Viren, die zur Resistenzbestimmung eingesandt werden. Eine Analyse von über 60.000 Virusdaten ergab, dass die Häufigkeit der K65R Mutation von 0,8% im Jahr 1998 auf 3,8% in 2003 angestiegen war. HIV-1-Viren, die die K65R-Mutation tragen, sind um 2,5-10fach weniger empfindlich gegen alle am Markt befindlichen Nucleosidanaloga mit Ausnahme von AZT (in Retrovir®, Combivir®, Trizivir®). Außerdem fiel auf, dass Viren, die die typischen AZT-Mutationen trugen (41L, 67N, 210W, 215Y/F, die sogenannten „Thymidin-assoziierten Mutationen“ oder kurz TAM), nur sehr selten auch eine K65R Mutation hatten. Dies weist darauf hin, dass K65R und TAM sich gegenseitig behindern, also antagonistisch sind. Fügt man mit gentechnischen Methoden in TAM-beherbergende Viren auch die K65R ein, so wurde die AZT-Resistenz um den Faktor 3 bis 30 verringert. Umgekehrt verringerten TAM die Resistenz von K65R-Viren gegen ddC (Hivid®), ddI (Videx®), d4T (Zerit®), Abacavir (in Ziagen® und Trizivir®) und Tenofovir (Viread®).

Die Autoren folgern, dass man möglicherweise Nucleosidanaloga, die die K65R Mutation hervorrufen können, mit AZT kombinieren sollte, um das Auftreten der K65R Mutation möglichst zu verhindern.

*Quelle: Oral Abstract 54: Parikh U et al.: K65R: A Multinucleoside Resistance Mutation of Increasing Prevalence Exhibits Bi-directional Phenotypic Antagonism with TAM.*

### ... und erste klinische Daten

Eine weitere Arbeit zeigt, dass diese labor-experimentellen Daten wohl auch für die therapeutische Realität von Bedeutung sind. In einer Pilotstudie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer einmal täglich gegebenen Kombination aus AZT, 3TC und ABC (als Trizivir®) zusammen mit Tenofovir (Viread®) untersucht. Zur Erinnerung: Eine Studie nur mit 3TC, ABC und Tenofovir (ESS30009-Studie)

wurde wegen häufigen Therapieversagens abgebrochen. Dabei traten unerwartet oft die K65R und die M184V Mutationen auf.

Die Patienten hatten zu Studienbeginn eine mittlere Viruslast von 5,1 log (125.000 Kopien/ml) und eine mittlere CD4-Zellzahl von 226/µl. Die Patienten waren nicht vorbehandelt. 24-Wochen-Daten von 54 Patienten liegen vor. Danach hatten 78% eine Viruslast unter 400 Kopien/ml und 67% eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. Diese Ergebnisse sind deutlich besser als die in der ESS30009-Studie erzielten. Von den Patienten, deren Therapie versagte, hatte nur einer die K65R Mutation.

Die Autoren folgern, dass die Zugabe von AZT die Kombination aus 3TC, ABC und Tenofovir deutlich weniger empfindlich gegen die Entwicklung der K65R Mutation machte. Und dies sogar, obwohl Trizivir® nur einmal täglich gegeben wurde – derzeit ist diese Kombinationstablette nur für die zweimal tägliche Gabe zugelassen.

*Quelle: Oral Abstract 53: Elion R et al.: COL40263: Resistance and Efficacy of Once-daily Trizivir and Tenofovir DF in Antiretroviral Naive Subjects.*

### Düstere Aussichten: Mehr Krebs durch HIV?

Seit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) sind die AIDS-definierenden Krebserkrankungen (Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin Lymphom und Cervixkarzinom) deutlich zurückgegangen.

In dieser Untersuchung verglichen die Autoren nun die Daten aus der HOPS (HIV Outpatient Study) Kohorte mit vergleichbaren Daten der Allgemeinbevölkerung im Bezug auf das Auftreten anderer Krebsarten.

Wenn man Alter, Rasse, Geschlecht und Rauchverhalten in die Auswertung einbezog, blieben vier Krebsarten übrig, die bei HIV-Patienten häufiger aufzutreten scheinen als in der Allgemeinbevölkerung:

Lungenkrebs:	2,13 mal häufiger
Hodgkin-Lymphom:	4,58 mal häufiger
Anal-Karzinom:	10,13 mal häufiger
Hautkrebs (Melanom):	2,99 mal häufiger

Andere, häufig auftretende Krebsarten wie Brustkrebs, Dickdarmkrebs und Prostatakrebs kamen nicht vermehrt vor.

Vielleicht sollte untersucht werden, ob diese erhöhten Häufigkeiten bestimmter Krebsarten durch den unterschiedlichen Lebensstil und das unterschiedliche Freizeitverhalten der Hauptbetroffenengruppe erklärt werden könnte.

*Quelle: Oral Abstract 81: Patel P et al.: Incidence of Non-AIDS-defining Malignancies in the HIV Outpatient Study.*

*Zusammenstellung: Siegfried Schwarze*

---

## Wird endlich gut, was lange währt? Immunbasierte Therapien im Überblick

---

Trotz mehr als zwei Jahrzehnte intensiver Forschung gibt es bis heute keine zugelassene „immunbasierte Therapie“ für die HIV-Infektion.

Während immer neue antiretrovirale Substanzen durch die Forschungspipelines der Firmen rauschen, tröpfeln nur wenige, möglicherweise erfolgversprechende immunologische Behandlungsansätze einer Überprüfung in klinischen Studien entgegen. Dieses Ungleichgewicht beruht zum Teil darauf, dass wir viel weniger über die Auswirkungen von HIV auf das Immunsystem wissen im Vergleich zum ziemlich gut erforschten viralen Lebenszyklus. Ohne dieses Wissen beruhen die Ziele der immunbasierten Strategien meist auf mehr oder weniger plausiblen Theorien. Im Gegensatz dazu können neue antivirale Substanzen gezielt gegen bekannte Schritte in der Virusvermehrung entwickelt werden.

Hinzu kommt, dass diejenigen immunbasierten Therapien, die es bis heute in eine klinische Phase III Studie geschafft haben, kläglich versagten („Remune“, „Salk-Impfstoff-Kandidat“, „GM-CSF“). Diese Ergebnisse ermutigen Industrie und Forschung nicht gerade, solche Strategien massiv weiter zu verfolgen.

Trotz all dieser Probleme ist doch noch eine Anzahl immunbasierter Therapie in der Entwicklung, über die wir im Folgenden einen Überblick geben wollen:

Mit Beginn der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) kehrte auch das Interesse für therapeutische Impfstoffe zurück. Die Unterdrückung des HI-Virus und die damit verbundene Wiedererstarkung des Immunsystems sollte, so hoffte man, eine Chance für eine neue und effektivere Antwort des T-Zellsystems gegen HIV bieten. Das primäre Ziel wäre eine bessere Kontrolle der HI-Virusvermehrung während Therapiepausen. Damit würde die langfristige Abhängigkeit von der HAART reduziert. Leider gibt es bis heute keine überzeugenden Daten die belegen würde, dass eine therapeutische Impfung beim Menschen die Immunkontrolle von HIV während einer Therapiepause verbessern kann. Einige Forscher, z.B. die Französin Brigitte Autran, sind dennoch optimistisch, was die Aussichten dieses Therapieansatzes anbelangt. Andere bleiben skeptisch. In letzter Zeit wurde dieses Forschungsgebiet neu belebt durch das Engagement zweier großer Pharmafirmen (GSK und MSD), die jetzt therapeutische Impfstoffkandidaten in Studien prüfen.

### Der Klassiker: Interleukin-2

Interleukin-2 (IL-2) wird seit Mitte der 80er Jahre in Studien getestet. Die Substanz gehört zu einer Gruppe von Botenstoffen, den Zytokinen, die Signale zwischen den Zellen des Immunsystems übermitteln. Anfangs bezeichnete man IL-2 als „T-Zell-Wachstumsfaktor“, weil es die Vermehrung von T-Zellen anregt. Inzwischen weiß man viel mehr über die wichtigen Funktionen von IL-2, z.B. auch über seine Rolle beim „programmierten Zelltod“. Viele Studien haben gezeigt, dass IL-2 als Infusion oder subcutane Injektion (Spritze unter die Haut) die CD4-Zellzahlen bei Menschen mit HIV erhöhen kann. Noch ist allerdings unklar, ob diese CD4-Zellen auch voll funktionsfähig sind und damit die Zahl der AIDS-definierenden Erkrankungen verringert werden können und die Überlebenszeit verlängert wird. Außerdem kann IL-2 unangenehme, „grippeartige“ Nebenwirkungen verursachen: Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen und Krankheitsgefühl sind typisch. Dennoch ist es gut möglich, dass die gelegentliche Gabe von IL-2 (als „Zyklus“ für einige Tage, dann wieder mehrere Monate Pause) langfristig zu einem klinischen Nutzen führt. Dies wird zur Zeit in zwei großen klinischen Endpunktstudien, SILCAAT und ESPRIT, überprüft. Erste Ergebnisse erwartet man Ende 2005.



Mittlerweile ist eine gentechnologisch abgewandelte Form von IL-2, bekannt als „BAY 50-4798“ in früher klinischer Entwicklung. Diese Substanz soll vor allem weniger Nebenwirkungen haben.

### Die neuen Interleukine: IL-7 und IL-15

Mittlerweile sind auch Studien geplant für zwei „neuere“ Mitglieder der Zytokin-Familie: IL-7 und IL-15. Studien mit IL-7 bei SIV-infizierten Affen zeigten dramatische Anstiege bei der Zahl der CD4- und CD8-Zellen ohne gleichzeitig die Virusvermehrung zu stimulieren. Eine Phase-I-Studie am Menschen ist in der Planung. IL-15 kann die Vermehrung von T-Zellen ankurbeln und die Virus spezifische CD8 T-Zellantwort verstärken (zumindest bei Versuchen im Labor und bei Rhesus-Affen). Außerdem scheinen höhere IL-15-Spiegel mit einer verbesserten Kontrolle der Viruslast während Therapiepausen einherzugehen. Eine Pilotstudie mit IL-15 bei SIV-infizierten Affen wurde auf der Retrovirus Conference im Februar vorgestellt. Vorläufige Ergebnisse zeigen einen deutlichen Anstieg der CD8-Zellzahlen. Die Auswertung des Effekts auf die Viruslast und die virusspezifischen Immunzellen läuft derzeit. Falls diese Ergebnisse günstig ausfallen, hoffen die Forscher, bald Studien zum Einsatz von IL-15 beim Menschen planen zu können.

### Hemmung der „bösen“ Interleukine: Anti-IL-4 und IL-13

Eine weitere Strategie zielt darauf ab, potenziell schädliche Zytokine zu blockieren. Eine kleine Biotech-Firma namens Regeneron entwickelt eine „IL-4/IL-13-Falle“, da diese Interleukine vermutlich die Virus spezifische CD8-T-Zell-Antwort hemmen. Die Ergebnisse einer Phase-I-Dosisfindungsstudie an HIV-negativen Probanden zeigte, dass die Substanz gut vertragen wurde und eine lange Halbwertszeit von 13 Tagen hat. Weitere Studien an HIV-Infizierten Probanden sind geplant.

### „Doping“ für Antigen präsentierende Zellen

Tucarezol ist der Name eines weiteren Kandidaten für eine immunbasierte Therapie. Diese Substanz befindet sich seit den frühen 90er Jahren in der Entwicklungspipeline von GlaxoSmithKline. Sie scheint die Interaktion von Antigen präsentierenden Zellen und T-Zellen zu verstärken und die zelluläre Immunantwort bei Mäusen und Menschen zu verbessern. Vorläufige Ergebnisse einer Phase-I-Studie bei 17 HIV-Infizierten Probanden ergaben eine Zunahme der naiven CD4-

Zellen und einen Anstieg der neu im Thymus gebildeten T-Zellen. Damit stehen die Chancen gut für weitere, größere Studien.

### Verbesserte Zellverständigung

Zwei noch experimentelle Substanzen sollen die T-Zell-Funktion über die Signalmoleküle auf der Zelloberfläche beeinflussen. Der eine Wirkstoff bindet an CTLA-4, ein Molekül, das auf HIV-infizierten T-Zellen häufiger vorkommt und die Abwehrreaktion des Körpers behindert. Im Juni 2003 begann die Biotech-Firma Medarex eine Phase-I-Studie mit dem anti-CTLA-4-Antikörper MDX-010 bei mehrfach vorbehandelten HIV-Patienten mit versagender HAART. Ziel ist es, die hemmende Wirkung von CTLA-4 aufzuheben und damit die HIV-spezifische Immunantwort zu verstärken. Bis jetzt sind noch keine Ergebnisse dieser Studie bekannt.

Ein weiteres mögliches Ziel für eine immunbasierte Therapie ist CD40. Die Zellkommunikation über CD40 und dessen Partner (CD40-Ligand, CD40L) könnte ebenfalls zu einer Verbesserung der virusspezifischen Immunantwort durch CD8-Zellen führen. Die Rechte an dieser Substanz lagen bei der Firma Immunex, die kürzlich von Amgen aufgekauft wurden. Bisher hat sich Amgen nicht zu Plänen für die weitere Entwicklung der Substanz geäußert.

### „Ferner liefern“: Hollis-Edens Wundermittel und das gute, alte alpha-Interferon

Ein Grenzgänger zwischen antiviralen Medikamenten und immunbasierter Therapie ist das bereits für die Behandlung der Hepatitis C zugelassene pegylierte alpha-Interferon. Es hat einerseits direkte antivirale Effekte und verbessert andererseits die zelluläre Immunantwort beim Menschen. Die „nackte“ (unpegylierte) Form von alpha-Interferon wurde lange Jahre als mögliche HIV-Therapie untersucht. Leider waren die Ergebnisse wenig überzeugend. Allerdings setzt man in die modernere, pegylierte Form neue Hoffnungen. Untersuchungen zusammen mit einer HAART und im Kontext von Therapiepausen finden derzeit statt.

Eine weitere Substanz, die die zelluläre Immunantwort verbessern soll, ist das hormonähnliche HE2000 der Firma Hollis-Eden. Allerdings sind viele Forscher skeptisch, da diese Firma mit den angeblich fantastischen Ergebnissen einer kleinen südafrikanischen Studie

wirbt, ohne diese bisher in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht zu haben.

### **Comeback für immunsuppressive Substanzen?**

Der Zusammenhang zwischen verstärkter Aktivierung des Immunsystems und schnellerem Fortschreiten der HIV-Erkrankung brachte Forscher dazu, Substanzen bei der HIV-Infektion zu untersuchen, die eigentlich immunsuppressiv wirken, also die Aktivität des Immunsystems dämpfen. Solche Medikamente sind z.B. Cyclosporin, Cortison, Hydroxyurea oder Mycophenolsäure. Diese Substanzen sind alle bereits für andere Krankheiten zugelassen und keiner der Hersteller entwickelt sie als immunbasierte Therapie für HIV. Dennoch wird ihr Einsatz, normalerweise zusätzlich zur HAART, weltweit von verschiedenen Forschergruppen untersucht.

### **CD4 Re-Infusion**

Schließlich gibt es noch einige Ansätze, die darauf beruhen, CD4-Zellen außerhalb des Körpers zu vermehren, eventuell gentechnologisch zu verändern und wieder in den Körper zurück zu infundieren. Die „Activated Cellular Therapy“ (ACT) der Firma NeoProbe kommt ohne gentechnologische Veränderung aus. Dabei sollen aus den Lymphknoten bestimmte CD4-Zellen isoliert werden, die HIV-unterdrückende Faktoren wie beta-Chemokine produzieren. Diese Zellen werden außerhalb des Körpers vermehrt und schließlich als Infusion wieder in den Körper eingebracht. Obwohl es bereits interessante Daten aus einer kleinen Pilotstudie gibt, ist die Entwicklung derzeit gestoppt, da die Firma einen finanzkräftigen Partner für die weitere Entwicklung sucht.

Mindestens drei Biotech-Firmen versuchen, CD4-Zellen gentechnisch so zu verändern, dass sie dem Angriff der HI-Viren besser standhalten können. Auch diese Zellen sollen dann außerhalb des Körpers vermehrt und schließlich dem Patienten zurück infundiert werden. Ein ähnlicher Ansatz verändert sowohl CD4- als auch CD8-Zellen derart, dass sich HIV in ihnen kaum mehr vermehren kann. Erste Ergebnisse dieser Untersuchungen stimmen vorsichtig optimistisch, aber es ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch völlig unklar, ob diese Strategien es bis zu Wirksamkeitsstudien beim Menschen schaffen werden.

Quelle: [www.thebody.com/tag/feb04/ibt.htm](http://www.thebody.com/tag/feb04/ibt.htm)

Übersetzung: Siegfried Schwarze

## **Geringe Sterblichkeit bei Patienten mit Beginn der HAART: ein Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung**

In einer dänischen Kohortenstudie wurde die Sterblichkeitsrate von HIV-Patienten, etwa 3,5 Jahre mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) behandelt, mit der Allgemeinbevölkerung verglichen. Die bisherigen Informationen zur Sterblichkeit in Verbindung mit der HIV-Infektion wurden meist aus Studien zu Risikofaktoren für das Fortschreiten der Erkrankung oder aus Vergleichen mit historischen Kohorten gewonnen. Dänemark hat ein einzigartiges Registrierungssystem, eine sog. Bürger-Registrierungsnummer. Damit werden statistische Vergleiche sicherer. Es wird eine Vielfachregistrierung eines einzelnen Patienten vermieden. Damit kann auch festgestellt werden, ob die Patienten gestorben oder aus der Region weggezogen sind, wenn sie im weiteren Studienverlauf verloren gehen. Bei der HIV-Kohortenstudie in Westdänemark wurde den HIV-infizierten Patienten eine Allgemeinbevölkerungskontrolle gegenübergestellt, eine zufällig zugeordnete Stichprobe aus dem dänischen Bürgerregistrierungssystem. Für jeden HIV-infizierten Patienten wurden die Daten von 100 Einwohnern aus der Bevölkerungsstichprobe abgerufen. Diese Gruppe wurde nach Geschlecht und Alter auf die HIV-infizierte Gruppe abgestimmt. Bis zum Januar 2002 wurden 971 HIV-Patienten in die Studie aufgenommen. Die Patientendaten beinhalten Geburtsdatum, Geschlecht, Ansteckungsweg, Ethnie, Datum des ersten positiven HIV-1-Tests und die Diagnose AIDS-definierender Erkrankungen. Weiterhin erfasst wurden Datum und Ursache im Todesfall, Datum des Beginns der HAART, Daten zur Einnahme und Beendigung der Einnahme antiretroviraler Substanzen, Gründe für Wechsel der HAART, prophylaktische Behandlung gegen opportunistische Infektionen und Laborwerte (CD4-Zellzahl, Viruslast, Cholesterin- und Triglyzeridwerte).

### **Studiendesign**

In der Analyse der relativen Sterblichkeit wurde eine Personen-Jahre-Analyse benutzt, um die Todesrate während des Studienzeitraums zu bestimmen. Personen-Jahre mit Risiko ergaben sich aus der Zeit vom Beginn der HAART bis zum Todesdatum. Für beide Gruppen wurde eine Sterblichkeitsrate pro 1000 Per-

sonen-Jahre mit Risiko kalkuliert und für den Vergleich zwischen den Gruppen das Verhältnis zwischen den beiden Sterblichkeitsraten. Die Kohorte HIV-Infizierter wurde in vier Gruppen je nach CD4-Zellzahl vor Studienbeginn eingeteilt: < 50, 50-99, 100-199 und über 200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>. Für jede CD4-Zell-Gruppe wurde das Sterblichkeitsrate-Verhältnis aus dem Vergleich mit der Sterblichkeitsrate der HIV-Infizierten mit der der Allgemeinbevölkerungs-Kontrolle kalkuliert. Die gleiche Vorgehensweise zur Ermittlung der Sterblichkeitsrate diente für die Unterteilung der HIV-Infizierten in zwei weitere Gruppen: HI-Viruslast unter 100 000 Kopien und über 100 000 Kopien/ml vor Beginn der HAART.

### Ergebnisse:

Insgesamt wurden 647 HIV-Infizierte mit dem Beginn der HAART vor dem 01.01.2002 in die Analyse eingeschlossen, daraus ergaben sich für den Studienzeitraum 1970 Personen-Jahre mit Risiko. 66,8 % der Patienten waren männlich. Das Durchschnittsalter mit Start der HAART lag bei 37,3 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten (52,6 %) hatten sich durch heterosexuelle Kontakte infiziert. Die mittlere CD4-Zellzahl betrug 198 Zellen/mm<sup>3</sup>, die mittlere HI-Viruslast lag bei 63.096 Kopien/ml, jeweils vor Beginn der HAART. 44 % hatten vorher bereits eine antiretrovirale Behandlung als Mono- oder Zweifachtherapie erhalten. Mit dem Start der HAART erhielten 64,9 % eine Kombination inklusive Proteasehemmer, 11,6 % einen Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), 5,1 % einen NNRTI plus Proteasehemmer und 6,5 % eine Therapie mit drei Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI). Insgesamt konnten bei 25 Patienten im Zeitraum von sechs Monaten des Beginns der HAART keine CD4-Zellen gemessen werden. Diese wurden von den Analysen der CD4-Zell-Gruppen ausgeschlossen. Die Anteile von Patienten an den jeweiligen CD4-Zell-Gruppen:

Ausgangs-CD4-Zellzahl/mm <sup>3</sup>	Anzahl Patienten
unter 50	118
50-99	69
100-199	134
über 200	301

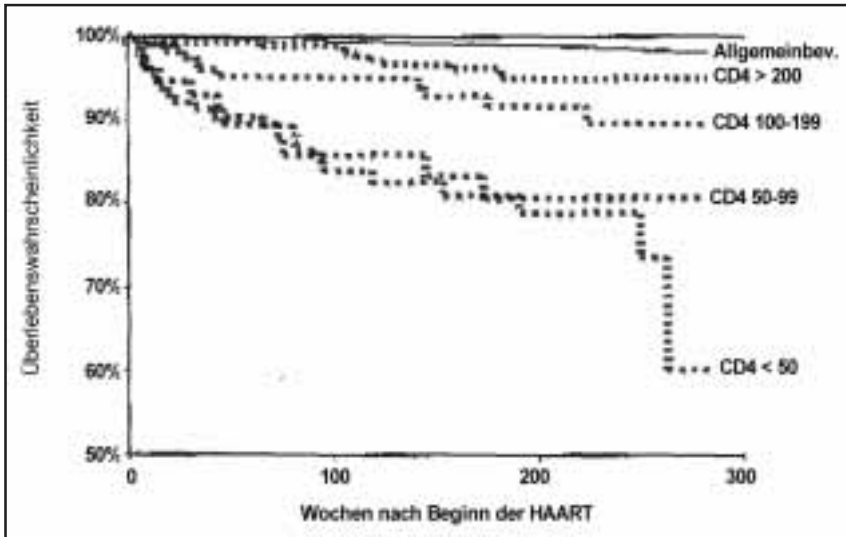
Die mittlere HI-Viruslast war bei den Patienten unter 50 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> am höchsten mit 199.526 Kopien/ml. Mit höherer CD4-Zellzahl ergab sich auch eine durchgehend niedrigere Viruslast bis zur Gruppe mit über 200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> mit einer Viruslast von

31.623 Kopien/ml. Ähnlich verhielt es sich mit dem Anteil an AIDS-definierenden Vorkommnissen vor oder zum Zeitpunkt des Beginns der HAART, 50,8 % bei den Patienten in der niedrigsten CD4-Zell-Gruppe gegenüber 8,6 % in der Gruppe mit der höchsten CD4-Zellzahl.

### Sterblichkeit

Insgesamt wurden 64.700 Bürger als Kontrolle eingeschlossen, der Beobachtungszeitraum begann mit dem Datum, an dem die entsprechende Index-Person (die HIV-infizierte Person) mit der HAART begann. Daraus ergaben sich 215.580 Personen-Jahre in der Kontrollgruppe. Während der Verlaufskontrolle starben 53 der HIV-Infizierten und 815 in der Bevölkerungs-Kohorte. Die Sterblichkeitsrate betrug 26,9 Todesfälle pro 1.000 Personen-Jahre mit Risiko unter den HIV-infizierten Patienten gegenüber 3,8 Todesfälle pro 1.000 Personen-Jahre mit Risiko in der Bevölkerungskontrolle. Im Vergleich mit der Bevölkerungskontrolle ergibt sich daraus ein Sterblichkeitsrate-Verhältnis von 7,1 (95 % CI, 5,4-9,4). Die Sterblichkeit bei den HIV-infizierten Patienten unterschied sich dramatisch je nach CD4-Zellzahl vor Beginn der HAART. In der Grafik (siehe nächste Seite) wird das kumulative Sterblichkeitsrisiko bei HIV-infizierten Patienten in den jeweiligen CD4-Zell-Gruppen mit dem Risiko der Bevölkerungs-Kontrolle verglichen.

Die Sterblichkeitsrate betrug 70,0 pro 1.000 Personen-Jahre mit Risiko bei unter 50 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>, aber nur noch 3,2 bei HIV-Infizierten mit über 200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>. In einer zweiten Analyse wurden die Patienten, die sich durch intravenösen Drogengebrauch die Infektion zugezogen hatten, nicht mitgerechnet. Damit ergab sich ein etwas günstigeres Bild bezüglich Sterblichkeitsrate und Sterblichkeitsrate-Verhältnis. Dann war die Sterblichkeitsrate für die Patienten mit über 200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> nur noch um das 3-fache höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die Sterblichkeitsrate unterschied sich auch beträchtlich wenn die Unterschiede in der HI-Viruslast vor Beginn der HAART im Vordergrund stand. So betrug die Sterblichkeitsrate 34,5 Todesfälle pro 1.000 Personen-Jahre mit Risiko bei Patienten mit über 100 000 Kopien/ml, aber 13,7 Todesfälle bei Patienten mit weniger als 100.000 Kopien/ml. Aber auch AIDS-definierende Erkrankungen vor dem Beginn der HAART bedeuteten eine erheblich erhöhte Sterblichkeitsrate: 56,8 pro 1.000 Personen-Jahre mit Risiko gegenüber 19,2 bei Patienten ohne diese Vorerkrankungen. In einer



Grafik: Zeit bis zum Tod aus irgendeinem Grund nach Beginn der HAART in vier Gruppen basierend auf der CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt des Beginns der HAART.

multivariablen Analyse waren nur die CD4-Zellzahl unter 100 Zellen/mm<sup>3</sup> und ein Alter über 40 Jahre signifikant mit dem Tod verbunden. Die älteren Patienten hatten eine 3,59-fach höhere Wahrscheinlichkeit zu sterben als die Patienten unter 40 Jahren.

Die Todesursachen für die HIV-Patienten waren in 62,3 der Fälle HIV-bezogen, andere Ursachen waren zu 26,4 % beteiligt und bei 11,3 % war die Ursache unbekannt.

## Resümee

Im Vergleich von HIV-Infizierten unter HAART zu einer Kohorte aus der allgemeinen Bevölkerung ergaben sich bei den HIV-infizierten Patienten höhere Sterblichkeitsraten. Die übermäßige Sterblichkeit war in hohem Maße von der CD4-Zellzahl zu Beginn der HAART abhängig. Bei einem Beginn der HAART bei über 200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> kann die dreifach erhöhte Sterblichkeitsrate als relativ niedrig angesehen werden. Interessant ist der Vergleich zu verschiedenen Studienkohorten bei Patienten mit Diabetes und Insulinbehandlung. So wurde in einer großen britischen Kohortenstudie mit 23.000 Insulin-behandelten jungen Diabetikern (diagnostiziert unter 30 Jahren) ein standardisiertes Sterblichkeitsrate-Verhältnis von 4,0 für Frauen und 2,7 für Männer festgestellt. Auch bei Diabetikern erhöht sich die übermäßige Sterblichkeitsrate mit zunehmendem Alter. Die Aussagekraft dieser dänischen Studie zu HIV-Patienten unter HAART mit Bezug zur Allgemeinbevölkerung ist aus mehreren Gründen bedeutsam: eine Vergleichsbasis mit der Allgemeinbevölkerung, ein einheitlich organisiertes Gesundheitssystem, ähnliche Patientenversorgung und Behandlungsstrategien. Allerdings konnte die

Bevölkerungskontrolle aus einem Zentralregister keine Informationen zu Faktoren ergeben, die zusätzlich eine erhöhte Sterblichkeit bei HIV-Infizierten bedingen können: z.B. chronische Hepatitis-C-Infektion, Depressionen und niedriger sozialer Status. Außerdem wird die HAART mit einigen Langzeitnebenwirkungen in Zusammenhang gebracht, z.B. Stoffwechselstörungen mit erhöhten Blutfettwerten oder Insulinresistenz. Im besonderen hebt diese Studie die Bedeutung einer rechtzeitigen HIV-Diagnose und den Beginn der HAART vor dem Eintreten einer schweren Beeinträchtigung des Immunsystems hervor.

Quelle: *AIDS* 2004, 18:89-97

Peter Lechl

## Medizin & Forschung

### Hepatitis C und HIV - endlich bessere Heilungschancen?

Bei Patienten mit HIV und Hepatitis C- Doppelinfektion findet durch eine wirksame antiretrovirale Therapie die Hepatitis C-Infektion (HCV-Infektion) zunehmend Beachtung. Die HCV-Infektion beeinflusst inzwischen mehr als die HIV-Infektion die Lebensdauer und Lebensqualität der Patienten. Die HCV-Infektion verläuft bei HIV-Infizierten schneller und schwerer als bei nicht HIV-Infizierten. Bereits nach 6 Jahren haben ein Viertel der Patienten mit HIV/HCV-Doppelinfektion eine Leberzirrhose entwickelt und leiden an den vielfältigen Zirrhosefolgen wie z.B. an Krampfadern der Speiseröhre, Hautveränderungen, Potenzstörungen, Rückbildung der Hoden, starkem Gewichtsverlust und Flüssigkeitsansammlungen in Bauchhöhle und Beinen. Die Leberzirrhose, die auch mit optimaler Therapie nicht mehr rückgängig gemacht werden kann, ist mit 80% der wichtigste Risikofaktor für Leberkrebs. Bei Patienten ohne HIV-Infektion tritt

eine Leberzirrhose erst nach ca. 20 Jahren und nur bei 6% der Patienten auf.

Die Behandlung der Hepatitis C-Infektion kann eine Leberzirrhose verhindern, gilt aber als langwierig und nebenwirkungsreich. Zudem ist die Therapie bei Vorliegen des Genotyps 1 oder 4 und zusätzlicher HIV-Infektion nicht sehr erfolgversprechend. Nur 50% der Patienten sprechen nach 12 Wochen auf die Therapie an und nur bei 30% der Patienten kann man eine dauerhafte Heilung erreichen. Eine 5tägige Vorbehandlung mit Zytokinen vor der üblichen Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin scheint besonders bei HIV/HCV-Doppelinfizierten nicht nur die Nebenwirkungen zu mildern, sondern insbesondere das frühe Ansprechen auf eine Therapie deutlich zu verbessern.

Die ersten Ergebnisse aus der medizinischen Poliklinik München zu dieser Vorbehandlung zeigen einen frühen Therapieerfolg von 100% bei HIV/HCV-Doppelinfizierten.

Nähere Informationen über dieses Behandlungsprogramm:

Medizinische Poliklinik der LMU, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München. 5160 – 3550 (Dr. Horster).

---

## Kurznachrichten

---

### Atazanavir (Reyataz®) zugelassen

Seit Anfang März ist der Proteasehemmer Atazanavir (Reyataz®) der Firma BMS in den Ländern der EU zugelassen. Es gibt folgende Stärken:

60 Kapseln a 150 mg N1, Apothekenverkaufspreis 645,04 €

60 Kapseln a 200 mg N1, Apothekenverkaufspreis 696,34 €

Die Standarddosierung beträgt 400 mg Reyataz® einmal täglich, bzw. als „geboosteter“ Proteasehemmer 300 mg Reyataz® einmal täglich plus 100 mg Ritonavir (Norvir®) einmal täglich.

Quelle: Pressemitteilung BMS

### CD38 auf CD8-Lymphozyten als Marker einer Rest-Virusvermehrung bei chronisch HIV-Infizierten unter HAART

Auf vielen Laborzetteln findet sich unter anderem auch die Zahl der CD38 Moleküle pro Zelle. Nach einer Untersuchung korreliert dieser Wert mit dem Fortschreiten der HIV-Erkrankung, unabhängig von der Zahl der CD4-Zellen. Durch eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) verringert sich die Zahl der CD38 Moleküle auf der Zelloberfläche, auch wenn sie im Vergleich zu nicht Infizierten immer noch leicht erhöht bleibt. Diese Erhöhung könnte ein Anzeichen für eine Virusvermehrung unterhalb der Nachweisgrenze sein. Bei unbehandelten HIV-Infizierten fand man im Mittel 5.023 CD38-Moleküle pro CD8-Zelle, bei erfolgreich mit einer HAART Behandelten (Viruslast unter der Nachweisgrenze) 2.029 und bei HIV-negativen Kontrollpersonen 1.978. Weiterhin fand man umso mehr CD38-Moleküle, je höher die Viruslast war. Die Autoren folgern, dass die Anzahl der CD38-Moleküle einen Rückschluss auf die Virusvermehrung zulässt, sogar wenn die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze ist.

Quelle: *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 Feb; 20(2) 227-33

### Lohnendes Ziel für einen Wirkstoff gegen HIV: vif

Schon mehrfach wurde festgestellt, dass im Erbmaterial von HIV das Gen für einen Eiweißstoff enthalten ist, ohne den HIV viel weniger infektiös ist. Dieser „viral infectivity factor“ – kurz vif - kann ein zelleigenes Abwehrmolekül inaktivieren. Ist kein vif in der infizierten Zelle vorhanden, kann die Zelle verhindern, dass HIV sein Erbgut in das der Zelle einbaut. Damit wird die Zelle nicht dauerhaft infiziert und HIV kann sich wesentlich schlechter vermehren. Der nächste Schritt wird nun sein, gezielt Hemmstoffe gegen vif zu entwickeln um diesen Mechanismus therapeutisch nutzen zu können.

Quelle: *CDC Prevention News*

### Sustiva®- Plasmaspiegel beeinflussen Schlafqualität

In einer spanischen Studie wurde festgestellt, dass hohe Blutkonzentrationen von Sustiva® (Efavirenz) in Zusammenhang mit verstärkten Schlafstörungen stehen. Diese Patienten haben eher eine verminderte

Schlaffähigkeit, weniger REM-Phasen (rapid eye movement, während Traumphasen) und wachen öfter während der Nacht auf. Eine unzureichende Schlafqualität trat bei Spitzenplasmakonzentrationen von Sustiva® im Bereich von 4 mg/l oder mehr fast doppelt so häufig wie bei niedrigeren Plasmawerten von Sustiva® auf (62,5 % gegenüber 37,5 %,  $p=0,04$ ). Die Autoren schlagen vor, die Plasmaspiegel bei Patienten, die Sustiva® einnehmen in regelmäßigem Abstand zu messen und die Sustiva®-Dosis anzupassen. Wer ausgeprägte Schlafstörungen mit Sustiva® hat, sollte seinen HIV-Behandler auf eine Messung der Plasmaspiegel ansprechen.

*Quelle: Efavirenz levels affect sleep, aids treatment update, issue 133, Februar 2004*

## Grundlegend & Wissenswert

### Neues zu „Blips“

„You can be a `blipper` and still be chipper“, so schreibt Bob Huff zu neuen Daten aus einer Studie über `Blips`, durchgeführt von Michele di Mascio und Kollegen des Los Alamos National Laboratory und des Aaron Diamond AIDS Research Centre in New York, veröffentlicht in der Novemberausgabe 2003 des Journal of Virology. Das heisst übersetzt ungefähr, trotz des beunruhigenden Anstiegs der Viruslast über die Nachweisgrenze, kannst du dich gesund und munter fühlen – jedenfalls in den meisten Fällen.

Unter `Blips` versteht man gelegentliche, vorübergehende Episoden von einem geringen Anstieg der Viruslast bei Patienten mit hoher „Therapietreue“ und sonstiger langfristiger Unterdrückung der Viruslast.

Bei mehr Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml als bisher angenommen, kommt es zu `Blips`, wie lange dauern sie an und was verursacht sie? Dazu gibt es bisher unterschiedliche Theorien.

Zum einen wird angenommen, dass Virionen, eine Form in der ein Virus oder ein Partikel desselben ausserhalb der Zelle vorliegt, aus Reservoiren oder geschützten Organsystemen, im Körper freigesetzt

werden und so zu einem `Blip` führen. Andere halten kleine Untergruppen von medikamentenresistenten Viren für die Ursache.

Eine weitere Theorie geht davon aus, dass ein immunologisches Ereignis wie z.B. eine anderweitige Infektion plötzlich die Zahl von infizierbaren Zellen erhöht und damit die Zahl der HI-Viren vorübergehend ebenfalls ansteigt. Ob wegen dieser Gründe oder auch wegen schwankender Plasmaspiegel der Medikamente die Viruslast um die Nachweisgrenze herum pendelt, ist nicht klar.

Glücklicherweise wurde in den meisten Studien keine langfristige Beziehung zwischen `Blips` und Verlust der virologischen Kontrolle oder Fortschreiten der Erkrankung gefunden. Die Studie von Michele di Mascio untersuchte die Häufigkeit und Dauer von `Blips` über 50 Kopien/ml bei 123 bisher nicht vorbehandelten Patienten aus acht verschiedenen Kohortenstudien. Die Teilnehmer begannen mit einer Therapie einschließlich Proteasehemmer.

Die mittlere CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 474 (+/- 254) Zellen/mm<sup>3</sup>. Insgesamt erfasste die Analyse 26 Viruslasttests pro Teilnehmer. Es ergab sich eine grosse Schwankungsbreite in der `Blip`-Häufigkeit, zwischen 41 Patienten ohne `Blips` und einem Patienten, der bei jeder zweiten Viruslastbestimmung einen `Blip` aufwies. Der durchschnittliche Anteil der `Blips` an den Proben betrug 9%.

Die Studie fand heraus, dass `Blips` nicht nur wegen Schwankungsbreiten des Nachweisverfahrens oder zufällig festgestellt werden, sondern dass unterschiedliche Menschen von Natur aus unterschiedliche Tendenzen zu `Blips` haben. Es zeigte sich auch, dass bei einem monatlich durchgeführten Viruslasttest ein

#### Der direkte Draht zu Projekt Information:

Sie erreichen uns in unserem Münchner Büro in der Ickstattstr. 28 persönlich oder telefonisch:

**Mo - Do: 10:00 - 12:00 und 13:00 - 16:30**  
**Fr : 10:00 - 12:00 und 13:00 - 14:00**

Außerhalb der Bürozeiten können Sie uns ein Fax schicken oder eine Nachricht auf unserem Anrufbeantworter hinterlassen. Wir rufen Sie gerne zurück! Und wenn Sie einmal Zeit haben, schauen Sie doch auf eine Tasse Kaffee vorbei!

Ihr Team von Projekt Information e.V.

„Blip“ das Auftreten eines weiteren nicht vorhersagt und das „Blip“-Ereignis im wesentlichen willkürlich ist.

Weiterhin wurde bei den untersuchten Patienten festgestellt, dass weder die Häufigkeit noch der Umfang der „Blips“ mit zunehmender Therapiezeit anstiegen. Das lässt vermuten, dass unzureichende Therapietreue nicht verantwortlich für die Episoden mit nachweisbarer Viruslast war. Allerdings zeigte sich eine Beziehung von „Blip“-Häufigkeit und CD4-Zellzahl vor Therapiebeginn. Patienten mit niedrigerer CD4-Zellzahl hatten dabei eine größere Wahrscheinlichkeit eines „Blips“.

Die Bedeutung dieses Ergebnisses ist aber nicht klar, weil im weiteren Verlauf der Studie kein Anstieg der „Blip“-Häufigkeit festgestellt wurde. Das vielleicht beeindruckendste Ergebnis dieser Untersuchungen ist, dass „Blips“ tatsächlich Episoden mit nachweisbarer Viruslast sein können, die einen Monat lang andauern. Abhängig von der Häufigkeit der Probennahme könnte eine Zahl unterschiedlicher „Blips“ ein Muster von Viruslast-Testergebnissen erzeugen, das wie ein anhaltender Durchbruch der Viruslast erschien. Eine Analyse von Viruslastmessungen, innerhalb von 22 Tagen eines „Blips“ vorgenommen, ergab anhand eines rechnerischen Modells eine Voraussage einer „Blip“-Dauer von 20 bis 30 Tagen. Wenn „Blip“-Episoden tatsächlich so lange andauern, dann könnte dies bei Patienten mit mehreren aufeinanderfolgenden Viruslastergebnissen über der Nachweisgrenze tatsächlich die Folge von unabhängigen „Blips“ sein und kein anhaltender Durchbruch der Viruslast über den entsprechenden Zeitraum. Da bei Patienten in dieser Studie sogar aufeinanderfolgende „Blips“ generell nicht zu einem virologischen Therapieversagen führten, stellt sich die Frage, wie oft im „wirklichen“ Leben unnötige Therapiewechsel bei Patienten mit aufeinanderfolgenden „Blips“ erfolgten.

Die Ergebnisse dieser Studie und das verwendete Rechenmodell führen zu überraschenden Erkenntnissen, aber die praktische Bedeutung von „Blips“ und die Konsequenzen daraus erfordern offensichtlich eine drängende intensivere Erforschung.

*Quelle: Bob Huff, New data on viral load 'blips', HIV Treatment Bulletin, Vol. 5, No 1,2, Febr./March 2004-03-25*

*Übersetzung: Peter Lechl*

## Leben mit HIV

### Gefährliche Sorglosigkeit: HIV-Neuinfektionen enorm angestiegen

Das Robert-Koch-Institut veröffentlichte Ende März besorgniserregende Zahlen zum Anstieg der Neuinfektionen mit HIV in Deutschland.

Nach Osama Hamouda, HIV-Experte des RKI, hat sich die Zahl der HIV-Erstdiagnosen von 1716 im Jahr 2002 auf 1950 im vergangenen Jahr erhöht. Das sei die höchste Zahl von Neuinfektionen seit zehn Jahren. Über 40% der 2003 gezählten Diagnosen betreffen schwule Männer.

Parallel dazu haben sich die Syphilis-Infektionen in diesem Betroffenenkreis erhöht, vor allem in den Großstädten Berlin, Hamburg, München, Köln und Frankfurt.

RKI-Präsident Kurth sieht eine Mitverantwortung in der Werbung für AIDS-Medikamente: „Attraktive, vitale Männer in Schwulenmagazinen vermitteln den Eindruck, AIDS sei kein Problem mehr“.

Aber auch bei Heterosexuellen zeigt sich ein Trend zur Nachlässigkeit. Vor allem Singles unter 45 verzichten in riskanten Situationen auf Kondome. Unter Menschen mit vielen Sexualpartnern schützen sich nach eigenen Angaben 78%, beim Urlaubsflirt nur 73% durch Kondome. Das sind jeweils fünf Prozent weniger als 2001.

Die Absatzzahlen der Kondomhersteller bestätigen den Trend. Im Jahr 2000 verkauften sie 207 Millionen Kondome, 2003 nur noch 189 Millionen. Dirk Schürmann, Oberarzt der HIV-Ambulanz im Berliner Virchow-Klinikum sieht in der veränderten Sichtweise von HIV-Infizierten und Risikopersonen den Hauptgrund für den Anstieg der Neuinfektionen. Sie empfänden das Leben mit HIV nicht mehr als unmittelbare Bedrohung.

Viele vermuteten, dank der Therapie mit gesenkter Viruslast weniger infektiös zu sein. Hamouda vom RKI meint dazu, dass man von der HIV-Konzentration im Blut nicht ohne weiteres auf die Konzentration im Sperma schließen könne. Noch kritischer werde die Situation durch den hohen Anteil der neueren Infektionen mit medikamentenresistenten Virusstämmen. Die damit Infizierten erleben eine erschwerte Therapie-

situation. In der letzten Ausgabe von „Projekt Information“ berichteten wir von der gestiegenen Zahl von gleichzeitiger Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus bei schwulen Männern in London. Das beunruhigende Szenarium ereignet sich möglicherweise auch in deutschen Großstädten, wenn die Prävention immer mehr vernachlässigt wird.

*Quelle: Gefährliche Leichtigkeit, Süddeutsche Zeitung, Nr. 71/S. 11, 25.03.2004  
Peter Lechl*

---

## Genotypische Resistenztests: Endlich Erstattung durch Kassen!

---

Nach langem und zähem Ringen hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen die genotypische Resistenztestung als „anerkannte Untersuchungsmethode“ eingestuft. Damit lassen sich solche Resistenztests zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse abrechnen – jedoch unter einigen Einschränkungen. Dazu aus dem Originalwortlaut des Beschlusses:

[Als anerkannte Untersuchungsmethode gilt die] *Genotypische HIV-Resistenztestung bei HIV-Infizierten, wenn unter einer ausreichend langen und zuverlässigen Einnahme einer antiretroviralen Medikamentenkombination entsprechend dem Therapiestandard aktueller Behandlungsleitlinien (mit einer Kombination aus drei antiretroviralen Medikamenten aus mindestens zwei unterschiedlichen Substanzklassen, in der Regel einschließlich eines Protease-Hemmers oder eines Nicht-Nukleosidalen Reverse Transkriptase-Hemmers) — jeweils durch eine Kontrollmessung der Viruslast bestätigt—*

- a) *die Viruslast innerhalb von vier bis sechs Monaten nicht unter die Nachweisgrenze zu senken ist oder*
- b) *ein erneuter, klinisch relevanter Anstieg der Viruslast auf mindestens das Dreifache des niedrigsten, unter der Therapie erreichten Viruslast-Niveaus festgestellt wurde oder*
- c) *ein Abfall der Viruslast bei zuvor klinisch relevant erhöhtem Viruslast-Niveau um weniger als 90% des Ausgangswertes nach acht Wochen festgestellt wurde, und*

- d) *deshalb eine Therapieumstellung notwendig wird und beabsichtigt ist.*

*Es können nur solche genotypischen HIV-Resistenztests zur Anwendung kommen, durch welche die relevanten Genomabschnitte, die für die Reverse Transkriptase und die Protease kodieren, gemäß aktueller Standards hinreichend genau und reproduzierbar sequenziert werden. Die Interpretation der Testergebnisse und gegebenenfalls die weitere Therapieplanung sollen unter Einbeziehung eines in der HIV-Behandlung erfahrenen Arztes vorgenommen werden. Eine labor-technische Voraussetzung für die Durchführung und Aussagefähigkeit einer HIV-Resistenztestung ist derzeit eine aktuelle Viruslast von ca. 1000 Kopien/ml.“*

Die Deutsche AIDS-Hilfe und das Netzwerk Deutscher Therapieaktivisten hatten den Bundesausschuss mehrfach zu einer solchen positiven Entscheidung aufgefordert. Die Regelung ist am 23. März 2004 in Kraft getreten

*Quelle: <http://www.arge-koa.de/pdf/besch/2003-12-01-bub-hiv.pdf>*

*Siegfried Schwarze – Danke an A. Schafberger von der DAH für die Mitteilung*

**Informiert bleiben -  
Mitglied werden bei**

Projekt Information

**im Internet unter  
<http://www.projektinfo.de>**

- **Mitgliedsantrag**
- **Jahrbuch**
- **aktuelle Publikationen**
- **Termine**
- **Links**



## Politik & Soziales

### **Moderne Zeiten: Erste Erfahrungen mit dem „Gesundheits-Modernisierungs-Gesetz“**

Seit nunmehr einem viertel Jahr ist die Gesundheitsreform in die Praxis umgesetzt worden und zeigt nach anfänglichen Chaos und Verunsicherung in der Bevölkerung erste Ergebnisse. Die Fragen und Unklarheiten rund um das Reformvorhaben haben die Mitarbeiter bei den Hotlines der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns (KVB) in den vergangenen Monaten über alle Maßen beschäftigt: Allein im Januar kamen fast 40 000 Anfragen nur zur Praxisgebühr. Dies zeigt den enormen Informationsbedarf der Bevölkerung mehr als deutlich.

Ziel der Reform war und ist es, Ausgaben zu reduzieren und Einnahmen zu erhöhen.

Zwar haben sich in den ersten Monaten die Ausgaben der Krankenkassen für Arzneimittel um über 20 % im Vergleich zum Vorjahr reduziert, doch liegt dies vor allem auch darin begründet, dass viele Patienten noch im alten Jahr ein größeres Depot an Medikamenten angelegt haben. Auch der eingetretene Rückgang von etwa 5 % bei den Arztbesuchen in den vergangenen Monaten bringt zwar eine Kostensenkung für die Kassen, ob dieser Umstand aber ausschließlich auf die Steuerungsfunktion der Praxisgebühr zurückzuführen ist bleibt noch unklar. Nun gilt es, diesen Trend über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Es ist sicherlich ein berechtigtes Interesse der Krankenkassen, unnötige Facharztbesuche aufgrund des so genannten „Ärzte-Hoppings“ zu verhindern, doch sollte der Schuß keinesfalls nach hinten losgehen, dass Patienten medizinisch notwendige Arztbesuche und Behandlungen wegen der Praxisgebühr und den evtl. entstehenden Zuzahlungen nicht mehr in Anspruch nehmen. Die Folgekosten für das Gesundheitssystem dadurch wären sicher um ein Vielfaches höher.

Erfreulich ist, dass zumindest einige Kassen in Folge der Gesundheitsreform ihre Beiträge senken werden. Dies wird in erster Linie den Beitrag zahlenden Arbeitnehmern zu Gute kommen und dadurch im einen oder anderen Fall auch einen Ausgleich für die Zuzahlungen bringen. Bei Sozialhilfe- und Grund-

sicherungsempfängern wird sich eine Senkung des Krankenkassenbeitrages leider nicht auf die Höhe der bezogenen Sozialleistung auswirken. Sie müssen deshalb ohne finanziellen Ausgleich die Zuzahlungen bis zur persönlichen Belastungsgrenze tragen. Verlierer hierbei sind deshalb wiederum die sozial Schwachen, bei denen sich durch den Wegfall der bisherigen Sozialklausel schwerwiegende Härtefälle ergeben haben. Hier sollte von Seiten des Gesetzgebers unbedingt nachgebessert werden.

Personen die beispielsweise keine Sozialhilfe beziehen, da ihr Einkommen nur unwesentlich über dem sozialhilferechtlichen Bedarf liegt, sind jetzt u.U. noch schlechter gestellt. In diesen Fällen werden bei der Berechnung der persönlichen Belastungsgrenze alle Einkünfte zum Lebensunterhalt herangezogen und nicht wie bei Sozialhilfeempfängern „nur“ der Regelsatz. Diese Personengruppe hat dadurch einen erheblich höheren Zuzahlungsbetrag zu leisten und somit unter dem Strich sogar weniger Geld zum Lebensunterhalt übrig als ein Sozialhilfeempfänger. Ob dieser Umstand eine Grundrechtsverletzung darstellt, wird noch durch die Gerichte zu klären sein.

Endlich ist nun auch klar, welche Patienten aufgrund der Chronikerregelung eine reduzierte Zuzahlungsobergrenze von 1 % ihres Jahresbruttoeinkommens zu leisten haben. Obwohl diese Regelung nicht wie Anfangs geplant einen Katalog ausgewählter Krankheiten und Diagnosen aufzählt, so kann doch für die therapiepflichtige HIV-Erkrankung und das Vollbild AIDS klar vom Vorliegen einer chronischen Erkrankung ausgegangen werden. In diesen Fällen liegt eine Dauerbehandlung (mindestens ein Arztbesuch pro Quartal) und die Erfordernis einer kontinuierlichen medizinischen Versorgung vor. Die entsprechenden Richtlinien hierzu wurden im Bundesausschuss nicht zuletzt durch die Arbeit der Verbraucher- und Fachverbänden, sowie Vertretern von Patientenorganisationen günstig beeinflusst.

Aus der Zusammenarbeit mit den Krankenkassen kann berichtet werden, dass die Antragsunterlagen für die Befreiung nach Anforderung umgehend den Versicherten zugeschickt werden und die Bearbeitung bei vollständigem Vorliegen der Zuzahlungsquittungen oftmals nur wenige Tage in Anspruch nimmt. Der dann ausgestellte Befreiungsausweis kann für den Rest des Kalenderjahres vom Patienten verwendet werden und befreit vor weiteren Zuzahlungen.

#### **Fazit:**

Obwohl das Ziel der Reform, Einnahmen zu erhöhen und Ausgaben zu senken, als grundsätzlich begrüßenswert erscheint, ist der Weg dort hin sicherlich zu ein-

seitig und falsch eingeschlagen worden. Denn beim so genannten Gesundheits-Modernisierungs-Gesetz sind wieder mal die sozial Schwachen unverhältnismäßig stark belastet worden, da sich hier vor allem durch den Wegfall der bisherigen Sozialklausel schwerwiegende Härtefälle ergeben. Hier sollte von Seiten des Gesetzgebers unbedingt nachgebessert werden und die Sozialklausel, welche eine vollständige Befreiung vorsah, wieder eingeführt werden.

Der bürokratische Aufwand bei den Zuzahlungen ist bei Ärzten, Apotheken, Behörden, Krankenkassen, Beratungsstellen und nicht zuletzt beim Patienten unangemessen groß. Für manch schwerkranken Patienten sogar so undurchschaubar und kompliziert, dass hier unbedingt Beratung und Unterstützung von den AIDS-Hilfen und sonstigen Beratungsstellen in Anspruch genommen werden sollte.

Vorsorglich sollte deshalb jeder Versicherte sämtliche Quittungen, die ihm im Laufe eines Jahres durch Zuzahlungen entstehen, unbedingt sammeln.

#### **Ausblick: Die elektronische Gesundheitskarte**

Eine weitere Neuerung im Gesundheitssystem steht in den nächsten Jahren durch die Einführung einer neuen elektronischen Gesundheitskarte an. Der Bauplan für die künftige technische Infrastruktur rund um diese neue Gesundheitskarte ist fertig und wurde bereits auf der CeBIT vorgestellt. „Die Karte ist das größte Bürokratieabbauprojekt, das wir haben“, verkündete die Gesundheitsministerin. Über die Karte sollen ab 2006 unter anderem 700 Millionen Kassenrezepte elektronisch und somit kostengünstig abgewickelt werden. Einen sehr wichtigen Vorteil sieht die Ministerin darin, dass die Medikation der Patienten an einem Ort gespeichert werden könne. Mit Hilfe der Medikamenten-Historie auf der Karte könnten Ärzte und Apotheker sehen, ob ein zusätzlich verordnetes oder gekauftes Medikament passt oder gefährliche Wechselwirkungen hervorrufen kann. Die Medikamenten-Historie ist kein obligatorischer Teil auf der Gesundheitskarte, sondern freiwillig. Obligatorisch wird dagegen die Funktion des elektronischen Rezepts sein. Die neue elektronische Gesundheitskarte soll Patienten angeblich so viele Vorteile bringen, dass diese auch deren freiwillige Funktionen nutzen werden. „Es bestehen alle Chancen für ein erfolgreiches Projekt“, sagte Ulla Schmidt. Die Ministerin erhofft sich jährliche Einsparungen von einer Milliarde Euro in der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Einführungskosten werden auf 700 Millionen bis 1,4 Milliarden Euro geschätzt.

*Alois Gerbl, Münchner AIDS-Hilfe*

### **Rezeptfreie Medikamente rezeptieren lassen!**

Am 1. April endet die Übergangsfrist, nach der viele rezeptfreie Medikamente nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden können. Dennoch kann es Sinn machen, sich solche Medikamente nach wie vor vom Arzt per Rezept verordnen zu lassen. Denn nur so können die Kosten für diese Arzneimittel als Sonderausgaben von der Steuer abgesetzt werden! Arzneien, die man sich ohne Rezept aus der Apotheke holt, können nicht als Sonderausgaben geltend gemacht werden. Speziell für eigentlich rezeptfreie Medikamente, die nicht mehr erstattet werden, wird es ab 1. April ein neues, grünes Rezeptformular geben. Alternativ kann der Arzt natürlich auch ein Privat Rezept ausstellen.

*Quelle: Wirtschaftstipp d. Ärztezeitung*

## **Termine**

### **Terminkalender 2003/2004**

#### **Münchner AIDS-Hilfe e.V.**

##### **„Positiver Sport“**

jeden Donnerstag (Gymnastik und Kondition)  
Anfängergruppe 19.00 h, Fortgeschrittene 20.00 h  
**Sporthalle Max-Planck-Institut, Kraepelinstr.10  
(U-Scheidplatz)**

**Infos Engelbert Tel:** 089/544647-21

##### **„Yoga“**

jeden Dienstag

**Zeit:** 19.00 Uhr

**Ort:** Münchner AIDS-Hilfe, Lindwurmstr. 71

Anmeldung erforderlich bei

**Engelbert, Tel:** 089 / 54 46 47-21

**Positiver Stammtisch**, jeden Dienstag 19.30 im  
Cafe Regenbogen, Lindwurmstr.71

**Gründungstreffen am 11. Mai 2004.**

Dieser Stammtisch soll selbstorganisiert sein, Interessierte Menschen mit HIV/Aids werden gebeten zahlreich zu erscheinen :-)

### FrauenGesundheitsZentrum München (FGZ)

#### Gruppe „Positive Frauen“

Wöchentlich stattfindende Gruppe für Frauen mit HIV und AIDS zum Austausch, zur Unterstützung und für gemeinsame Aktivitäten. Neue Frauen sind willkommen (bitte vorher anrufen!)

#### **ACHTUNG: TERMINÄNDERUNG!**

**Zeit:** jeweils **montags** von 18.30 Uhr bis 20.30 Uhr

**Ort:** FrauenGesundheitsZentrum

Nymphenburgerstr. 38/Rgb. 2. Stock

**Kontakt:** Ulrike Sonnenberg-Schwan,

Tel: 089 / 129 119 5

#### Die Medizinische Rundreise

#### **Sexuelle Dysfunktionen bei Frauen mit HIV/AIDS**

**Frauengesundheitszentrum München**

**Donnerstag, 13. Mai 2004 von 10:00 -16:00 h**

**Referentinnen:** Ulrike Sonnenberg-Schwan, Dipl.-Psych., FGZ München; Gaby Wirz, Körpertherapeutin, Ludwigsburg

**Zielgruppe:** HIV-positive Frauen, ehrenamtliche und hauptamtliche Mitarbeiterinnen in Versorgungseinrichtungen für Menschen mit HIV und AIDS.

**Verbindliche Anmeldung erforderlich!!!**

**Außerdem:** Einzelberatung, z.B. nach der Diagnose, in anderen schwierigen Situationen mit dem Virus, zum Thema Kinderwunsch/Schwangerschaft, zu sozial- und arbeitsrechtlichen Fragen, finanziellen Hilfen und Berentung.

#### Heterotreff der Münchner AIDS-Hilfe

Stammtisch an jedem vierten Mittwoch im Monat um 19:30 Uhr im Café Regenbogen in der Lindwurmstr. 71.

Info: Jutta Benker: (089) 544647-0

**Bayerische AIDS-Stiftung: „Offenes Atelier“ – Kreatives Gestalten für Positive und Mitbetroffene**

Dienstag 15:00-19:00 Uhr, Mittwochs 14:00-18:00 Uhr. Ort: Krankenhaus München-Schwabing, Haus 2, 3.Stock, Kölner Platz 1, U2/U6 Scheidplatz  
Info (089) 30683237 – Keine Anmeldung erforderlich

### **VORANKÜNDIGUNG**

**Am Mittwoch, 13. Oktober 2004, 9.00 – 16.30 Uhr** veranstaltet der Arbeitskreis Afrika die landesweite Fachtagung „Welten begegnen sich - Interkulturelle Aspekte der HIV-Versorgung von Menschen aus Afrika“. Sie findet im Institut für Aus- und Fortbildung der Stadt Duisburg statt.

**Teilnahmegebühr:** 25,00 Euro

**Informationen** bei: AIDS-Hilfe Duisburg / Kreis Wesel e.V., Anika Walther, Friedenstr. 100, 47053 Duisburg, Tel. 0203 - 66 66 33, Fax 0203 - 6 99 84

**Weitere Termine im Internet unter**  
**<http://netzwerkplus.aidshilfe.de/>**

## **HIV-Therapie-Hotline**

**Telefon: 089 - 54 46 47 - 21**

**Montag - Donnerstag 16 - 19 Uhr**

**[therapie.hotline@muenchner-aidshilfe.de](mailto:therapie.hotline@muenchner-aidshilfe.de)**

### **Betroffene informieren Betroffene zu Therapiefragen**

**Wir helfen ...**

- ... bei Informationssuche und -bewertung**
- ... bei der Therapieentscheidung**
- ... bei praktischen Problemen**
- ... im Therapiealltag**
- ... in Krisensituationen**

**Projekt Information e.V.  
BAGNÄ e.V.  
Münchner AIDS-Hilfe e.V.**

# Projekt WORKSHOPS

Veranstaltungsreihe von Projekt Information e.V. München  
und Münchner AIDS-Hilfe e.V. zur Vermittlung von  
medizinischem/therapeutischem Grundwissen an HIV-Infizierte und ihre Freunde

## **Folgende Veranstaltungen sind geplant, Themenänderung aus aktuellem Anlass ist möglich.**

- 26.04.2004    Sprechen wir mal über... Emtriva®**  
Chancen und Risiken eines neuen HIV-Medikaments  
Dr. Dietrich Gorriahn, Schwerpunktarzt / Engelbert Zankl, HIV-Therapiehotline  
*ACHTUNG: Diese Veranstaltung findet im Cafe Regenbogen, Lindwurmstr. 71 statt!*
- 24.05.2004    Reisen mit HIV**
- 06.09.2004    Nebenwirkungsmanagement**
- 29.11.2004    Was gab's Neues auf den Kongressen?**

**Soweit nicht anders angegeben, finden alle Veranstaltungen im 'SUB'  
Müllerstr. 43 OG, München, statt. (U-Bahn-Haltestelle Sendlinger-Tor-Platz)**

***ACHTUNG: Auf vielfachen Wunsch wurde der Beginn  
der Veranstaltungen auf 19.30 Uhr verlegt !***

Projekt Information e.V.  
Telefon: 089 - 21 94 96 20  
Fax-Nr.: 089 - 21 03 12 35  
e-mail: [info@projektinfo.de](mailto:info@projektinfo.de)  
[www.projektinfo.de](http://www.projektinfo.de)

### Impressum

Herausgeber: Projekt Information e.V., Ickstattstraße 28, 80469 München, Telefon (089) 21 94 96 20,  
Fax: (089) 21 03 12 35, email: [info@projektinfo.de](mailto:info@projektinfo.de). Vereinsregister: AG München Nr. 12575; Gemeinnützig-  
keit anerkannt: FA München, St.Nr.844/29143

Vorstand: Paul Glatt, Peter Lechl, Siegfried Schwarze, Klaus Streifinger.

Redaktion: Stefan Boes, Georg Kiechle, Peter Lechl, Manfred Müller, Siegfried Schwarze, Ulrike Sonnenberg-  
Schwan.

### Hinweis:

Projekt Information versucht durch eine breite Auswahl von Themen, dem Leser einen gewissen Überblick zu den  
derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten, Entwicklungen und dem Stand der Forschung zu geben. Zum größten  
Teil verwenden wir hierbei Übersetzungen aus ähnlichen Publikationen in den USA und Großbritannien.

Sie geben nicht die Meinung des Herausgebers und der Redaktion wieder. Ob die besprochenen Medikamente,  
Therapien oder Verfahren tatsächlich erfolgversprechend oder erfolglos sind, entzieht sich unserer Beurteilung.  
Sprechen Sie immer mit dem Arzt Ihres Vertrauens. Namentlich gezeichnete Artikel verantwortet der betreffende  
Autor. Soweit es um Zitate aus wissenschaftlichen Publikationen geht, werden die Leser gebeten, die angegebenen  
Referenztexte zu konsultieren.