

PROJEKT INFORMATION

Herausgegeben von Projekt Information e.V.

Betroffene informieren Betroffene

Jahrgang 12, Nr. 5, September / Oktober 2004

Reise ins Immunsystem, Teil 2: über die Schwierigkeiten, einen Impfstoff zu entwickeln

Nachdem im ersten Teil Grundlagen vermittelt werden sollten, geht es jetzt um die praktische Relevanz. Wie versuchen Forscher, dem Immunsystem gegenüber dem Virus einen Vorteil zu verschaffen und warum ist es bis heute nicht gelungen?Seite 3

Vitamine, Ernährung und antiretrovirale Therapie: Hoffnung für Menschen mit HIV/AIDS (nicht nur) in Afrika

Immer mehr Daten belegen, dass Mikronährstoffe das Fortschreiten der HIV-Erkrankung bremsen und die Lebensqualität der Menschen verbessern können. Gerade in Situationen, in denen kaum Medikamente verfügbar sind, kann die Ernährung den entscheidenden Unterschied ausmachen.....Seite 6

Das Virus kriegt sein Fett weg:

Können Cholesterinsenker auch die HI-Viruslast senken?

Ohne Cholesterin kann HIV sich nicht vermehren. Doch anscheinend wirken bestimmte Cholesterin senkenden Medikamente auch noch an anderen Stellen und bremsen so die Vermehrung von HIV

.....Seite 9

Editorial

Editorial von Siegfried Schwarze 2

Medizin und Forschung

Mäßige Viruslast unter Therapie scheint
Erkrankungsrisiko nicht zu erhöhen 10
Videx® + Viread®: mehr Nebenwirkungen 10
Tipranavir vermindert Spiegel von
Saquinavir, Amprenavir und Lopinavir 11
Periphere Neuropathie: Wirksamkeit von L-Acetyl-Carnitin ... 11
Eine Chance für 3TC bei Patienten mit M184V-Mutation? 14

Grundlegend & Wissenswert

Impferfolge gegen Hepatitis A und B bei HIV-Infizierten
abhängig von CD4-Zellzahl? Neue Strategie mit
verdoppelter Impfstoffdosis 14
Therapiebeginn - aber womit? 16

Leben mit HIV

Chronische Depression
bei Frauen mit HIV/AIDS 17

Politik & Soziales

Sozialpolitische Nachrichten 19
Rückerstattung: Zu viel Beitrag bei
geringfügiger Beschäftigung 20

Projekt Information e.V.

Apothekenliste 12
Einladung zur Mitgliederversammlung 23

Termine

Terminkalender 2004 20

Editorial

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

so langsam neigt sich das Jahr seinem Ende zu und allmählich wird es wieder Zeit, einen „Blick in die Kristallkugel“ zu wagen und ein wenig zu spekulieren, was uns die nächsten Jahre im Bereich HIV/AIDS bringen werden.

Neue Medikamente, das ist jetzt schon sicher, wird es nur noch sehr vereinzelt geben. Dafür sprechen eine Reihe von Gründen: Wir haben derzeit 19 verschiedene Substanzen gegen HIV und daraus abgeleitet 25 schon oder demnächst erhältliche Präparate. Damit entwickelt sich auch HIV/AIDS zu einem klassischen „Verdrängungsmarkt“; die Stücke vom Kuchen werden für die einzelne Firma immer kleiner und damit auch der Ansporn, neue Medikamente zu entwickeln. Hinzu kommt, dass die Länder, die eigentlich die Hauptabnehmer der Medikamente sein müssten, sich diese nicht leisten können. Und auf öffentlichen oder staatlichen Druck sind die Firmen gezwungen, ihre Medikamente in diesen Ländern zu deutlich niedrigeren Preisen anzubieten.

Dennoch werden wir in den nächsten Jahren Verbesserungen der HIV-Therapie erleben. Zum einen werden altbekannte und bewährte Substanzen verbessert werden. Soeben kommt die verbesserte Form des Proteasehemmers Amprenavir (Agenerase®), das Fosamprenavir (Telzir®), demnächst wird die 625 mg Tablette von Viracept® eingeführt werden und im nächsten Jahr wird es auch vom Saquinavir eine Formulierung als Tablette mit 500 mg geben.

Gleichzeitig werden immer mehr Kombipräparate entwickelt. Nach dem Erfolg von Combivir®, Trizivir® und Kaletra® buhlen nun Truvada® (Tenofovir+FTC) und demnächst Kivexa® (Abacavir+3TC) um die Gunst der Ärzte und Patienten - und weitere werden folgen.

Dies alles bringt natürlich nicht den großen Durchbruch in der Behandlung der HIV-Infektion, aber zumindest kleine Verbesserungen: Weniger Tabletten, die auch nicht mehr gekühlt werden müssen und zunehmend eine einmal tägliche Einnahme.

Zunehmend wichtiger werden Therapiestrategien: Wann beginnt man eine Therapie, mit welchen Medikamenten und in welcher Reihenfolge? Dies alles

sind Fragen, die noch weitgehend ungeklärt sind und die dringend der Klärung bedürfen.

So läuft seit kurzem die SMART-Studie, die untersucht, ob eine Therapie mit CD4-Zahl gesteuerten Therapiepausen auf lange Sicht nicht genau so effektiv sein kann wie eine durchgängige Therapie - bei verringerten Nebenwirkungen und Kosten.

Und noch ein dritter Trend ist absehbar: Immunologische Behandlungsansätze, die das Immunsystem in die Lage versetzen sollen, das HI-Virus selbst besser unter Kontrolle halten zu können.

Auch dazu laufen seit geraumer Zeit Studien, z.B. SILCAAT und ESPRIT, die die Wirksamkeit von Interleukin-2 untersuchen. Dabei geht es nicht allein um den Zugewinn von Helferzellen sondern darum, ob die Patienten durch die Behandlung wirklich länger und gesünder leben können.

Das aus dem erhofften Impfstoff gegen HIV so schnell nichts wird, ist mittlerweile leider sehr deutlich geworden. Dennoch schickt sich gerade eine neue Generation von „immunologisch wirksamen Konzepten“ (um einmal das Wort „Impfstoff“ zu vermeiden) an, ihre Fähigkeiten in klinischen Studien unter Beweis zu stellen.

In den vergangenen Jahren haben die Forscher sehr viel über das HI-Virus, unser Immunsystem, die Medikamente und die vielfältigen Wechselwirkungen zwischen diesen Komponenten herausgefunden. Dabei gibt es große Anstrengungen, auch die Forschung selbst effizienter zu gestalten und Synergien zu nutzen.

Aktuelles Beispiel hierfür ist das „Kompetenznetz HIV/AIDS“ in dem in Deutschland fast alle wichtigen Wissenschaftler und Kliniker organisiert sind um die immer knapper werdenden Finanzmittel optimal einsetzen zu können.

Ein weiterer Aspekt des Kompetenznetzes, die Kohortendatenbank, wird schließlich langfristig Daten liefern, die nie durch klinische Studien gewonnen werden könnten.

Sie sehen, auch wenn die Schlagzeilen zum Thema HIV/AIDS wenig geworden sind - es bleibt spannend und das Team von „Projekt Information“ wird Sie darüber auf dem Laufenden halten. Versprochen.

Ihr Siegfried Schwarze

Reise ins Immunsystem, Teil 2: über die Schwierigkeiten, einen Impfstoff zu entwickeln

„Warum gibt es eigentlich immer noch keinen AIDS-Impfstoff?“ – fragten die TeilnehmerInnen des Seminars „Reise ins Immunsystem“ im Februar 2004 in Hannover. Eine Antwort oder einen Schuldigen für das bisher magere Abschneiden der Forschung konnten sie nicht ausmachen. Betrachtet man die bisherigen Stationen der AIDS-Impfstoffentwicklung, so lässt sich aber eine neue Entwicklung aufzeigen. Für die TeilnehmerInnen war der Wandel im Verständnis von Schutzimpfungen ebenso neu wie die Tatsache, dass bisher schon über 20.000 Menschen mit und ohne HIV an Impfstoffstudien beteiligt waren.

Der Pockenimpfstoff gilt als Modell für einen wirksamen Impfstoff. Mit Hilfe des Pockenimpfstoffs gelang es innerhalb von 200 Jahren die tödliche Wirkung des (erst nach Entwicklung der Impfung bekannt gewordenen) Variola-Virus weitestgehend auszuschalten. Emil von Behring wird die Ehre zugerechnet als erster einen Impfstoff systematisch entwickelt zu haben. Mit Hilfe von Tiermodellen und Versuchen am Menschen wurden in Folge eine Reihe von Impfstoffen entwickelt, die heute vor Ausbrüchen von zum Beispiel Tetanus, Polio, Masern, Mumps, Röteln, Windpocken, bakterieller Hirnhautentzündung, Keuchhusten, Diphtherie und Virusgrippen und anderen mehr schützen können. Alle Impfstoffe wurden aus abgeschwächten ganzen bzw. aus Bestandteilen von Viren hergestellt. Gegen Tuberkulose gibt es nur einen sehr bedingt wirksamen Impfschutz, gegen Malaria und auch gegen AIDS und Hepatitis C gibt es noch keine wirksame Impfung.

Schutzimpfung gegen HIV-Infektion

Die Entwicklung einer klassischen Impfung gegen AIDS verfolgt zwei Ansätze. Der erste Ansatz hat bisher nach abgeschwächten Viren gesucht, die beim Menschen nicht zu einer Erkrankung führen. Man fand in Australien ein Virus, dessen Genom verändert war (nef-depleted) und dessen menschliche Träger nicht erkrankten. Anfang der neunziger Jahre des 20. Jahrhunderts konnte aber im Versuch an Schimpansen gezeigt werden, dass das Impfvirus offensichtlich selbst in der Lage war, zu einer Erkrankung bei den Versuchstieren zu führen. Ron Desrosiers als Forschungsleiter verwies 1996 in Vancouver auf die Niederlage dieses Ansatzes.

Weniger gefährlich scheint der ebenfalls klassische Ansatz, mit Virusbestandteilen einen Schutz vor einer HIV-Infektion zu bewirken. In ersten Versuchen wurden Abschnitte des Erbmaterials von HIV in Zellkulturen zur Vermehrung gebracht. Die Produkte – Hülleweiße von HIV – wurden gereinigt und als Impfstoff eingesetzt. Während im Tierversuch eine schützende Wirkung bestand, ergab sich beim Menschen mit diesem Ansatz zunächst keine messbare Wirkung. Im Tierversuch wurde für die Produktion des Impfstoffes und die experimentelle Infektion ein vollkommen identischer Labor-Virus eingesetzt. Beim Menschen aber sind so genannte Wildtyp-Viren vorhanden – und in jedem Mensch entstehen eine Vielzahl unterschiedlicher Virus-Varianten.

Beide Ansätze der klassischen Impfstoffentwicklung stehen heute vor den Grenzen des Tiermodells. Infektion und Krankheitsverlauf lassen sich an Menschenaffen mit Hilfe gentechnischer Rekombination von HIV mit dem Affen-AIDS-Virus SIV nachahmen. Man verändert die Gene und sucht nach Bestandteilen von HIV, die gleichzeitig eine starke Immunantwort hervorrufen und vor Infektion oder Erkrankung schützen. Trotz enger Begrenzungen der Tierversuche (z.B. begrenzte Verfügbarkeit von Tieren, unüberwindbare Unterschiede zum menschlichen Organismus, Beobachtungszeit) brachten sie bisher einige Vorhersagen, was beim Menschen letztlich wirksam sein könnte.

Nur am Horizont zeichnet sich die Möglichkeit einer Schutzimpfung vor HIV ab. Eine Schutzimpfung, die auf der Wirkung von neutralisierenden Antikörpern und aktivierten natürlichen Killerzellen basiert, könnte HIV schon am Eintritt in den Körper hindern. Bei der XV. Internationalen AIDS-Konferenz in Bangkok wurde ein Ansatz vorgestellt, der bei Mäusen eine breite Immunantwort erzeugt (MHC Klasse I und II), die sich letztlich im Menschen als schützend erweisen könnte.

An das Modell der Schutzimpfung und insbesondere an den Schutz an den Schleimhäuten stellen sich noch sehr grundsätzliche Fragen. Zum einen sind es nicht nur die Schleimhäute selbst sondern kleinste Verletzungen (Mikroläsionen), die bei der häufigsten Übertragungsform von HIV (Geschlechtsverkehr) eine Rolle spielen. Auch wenn der Geimpfte freies HIV abweisen kann, bleibt die wichtige Frage, was mit dem zellgebundenen Virus passiert. Vieles spricht dafür, dass auch ein derartiger Schutz erforderlich wäre.

Dass aber die Entwicklung der bisherigen Ansätze einer Schutzimpfung bis zur Erprobung am Menschen gescheitert ist, liegt nicht nur an der Fähigkeit von HIV, sich durch Weitergabe von Zelle zu Zelle und durch „Einigelung“ mit hochgradig veränderlichen Antigenen dem Zugriff durch Antikörper zu entziehen. Grund für die langsame Entwicklung in diesem Bereich sind auch die immensen technischen Probleme, die die Entwicklung mit sich bringt. (Anmerkung: Antikörper können auch hergestellt und verabreicht werden. Man spricht dann auch im Volksmund von einer passiven Impfung (Immunsierung). Nachteil gegenüber der aktiven Impfung, die das Immunsystem zu einer eigenen Antwort anregt, ist der nur vorübergehende Schutz. Vorteil ist die Wirksamkeit auch bei Immungeschwächten). Neue Impfstoffe, die eine neutralisierende Immunantwort auslösen sollen, sind in Entwicklung. Nach wie vor sind aber diese Ansätze einer Schutzimpfung noch in einem sehr frühen Entwicklungsstadium.

Impfung gegen HIV-Erkrankung

Näher an der Realität als die Suche nach einer HIV-Schutzimpfung scheint die Entwicklung einer Impfung zu sein, die das „kleinere“ Ziel verfolgt, vor der Entwicklung der Immunschwäche und nicht vor einer HIV-Infektion selbst zu schützen. Im Tiermodell zeigt sich bei den geimpften (nicht-infizierten) Tieren, dass die Viruslast nach der dann folgenden Infektion geringer ansteigt und sich die Immunschwäche langsamer entwickelt. Wenn eine HIV-Infektion erfolgt, sollen die Menschen vor dem Ausbruch von AIDS geschützt sein oder länger mit einer HIV-Infektion (auch ohne Therapie) leben können. Da beim Menschen ähnliche Phänomene einer natürlichen Resistenz gegen Erkrankung beobachtet werden, hofft man ihre schützende Immunantwort bei anderen Menschen durch Impfung hervorrufen zu können. In ersten klinischen Studien zeigt sich eine messbare Reaktion beim Menschen, die auch die gewünschte Richtung aufweist. In Bangkok war zu hören, dass der Weg bis zum Beweis einer entsprechenden Schutzwirkung beim Menschen kürzer sein könnte, aber ebenfalls holprig ist. Aufgrund der notwendigen Beobachtungszeiten in klinischen Studien könnten belastbare Ergebnisse in sieben bis zehn Jahren verfügbar sein. Zur Zeit werden in Studien am Menschen mehrheitlich Impfstoffe erprobt, die diese Form der Immunantwort auslösen sollen. Neben Trägerviren und Antigenen kommen dabei auch neue Zusätze zum Einsatz, die die Immunantwort unspezifisch verstärken (sogenannte Adjuvantien).

Impfung als Therapie bei HIV-Infektion

Immer wieder als dritter Weg der Impfstoffentwicklung wird die Entwicklung einer therapeutischen Impfung eingebracht. Immunantworten, die bei den langzeitüberlebenden HIV-Infizierten einen lindernden Effekt zu haben scheinen, können bei anderen HIV-Infizierten nicht ganz falsch sein – lautet die Grundüberlegung hier. Bisher gibt es Tierversuche, die diese Annahme stützen und ein Versuch am Menschen konnte das Konzept belegen. Eine Studie in Paris verabreichte HIV-Infizierten im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie und einer unspezifischen Immunstimulation mit Interleukin 2 zusätzlich einen Impfstoff. Es wurde eine messbare Immunantwort ausgelöst. Die Ergebnisse nach Therapieende zeigten, dass die Viruslast bei den Geimpften langsamer anstieg als bei den Nicht-Geimpften. Noch sind die Beobachtungszeiten allerdings kurz und ein Effekt nur in Laborwerten nachweisbar. Eine Aussage über den zukünftigen Verlauf der Immunschwäche und die Notwendigkeit einer erneuten Therapie sind noch nicht ableitbar. Weitere Studien mit anderen nach der Infektion verabreichten Impfstoffen und Immunstimulantien stehen in den kommenden Jahren zur Auswertung an. In Deutschland wird dieser Ansatz auch als „Immunmodulation“ bezeichnet, um ihn von den auf die Verhinderung der HIV-Infektion zielenden Impfstoffen (Schutzimpfung) und von Immunsierungen mit vorbeugendem Erkrankungsschutz (Präventiv-Impfung) begrifflich abzugrenzen.

Woran scheitert die AIDS-Impfstoffentwicklung?

Die Frage nach den Gründen für den Stand der Impfstoffentwicklung richtet den Blick auch auf die Rahmenbedingungen der AIDS-Impfstoffentwicklung:

1. AIDS betrifft weltweit mehrheitlich arme Menschen, die auch perspektivisch Impfstoffe nicht kaufen werden. Deshalb herrscht Marktversagen, das heißt, dass aus wirtschaftlichen Gründen zur Zeit eigentlich nur sehr Risikofreudige in die AIDS-Impfstoffentwicklung investieren.
2. AIDS-Impfstoffe sind heute kein Mittel zur Prävention und Behandlung. Deshalb wird ihre Entwicklung auch nicht vom Global Fund unterstützt. Bisher zeigen nur wenige Regierungen weltweit die Bereitschaft die Impfstoffentwicklung glaubhaft zu unterstützen.
3. Die finanziellen Kosten der Durchführung von Studien zur Impfstoffentwicklung steigen mit den Entwicklungen in Diagnostik, Therapie und Prävention. Gleichzeitig steigen die ethischen Anforderungen und Impfstoff-Studien am Menschen werden ohne Zugangsgarantie zu entsprechenden techno-

logischen Entwicklungen aus ethischen Gründen immer schwerer vorstellbar.

Scheitert die AIDS-Impfstoffentwicklung an mangelnder Finanzierung? Wohl nicht allein – denn die Idee, Menschen durch Impfung vor AIDS oder vor einer HIV-Infektion zu schützen ist vielen Motivation genug, auch auf eigenes Risiko Versuche zu unternehmen. Warum es noch keinen Impfstoff gibt, lässt sich ebenso aber mit den geringen verfügbaren Mitteln (die Entwicklung von neuen Automodellen bei VW kostet jährlich ein Vielfaches) als auch mit Verweis auf die noch vorhandenen Lücken im Wissen der Forscher erklären.

Baustelle AIDS-Impfstoffentwicklung

Selten und nur mit viel Geduld lässt sich ein Bild davon entwerfen, wie HIV das Immunsystem überwindet. Die natürlichen Schranken, die das Immunsystem dem entgegenstellen kann, sind bei einigen Menschen sehr wirksam. Manche infizieren sich über einen langen Zeitraum nicht, andere überleben eine HIV-Infektion ohne Ausbruch von Symptomen. Beide Gruppen sind weiterhin Ausgangspunkte einer noch nicht abgeschlossenen neuen Entwicklung.

Das gegenwärtig am nächsten erscheinende Modell eines vorbeugenden Impfstoffs ohne Schutz vor einer Infektion wirft eine Reihe von Fragestellungen auf, die ein gründliches Neudenken erfordern. Ist ein solcher Impfstoff keine Alternative zum Kondom, sondern eine sinnvolle Ergänzung? Ist er ein geringeres Mittel, das wirksam werden kann, wo Kondome es nicht sind? Sollte ein solcher Impfstoff auch in Deutschland verfügbar werden?

Die Reise ins Immunsystem bestätigt den Eindruck, dass, wie bei einer Reise zum Mittelpunkt der Erde vor 200 Jahren, Hoffnung und Vertrauen die Kraft der Entdecker treibt. Entlang des Weges bieten sich viele Pfade, in denen der Interessierte Jahre der Entdeckung verbringen kann. Hinter den vielen Veröffentlichungen und wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema steht eine zunehmende Schar von Menschen, die in vielen Beispielen für Durchhaltevermögen und Persönlichkeit ausgezeichnet sind. Die Finanzierung ist in den vergangenen fünf Jahren deutlich besser geworden und mit ihr auch die Zahl der Menschen, die in Versuche eingeschlossen werden. Weltweit wird heute mehr über die Möglichkeit eines AIDS-Impfstoffes nachgedacht, als dies vorher der Fall war.

Dass bisher an mehreren Stellen der Reise ins Immunsystem die Baustelle „AIDS-Impfstoffentwicklung“ erkennbar ist, wird sich in absehbarer Zeit nicht ändern. Es ist nicht zu erwarten, dass der erste Impfstoff gleich für alle Menschen gleich wirksam sein kann. Niemand kann im Moment eine Antwort darauf geben, aus welchem Material, nach welchem Bauplan und nach welchem Bedarf sich ein Impfstoff richtet. Mehrere Ansätze werden deshalb gleichzeitig verfolgt.

Ob diese Reise irgendwann einmal eine Station „AIDS-Impfstoff“ beinhalten wird, hängt sehr stark vom anhaltenden Interesse daran ab. Wie bei der Idee einer Raumstation werden der gemeinsame Wille und der Glaube an die Machbarkeit wohl mitentscheidend sein. Alle Aktivitäten der weltweiten Impfstoffentwicklung sollen demnächst im Global Vaccine Enterprise (gegründet Juni 2004) zusammengeschlossen werden. Hierdurch erhoffen sich Forscher und die internationale Staatengemeinschaft einen verbesserten Austausch der Ergebnisse und eine engere Zusammenarbeit bei deren Nutzen. Ziel ist es, die AIDS-Impfstoffentwicklung zu beschleunigen.

Wie sich bei HIV gezeigt hat, steht die Immunantwort gegen HIV (bzw. ihr Fehlen) in einem engen Zusammenhang mit der Krankheitsentwicklung nach einer Infektion. Zur Zeit lassen sich aber auf die Frage „Welche Immunreaktion sollte ein Impfstoff auslösen?“ noch eine Vielzahl von Antworten finden. Noch bestehen nicht nur bei HIV große Wissenslücken im Bereich Immunologie.

Das Seminar „Reise ins Immunsystem“ wurde am 20./21.2.2004 vom Ethno-Medizinischen Zentrum in Hannover für MitarbeiterInnen aus der AIDS-Hilfe und MediatorInnen aus der Migranten-AIDS-Arbeit veranstaltet. Sevdar Eröz ist für Organisation der Veranstaltung zu danken.

Weiterführende Texte:

- Timothy J Tucker und Gatsha Mazithulela, Development of an AIDS vaccine: perspective from the South African AIDS Vaccine Initiative, *BMJ* 2004;329:454-456 (21 August)
- David A Garber, Guido Silvestri und Mark B Feinberg, Prospects for an AIDS vaccine: three big questions, no easy answers, *The Lancet Infectious Diseases*, Vol 4 July 2004, 397-413

Matthias Wienold, Javier Arola Navarro, Matthias Stoll; Hannover

Multivitamine, Ernährung und antiretrovirale Therapie: Hoffnung für Menschen mit HIV/AIDS (nicht nur) in Afrika

Die Vielzahl kleinerer und größerer Studien zu Mikronährstoffen und HIV ist inzwischen einigermaßen verwirrend (Projekt Information berichtete schon mehrmals). Barbara Marston und Kevin De Cock von den Centers für Disease Control in Nairobi, Kenia, nehmen in der Juli-Ausgabe des *New England Journal of Medicine* eine ebenfalls dort veröffentlichte neue Studie zum Anlass, mehr Licht ins Dunkel zu bringen. Ihre kritische Auseinandersetzung mit der Bedeutung von Nahrungsergänzungsmitteln in der Behandlung von Menschen mit HIV/AIDS in Afrika lohnt eine ausführliche Darstellung an dieser Stelle.

Mikronährstoffe spielen eine wichtige Rolle beim Erhalt der Immunfunktionen und neutralisieren die Auswirkungen des oxidativen Stress, der durch Reaktionen des Immunsystems bei der Abwehr von Mikroorganismen ausgelöst wird. Messungen von Vitaminen und Spurenelementen im Plasma und im Serum, die aber nur ungenaue Hinweise auf den körperlichen Zustand geben können, haben gezeigt, dass Mangelerscheinungen häufig im Zusammenhang mit HIV/AIDS auftreten, vor allen Dingen bei Menschen in ressourcenarmen Ländern, vor allem Frauen, und bei Drogen gebrauchende Menschen.

Ein gefährlicher Kreislauf entwickelt sich: Unterernährte HIV- PatientInnen leiden an einem Mangel an Mikronährstoffen. In der Folge wird das Immunsystem schwächer und der oxidative Stress nimmt zu, was wiederum zu einer Vermehrung des HI-Virus und einer Abnahme der Helferzellen führt.

Trotzdem war es bisher schwierig, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen spezifischen Mangelzuständen und dem Auftreten klinischer Symptome bei Menschen mit HIV/AIDS aufzuzeigen. Daten über die Gabe von spezifischen Mikronährstoffen, die einen klinischen Nutzen gebracht haben, sind rar und widersprüchlich.

Fawzi und Kollegen berichten im *NEJM* über die Ergebnisse einer kontrollierten Studie mit Multivitaminen bei HIV-infizierten schwangeren Frauen in Tansania. Ihr Bericht lässt einige Fragen offen, spricht

aber auch weitere Aspekte hinsichtlich der Rolle der Ernährung in der gesundheitlichen Versorgung HIV-positiver Menschen in Afrika in einer Zeit des steigenden Zugangs zu antiretroviralen Medikamenten an.

Die Studie war auf drei Arme aufgeteilt: Alleinige Gabe von Multivitaminen, nur Vitamin A, oder Multivitamine und Vitamin A mit Placebo. Es zeigte sich, dass bei den Frauen, die Multivitamine erhielten, die HIV-Infektion seltener fortschreitet, ihre CD4-Zellzahlen stabiler und die Viruslast geringer war als bei Frauen, die ein Placebo erhalten hatten. Auch die HIV-assoziierte Sterblichkeit war niedriger. Vitamin A dagegen schien die Wirkung der Multivitamine zu reduzieren und hatte bei alleiniger Gabe einige negative Auswirkungen.

Die Aussagefähigkeit dieser Studie wird durch ein gutes Studiendesign und auch die Vergleichbarkeit mit existierenden Daten gestützt. Diese hatten gezeigt, dass die Sterblichkeit bei HIV-infizierten erwachsenen Thailändern, die ein Multivitaminpräparat erhalten hatten, zurückgegangen war (Projekt Information berichtete).

Fawzi und seine Kollegen hatten bereits früher herausgefunden, dass die Einnahme von Multivitaminen den Verlauf einer Schwangerschaft verbessern kann und dass die Anzahl von Säuglingen mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht, Frühgeburten und Säuglingssterblichkeit zurückgeht.

Obwohl einige Studien einen Mangel an Vitamin A mit einem erhöhten vorgeburtlichen Übertragungsrisiko und andere Komplikationen in Zusammenhang gebracht haben, wurde auch ein Anstieg der Mutter-Kind-Übertragungen von HIV berichtet. Auf der Grundlage dieser Daten und der jetzigen Studie gibt es nach Ansicht von Marston und De Cock keine Rechtfertigung mehr, Vitamin A weiterhin als ein Mittel in der Behandlung der HIV-Infektion einzusetzen.

Es gibt bisher nur wenig Erfahrung mit dem Einsatz von Multivitaminen bei AfrikanerInnen, und die langfristige Gabe von Multivitaminpräparaten wurde bisher nicht für nötig gehalten.

Außerdem gibt es keine verlässlichen Daten über den Nutzen von Multivitaminen bei Menschen mit HIV/AIDS in den Industrienationen, obwohl solche Zusatz-nährstoffe häufig eingenommen werden.

Bevor also definitive Empfehlungen zur Vergabe von Multivitaminpräparaten an Menschen mit HIV/AIDS

erstellt werden können, müssen die aktuellen Ergebnisse erst noch bestätigt und die Wirkung von Multivitaminen in größeren Studiengruppen untersucht werden, besonders bei Menschen mit bereits fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder gravierenderer Mangelernährung.

Aufgrund der verstärkten Unterstützung und Finanzierung von Behandlungsprogrammen haben sich seit Beginn der hier vorgestellten Studie die Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit HIV/AIDS in Afrika grundlegend verändert. In einer Neueinschätzung der Studienergebnisse angesichts dieser veränderten Bedingungen spekulieren Fawzi und Kollegen, dass durch die Einnahme von Multivitaminen ein Fortschreiten von HIV-bedingten Erkrankungen aufgehalten und dadurch der Beginn einer antiretroviralen Therapie hinausgezögert werden könnte. Das könnte Ressourcen und therapeutische Optionen sparen.

Individuelle kleine klinische Untersuchungen bilden selten eine geeignete Basis für die Entwicklung von Behandlungsstrategien, und es ist unwahrscheinlich, dass sie wichtige Fragen zufrieden stellend beantworten können. Insbesondere die Frage ob sich durch die Gabe von Multivitaminen die Sterblichkeitsrate angesichts eines steigenden Zugangs zur Behandlung mit antiretroviralen Medikamenten reduzieren lässt, und ob durch sie der Beginn einer Therapie hinausgezögert werden könnte.

Diese kritischen Fragen könnten möglicherweise in Afrika durch eine große, einfach angelegte Studie beantwortet werden, in die weite Teile der Bevölkerung einbezogen werden, und in der nur wenige Kriterien, wie z. B. die Sterblichkeitsrate, untersucht werden. Ohne eine solche Studie ist es unwahrscheinlich, dass geeignete Nachweise erbracht werden können, die zur Entwicklung wissenschaftlich fundierter Empfehlungen hinsichtlich der Behandlung mit Multivitaminpräparaten für Patienten mit HIV und AIDS und für Behandlungsprogramme in Afrika führen.

Allerdings: Auch wenn Behandlungsempfehlungen noch nicht gegeben werden können, halten die Autoren es trotzdem für gerechtfertigt, in individuellen Behandlungsprogrammen oder begleitend zu Therapien Nahrungsergänzungsmittel routinemäßig zu verschreiben, solange sich dadurch ein Nutzen und kein Schaden ergeben würde. PatientInnen könnten sich durch die Einnahme von Multivitaminen an eine dau-

erhafte Einnahme von Medikamenten gewöhnen, bevor sie mit der antiretroviralen Therapie beginnen.

Fawzis Studie über die Gabe von Multivitaminen sollte eine breite Diskussion über die Rolle der Ernährung von AIDS-PatientInnen in den Entwicklungsländern auslösen, fordern die Autoren. Mit ihren Auswirkungen auf Erkrankungshäufigkeit, Sterblichkeitsraten und der Armut hat die HIV/AIDS-Epidemie die Ernährungssicherheit in Afrika erheblich beeinträchtigt. Dies betrifft insbesondere den südlichen Teil des Kontinents, wo HIV am weitesten verbreitet ist. Die HIV-Erkrankung verändert den Stoffwechsel, unterdrückt den Appetit, kann durch opportunistische Infektionen im Mundraum und in der Speiseröhre das Schlucken beeinträchtigen und kann durch verschiedene Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts zu einer schlechteren Aufnahme der antiretroviralen Medikamente führen. Und - was vielleicht am wichtigsten ist - HIV führt zu fortschreitenden Beeinträchtigungen und Verarmung, und damit zur Unfähigkeit, sich Nahrungsmittel beschaffen oder leisten zu können. Unterernährung ist mit HIV auf verschiedenste Arten verbunden: Sie kann die Übertragung von HIV begünstigen, z. B., wenn Sex im Austausch für Geld praktiziert wird, um damit sich und die Familie zu ernähren. Das klinische Bild vom HIV-assoziierten Wasting-Syndroms (auch bekannt unter dem Begriff „slim disease“), einer charakteristischen Manifestation von AIDS in Afrika, entsteht größtenteils durch Unterernährung im Zusammenhang mit opportunistischen Infektionen. Besonders erwähnt sei hier die Tuberkulose, die durch Unterernährung begünstigt wird. Aus welchem Grund auch immer: Ein reduzierter Body-Mass-Index ist wichtiger Vorhersagefaktor für die Sterblichkeit an AIDS.

Durch die Verbreitung von durch Spenden geförderter Initiativen in Afrika ist klar geworden, dass die Ernährung in der Behandlung von HIV und AIDS eine große Rolle spielen muss.

In Diskussionen im Vorlauf eines ART-Behandlungsprogramms der CDC in einem großen Slum von Nairobi wiesen alle befragten Gruppen darauf hin, dass der Mangel an Nahrungsmitteln die häufigste Ursache für eine Nichteinhaltung der antiretroviralen Therapie ist. Einer der Teilnehmer sagte: „Wenn Sie uns HIV-Medikamente geben, dann geben Sie uns bitte Nahrungsmittel, ganz einfach Nahrungsmittel“. Die Autoren sehen eine Ironie darin, Bevölkerungsgruppen antiretrovirale Medikamente anzubieten, die keinen Zugang zu sauberem Wasser und zu Nahrungsmitteln haben.

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine relativ kostengünstige Behandlung wie z. B. mit Multivitaminpräparaten das Risiko HIV-bedingter Erkrankungen oder Todesfälle reduziert oder hinauszögert, wirft die Frage auf, wie weitere solcher elementaren Interventionen in Behandlungsprogramme integriert werden können.

Afrika braucht eine Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten von HIV und AIDS. Aber Menschen mit HIV/AIDS sind noch weiteren Risiken ausgesetzt. Zum Beispiel werden Programme, die eine Mutter-Kind-Übertragung verhindern sollen, keine Wirkung zeigen, wenn die vielen anderen Gründe für ihre Sterblichkeit nicht wirkungsvoll bekämpft werden.

Eine Möglichkeit ist die Förderung einfacher aber wichtiger Maßnahmen zur Verbesserung der Volksgesundheit, begleitend zu und als Teil von HIV/AIDS-Behandlungsinitiativen.

Ein Beispiel für eine solche einfache Maßnahme ist die Malariavorsorge durch die Verteilung von Moskitonetzen, die mit Insektiziden präpariert wurden. In der westkenianischen Provinz Nyanza, in der die vorgeburtliche Ansteckungsrate bei ca. 25% liegt, hat diese Form der Vorbeugung die Kindersterblichkeit um ein Viertel reduziert, noch bevor es ein Programm zur Verhinderung der HIV-Übertragung von der Mutter auf das Kind gab. Ein anderes Beispiel ist die Förderung der Chlorierung von Wasser, um sicheres Trinkwasser zur Verfügung zu stellen. Mit Hilfe dieses Systems konnte die Durchfallhäufigkeit bei HIV-infizierten Erwachsenen in Tororo, Uganda um 30% reduziert werden.

Es müssen innovative Programme entwickelt werden, um auf den Bedarf an Unterstützung mit Nahrungsmitteln in den Programmen zur Behandlung von HIV/AIDS aufmerksam zu machen. Ein solches Programm gibt es bereits in der Nähe von Eldoret im Westen von Kenia. Dort wurde auf gespendetem Land eine Farm aufgebaut, die von einigen Patienten bewirtschaftet wird, die in der örtlichen Klinik in Behandlung sind. Zusätzlich zu den antiretroviralen Medikamenten, können Ärzte/Behandler ihren HIV-PatientInnen und deren Familien Nahrungsmittel von der Farm „verschreiben“.

Abschließend mahnen Marston und De Cock zur Vorsicht bei der Durchführung von klinischen und öffentlichen Gesundheitsmaßnahmen in Afrika: Eine gute Balance ist nötig bei der Suche nach „einfachen“ und

„geeigneten“ Interventionen, um solch wirksame Maßnahmen zu treffen, wie sie für uns in der industrialisierten Welt Standard sind. „Kosteneffektivität“ sollte keine höfliche Umschreibung für „billig“ sein, und „einfach“ sollte nicht geringe Wirksamkeit bedeuten. So attraktiv und bedeutend einfache Interventionen auch sein mögen, und so massiv die Einschränkungen der Infrastruktur in der Gesundheitsversorgung auch sind – der Bedarf an antiretroviralen Therapien in Afrika ist real und zwingend erforderlich. Die internationale Gemeinschaft muss ihre Bemühungen verstärken, um diesem Bedürfnis nachzukommen.

*Übersetzung und Zusammenfassung nach:
Barbara Marston und Kevin M. De Cock: Multivitamins, Nutrition, and Antiretroviral Therapy for HIV-Disease in Africa. New England Journal of Medicine, July 1, 2004, 352;1, 78-80*

Elena Döderlein-Meneghel und Ulrike Sonnenberg-Schwan

HIV-Therapie-Hotline

Telefon: 089 - 54 46 47 - 21
Montag - Donnerstag 16 - 19 Uhr
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.

Können Cholesterinsenker auch die HI-Viruslast senken?

Seit etwa zwei Jahren gibt es Befunde aus Zellkultur-experimenten, die zeigen, dass beim Eintritt von HIV in die CD4-Zellen ebenso wie bei Ausschleusen neu gebildeter Viren aus den Zellen cholesterinreiche Regionen der Zell- und Virusmembran beteiligt sind, die sogenannten „Rafts“. Deshalb gab es seit einiger Zeit Spekulationen, ob man durch eine Senkung des Cholesterinspiegels die Vermehrung von HIV hemmen könnte.

Neue Ergebnisse einer spanischen Arbeitsgruppe lassen vermuten, dass dies tatsächlich möglich sein könnte.

Sowohl in Zellkulturexperimenten, als auch im Tiermodell konnten sie zeigen, dass sich durch die Zugabe von Cholesterinsenker (so genannten „Statinen“) die Infektiosität von HIV verringert lässt. Allerdings scheint der Effekt nicht direkt auf der Hemmung der Cholesterinbildung zu bestehen. Viel mehr haben vermutlich Zwischenprodukte des Cholesterinstoffwechsels einen Einfluss auf Bewegungs- und Transportvorgänge innerhalb der Zelle, die für eine HIV-Infektion erforderlich sind.

Schließlich untersuchten die Forscher, ob sich ihre Beobachtungen auch am Menschen bestätigen lassen. Dazu wurden sechs freiwillige HIV-infizierte Probanden im Stadium A1 (d.h. noch nicht behandlungsbedürftig) über drei Monate mit einem Cholesterinsenker (Lovastatin, 40 mg täglich) behandelt. Nach drei Monaten konnte bei allen sechs Patienten eine deutliche Abnahme der Viruslast und ein leichter Anstieg der CD4-Zellzahl gemessen werden. Drei Monate nach Absetzen des Cholesterinsenkers war die Viruslast bei allen Probanden wieder angestiegen und die CD4-Zellzahl gesunken.

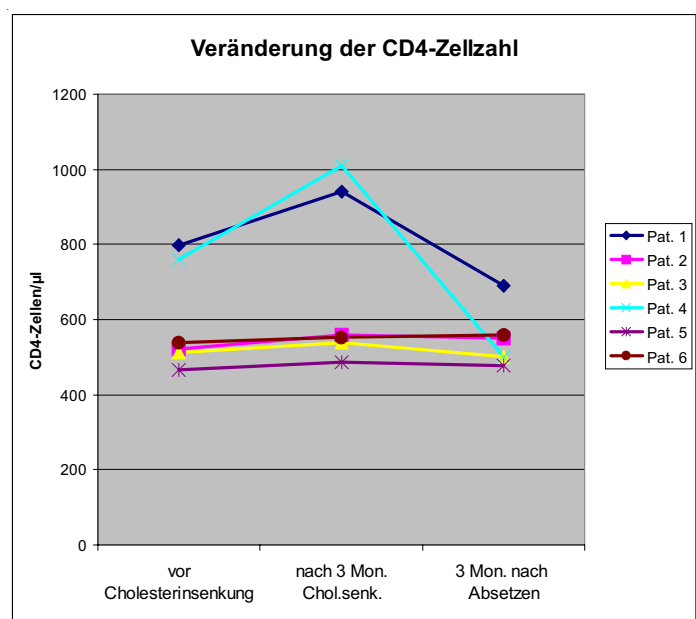
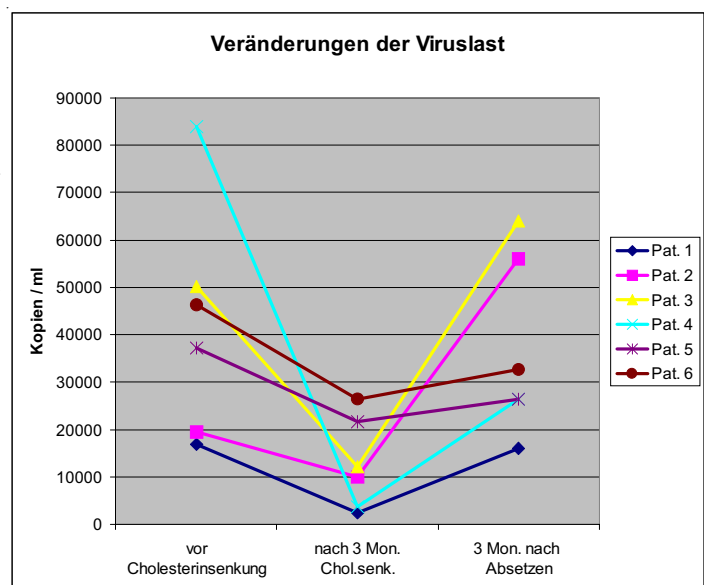
Die Autoren folgern: „Aufgrund der Fähigkeit von Statinen, die Viruslast in HIV-Infizierten zu senken, vermuten wir, dass diese Substanzen einen direkten antiretroviralen Effekt haben und geeignete Medikamente für eine besser zugängliche Behandlung der AIDS-Pandemie sein könnten.“

Quelle: *J.Exp.Med.* Vol. 2, No.4, Aug 16, 2004, p541-47

Kommentar von Projekt Information:

Sollte sich in weiteren Untersuchungen bestätigen, dass man mit Cholesterinsenkern auch die Viruslast senken kann, würde das völlig neue, unterstützende Behandlungsmöglichkeiten eröffnen. Gerade für Patienten, die eigentlich noch keiner antiretroviralen Behandlung bedürfen oder auch für Patienten mit mehrfachen Resistenzen oder während Therapiepausen. Im Vergleich zur hochaktiven antiretroviralen Therapie sind die Cholesterinsenker sehr gut verträglich und deutlich billiger. Und mittlerweile stehen auch wirkstärkere Cholesterinsenker als das in dieser Studie verwendete Lovastatin zur Verfügung.

Siegfried Schwarze



Medizin & Forschung

Mäßige Viruslast unter Therapie scheint Erkrankungsrisiko nicht zu erhöhen

Viele Patienten erreichen mit der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) nicht das angestrebte Ziel, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu drücken. In dieser Studie wurde untersucht, ob sich das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung je nach Grad der Virusunterdrückung unterscheidet. Dabei wurden Patienten in der „Collaborations in HIV Outcomes Research/United States“-Kohorte untersucht. Die Patienten wurden je nach Viruslast in Gruppen unterteilt: unter 400, 400 bis 20000 und über 20000 Kopien/ml während einer Aufnahmeperiode in die Studie von mindestens sechs Monaten. Ausgangszeitpunkt war der erste Tag nach diesem Zeitraum. Mit Risiko-Modellen wurde die Beziehung zwischen Ausgangsviruslast und dem Risiko neuer AIDS-definierender Diagnosen oder Tod quantifiziert, nach Anpassung für CD4-Zellzahl, Alter, Geschlecht, Rasse, Studienort, frühere AIDS-definierende Diagnosen und antiretrovirale Therapiegeschichte.

Ergebnisse:

3010 Patienten wurden in einem Zeitraum bis zu 4,3 Jahren untersucht. Es wurden 343 Todesfälle oder AIDS-definierende Diagnosen berichtet. Das Risiko einer neuen AIDS-definierenden Diagnose oder Tod unterschied sich nicht signifikant in den Gruppen 400 bis 20000 und unter 400 Kopien/ml. Bei der Gruppe über 20000 Kopien/ml war das Risiko allerdings signifikant höher. Die mittlere CD4-Zellzahl-Veränderung während des ersten Jahres zeigte bei Patienten unter 400 Kopien durchschnittliche Anstiege von 75 Zellen/mm³. In der Gruppe 400 bis 20000 Kopien/ml betrug der mittlere Anstieg 13 Zellen/mm³. Dagegen ergab sich bei der Patientengruppe über 20000 Kopien/ml ein Verlust von 23 Zellen/mm³.

Schlussfolgerungen

Patienten, die die Ausgangsviruslast zwischen 400 bis 20000 Kopien/ml für mindestens sechs Monate beibehielten, bewahrten den günstigen immunologischen Status in dem untersuchten Zeitrahmen. Sie hatten kein

größeres Risiko zu sterben oder eine AIDS-definierende Diagnose zu entwickeln, als die Patientengruppe mit Ausgangsviruslast unter 400 Kopien/ml. Dagegen zeigte sich bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast über 20000 Kopien/ml ein grösseres Ausmaß an klinischer und immunologischer Verschlechterung. Die Erhaltung einer moderaten Viruslast könnte zu einem klinischen Nutzen beitragen. Überschreitet dagegen die Viruslast 20000 Kopien/ml, dann wird kein solcher Nutzen festgestellt. Diese Studie ergibt wichtige Hinweise zu Therapiestrategien für eine größere Zahl von Patienten mit anhaltend nachweisbarer Viruslast. Obwohl damit die Entwicklung von Resistenzmutationen gefördert wird, kann eine HAART, die nur eine teilweise Unterdrückung der HI-Viruslast bewirkt, möglicherweise doch noch einen immunologischen und klinischen Nutzen bedeuten. Die Entscheidung, wann ein Therapiewechsel erfolgen soll, hängt deshalb auch vom immunologischen Status, vorhergehenden Therapieerfahrungen und den bleibenden Medikamentenmöglichkeiten ab. In dieser Studie wurde nicht geprüft, ob eine geminderte HI-Vermehrungskapazität zu den Ergebnissen beigetragen hat.

Quellen: Maintenance of HIV RNA Level Less Than 20,000 copies/ml Appears to Confer a Clinical Benefit, hivandhepatitis.com, 083004; Effect of Persistent Moderate Viremia on Disease Progression During HIV Therapy, natap.org/2004/HIV/090104

Kombination Videx® und Viread®: mehr Bauchspeicheldrüse schädigende Nebenwirkungen

Der Anstieg der Konzentration von Videx® (Didanosin) im Plasma, wenn ebenfalls Viread® (Tenofovir) in der Kombination enthalten ist, bewirkt ein hohes Nebenwirkungsrisiko. In den Empfehlungen wird zu einer Videx®-Dosisminderung geraten, aber nur für Erwachsene über 60 kg Körpergewicht. Spanische Forscher überprüften Fälle von Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) bei Patienten, die Videx® plus Viread® oder jeweils Videx® oder Viread® allein erhielten, um die Häufigkeit und das Risiko für Pankreatitis zu bestimmen. Zwischen August 2001 und November 2003 entwickelten fünf von 185 Patienten (2,7%) unter Videx®+Viread® eine Pankreatitis. Dagegen passierte das nur bei einem von 208 Patienten mit Videx® ohne Viread®. Bei 208 Pa-

tienten mit Viread® ohne Videx® ereignete sich keine einzige Pankreatitis ($p=0,031$). Die Einnahme von beiden Substanzen zusammen gegenüber Videx® oder Viread® allein bedeutete einen unabhängigen Risikofaktor für Pankreatitis ($p=0,031$).

Quelle: Pankreatic Toxic Effects are Associated with Co-administration of Didanosine and Tenofovir in HIV-Patients; hivandhepatitis.com; 083004

Tipranavir vermindert signifikant Plasmaspiegel von Saquinavir, Amprenavir und Lopinavir

Bei der Welt-AIDS-Konferenz in Bangkok wurden Wechselwirkungsdaten zu dem Proteasehemmer Tipranavir von Boehringer Ingelheim präsentiert. In der Studie B/1182.51 zum Einsatz von Tipranavir wurden zusätzliche Proteasehemmer bei in weitem Umfang mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten eingesetzt. Die Therapie von intensiv vorbehandelten Patienten beinhaltete häufig den Einsatz von vielfachen Proteasehemmern, auch in geboosterter Form. Die Verminderung der Plasmaspiegel von Saquinavir (Invirase®, Fortovase®), Amprenavir (Agenerase®, Telzir®) und Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) durch Tipranavir muss beachtet werden. Tipranavir ist gegenwärtig in einem „expanded access“-Programm in Deutschland verfügbar.

Quelle: Simon Collins, HIV Treatment Bulletin, Vol 5 No 7/8 August/September 2004

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!

Periphere Neuropathie: Wirksamkeit von L-Acetyl-Carnitin

Bisher gabe es nur kleine, wenig aussagekräftige Studien zu L-Acetyl-Carnitin zur Behandlung der peripheren Neuropathie, verursacht durch antiretrovirale Medikamente.

Besonders die sog. „d-drugs“ ddI (Hivid®), d4T (Zerit®) und ddI (Videx®) verursachen bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit zunehmender Dauer der Einnahme eine Erkrankung der Nerven. Es wird ausgenommen, dass die Ursache in der Beeinträchtigung des neuronalen mitochondrialen oxidativen Stoffwechsels durch die Reverse-Transkriptase-Hemmer liegt.

L-Acetyl-Carnitin (LAC) ist sehr bedeutsam für die normale mitochondriale Funktion. Es soll auch Nervenwachstumsfaktor-Aktivitäten steigern und die Regeneration peripherer Nerven fördern. Aus Tierstudien zu diabetischer Neuropathie ergeben sich Hinweise, dass LAC generell nervenschützend wirkt. Eine fundierte Studie des Blond McIndoe Centre Manchester und des Royal Free Hospital in London liefert 33 Monate-Daten zu der Wirksamkeit von LAC. 21 HIV-positive Patienten mit dauerhaften sensibilitäts-gestörten neuropathischen Symptomen (Grad 2-4) erhielten zweimal täglich 1500 mg LAC. Die mittlere Zeitdauer der Neuropathie-Symptomatik betrug 11 Monate.

Vor der LAC-Behandlung wurden Gewebeproben aus den Beinen der Patienten entnommen. Der Grad des neuronalen Rückwachstums durch LAC wurde durch verschiedene immunhistochemische Färbungsmethoden des entnommenen Gewebes in Zeitintervallen von sechs bis 12 Monaten bestimmt. Als Kontrolle dienten fünf HIV-negative Freiwillige ohne Neuropathieprobleme. Vor Behandlungsbeginn zeigten die Patienten eine insgesamt verminderte nervale Versorgung der Oberhaut (Epidermis) und des bindegewebigen Anteils der Haut (Dermis). Die LAC-Behandlung ergab einen statistisch signifikanten Anstieg der neuronalen Regeneration. Der Anstieg z.B. in kleinen sensorischen Fasern war besonders groß, in der Oberhaut 100% ($p=0,006$) und in der Dermis 133% ($p<0,05$). Diese Regeneration der verschiedenen Typen Nervenfasern stand in Verbindung mit ei-

(Fortsetzung siehe Seite 14!)

Folgende Apotheken unterstützen durch ihre Mitgliedschaft bzw. Spende die Arbeit von

PROJEKT INFORMATION e.V.

(Auflistung nach Orten)

Iller-Apotheke	Schmiedgässle 3	88319	Aitrach	07565/98070
Park-Apotheke	Louisenstr. 126	61348	Bad Homburg	06172/457519
Brunnen-Apotheke	Brunnenstraße 28	31812	Bad Pyrmont	05281/93510
Sprudel-Apotheke	Friedberger Str. 13	61118	Bad Vilbel	06101/2321
Grüne Apotheke	Kantstr. 55	10627	Berlin	030/3139960
Regenbogen-Apotheke	Welserstr. 24	10777	Berlin	030/2350450
Kurmark-Apotheke	Kurfürstenstr. 154	10785	Berlin	030/2612460
Berlin Apotheke	Oranienburger Str. 51	10117	Berlin	030/2833530
Bavaria-Apotheke	Ansbacher Str. 53	10777	Berlin	030/2182225
Von Witzleben-Apotheke	Kaiserdamm 24	14057	Berlin	030/3011970
Apotheke Carmer 7	Carmerstr. 7	10623	Berlin	030/31809444
Otto-Apotheke	Ottostraße 21	10555	Berlin	030/39902272
Gethsemane-Apotheke	Stargarder Str. 79	10437	Berlin	030/4459567
Körte Apotheke	Grimmstraße 17	10967	Berlin	030/6919010
Arminius-Apotheke	Turmstraße 38	10551	Berlin	030/3951623
Süd-Apotheke	Artur-Ladebeck-Str. 84	33617	Bielefeld	0521/15900
Venusberg-Apotheke	Sertürnerstraße 37-39	53127	Bonn	0228/910150
Kaiser-Apotheke	Kaiserplatz 4	53113	Bonn	0228/835744
Centauren-Apotheke	Dobbenweg 11	28203	Bremen	0421/327511
Remberti-Apotheke	Remberti Straße 52	28195	Bremen	0421/324055
Johanniter-Apotheke	Musfeldstr. 105	47053	Duisburg	0203/62100
Schadow-Apotheke	Schadowplatz 18	40212	Düsseldorf	0211/866600
Albert-Schweitzer-Apotheke	Goethestraße 1	40237	Düsseldorf	0211/671368
Venus Apotheke	Gartenstr. 55	40479	Düsseldorf	0211/490922
Rathaus-Apotheke	Kleiner Platz 4	85435	Erding	08122/48614
Hufeland-Apotheke	Hufelandstr. 60	45147	Essen	0201/705010
Nordstern-Apotheke	Karnaperstr. 101	45329	Essen	0201/381365
Holbein-Apotheke	Schweizer Str.88	60594	Frankfurt/M	069/616797
Kissel-Apotheke	Mörfelder Landstr.235	60598	Frankfurt/M	069/6311522
Eichwald-Apotheke	Bergerstr. 131	60385	Frankfurt/M	069/493176
Apotheke am Reuterweg	Reuterweg 68-70	60323	Frankfurt/M	069/727417
Aeskulap-Apotheke	Breisacherstr. 52	79106	Freiburg/Br.	0761/273410
Unterlinden Apotheke	Unterlinden 2	79098	Freiburg/Br.	0761/34300
Prinz-Ludwig-Apotheke	Prinz-Ludwig-Str. 24	85354	Freising	08161/92090
Luisen-Apotheke	Nürnberger Straße 38	90762	Fürth/Bay.	0911/770390
Alte Apotheke	Bahnhofstr. 19	45879	Gelsenkirchen	0209/22434
Rats-Apotheke	Hauptstr. 36	97218	Gerbrunn	0931/702465
Albatros-Apotheke	Hein Kollisch Platz 1	20359	Hamburg	040/3196611
Elefanten-Apotheke	Ottenser Hauptstr.35	22765	Hamburg	040/3900806
Enten-Apotheke	Grindelallee 88-90	20146	Hamburg	040/44140260
Apotheke am Paulinenplatz	Paulinenplatz 1	20359	Hamburg	040/312170
Alexander-Apotheke	Steindamm 81	20099	Hamburg	040/28009922
Greif-Apotheke	Haynstr. 25	20249	Hamburg	040/475823
Schwan-Apotheke	Dammtorstraße 27	20354	Hamburg	040/343964

Wir bitten unsere Leserinnen und Leser um freundliche Beachtung!

Folgende Apotheken unterstützen durch ihre Mitgliedschaft bzw. Spende die Arbeit von

PROJEKT INFORMATION e.V.

(Auflistung nach Orten)

Leibniz-Apotheke	Georgstr. 46	30159	Hannover	0511/323214
Apotheke am Klingerplatz	Guerickestraße 2	30655	Hannover	0511/5479851
Bergheimer-Apotheke	Bergheimerstr. 47	69115	Heidelberg	06221/22606
Margareten Apotheke	Schillerstr. 53	76135	Karlsruhe	0721/845493
Friesen-Apotheke	Kronshagener Weg 17	24114	Kiel	0431/62427
Birken-Apotheke	Hohenstaufen Ring 59	50674	Köln	0221/2402242
Augustiner-Apotheke	Augustinerstraße 10	50667	Köln	0221/2582296
Roland Apotheke	Ostwall 242	47798	Krefeld	02151/24720
Pelikan-Apotheke	Nürnberger Str. 49	90579	Langenzenn	09101/9505
Bahnhof-Apotheke	Willy-Brandt-Platz 1	68161	Mannheim	0621/120180
Einhorn-Apotheke	R 1,2 am Markt	68161	Mannheim	0621/26583
Kolping-Apotheke	Kolpingstr. 3	53894	Mechernich	02443/2454
Blumen-Apotheke	Sendlinger Tor Platz 5	80336	München	089/2607408
Isartor-Apotheke	Isartorplatz 6	80331	München	089/2199290
Regenbogenapotheke	Sonnenstrasse 33	80331	München	089/593659
Haidhauser Apotheke	Balanstr. 30	81669	München	089/4470580
Hohenzollern-Apotheke	Hohenzollernstr. 38	80801	München	089/395123
Weißener Apotheke	Weissenburger Str.29	81667	München	089/4480714
Wappen-Apotheke	Nymphenburger Str. 73	80636	München	089/1234070
Kugel-Apotheke	Pfeuferstr. 33	81373	München	089/773928
Adler-Apotheke	Sendlinger Straße 13	80331	München	089/265477
Marien-Apotheke	Sendlinger-Tor-Platz 7	80336	München	089/557565
Apotheke im Franziskanerhof	Franziskanerstr.16	81669	München	089/44900262
Stachus-Apotheke	Karlsplatz 4	80335	München	089/596319
Klösterl-Apotheke	Waltherstr. 32	80337	München	089/532554
Walpurgis-Apotheke	Keferloher Str. 103	80807	München	089/352500
Post-Apotheke	Bahnhofstr. 2	55116	Mainz	06131/693901
Nord-Apotheke	Hoyastraße 1	48147	Münster	0251/293311
Flora-Apotheke	Hiltorfstr. 1	48149	Münster	0251/845979
Adler-Apotheke	Salzstrasse 58	48143	Münster	0251/40001
Sonnen-Apotheke	Kirchenweg 20	90419	Nürnberg	0911/3939988
Kugel-Apotheke	Rathausplatz 5	90403	Nürnberg	0911/2052112
Rosen-Apotheke	Adenauerallee 21	61440	Oberursel	06171/51038
Adler-Apotheke	Grünberger Straße 5	35447	Reiskirchen	06408/62410
Adler-Apotheke	Münchener Straße 9 a	83022	Rosenheim	08031/12987
Reinsburg-Apotheke	Reinsburgstr. 67	70178	Stuttgart	0711/621946
Westend-Apotheke	Rotebühlstraße 104	70178	Stuttgart	0711/668396
Apotheke 55	Schwabstraße 55	70197	Stuttgart	0711/6567973
Bären-Apotheke	Heinlenstraße 14	72072	Tübingen	07071/763888
Engel-Apotheke	Hafengasse 9	89073	Ulm	0731/63884
Kreuz-Apotheke	Oranienstrasse 1	65185	Wiesbaden	0611/300332
Brunnenapotheke	Bleichstrasse 26	65183	Wiesbaden	0611/302131
Humboldt-Apotheke	Frankfurter Str. 11	65189	Wiesbaden	0611/307280

Wir bitten unsere Leserinnen und Leser um freundliche Beachtung!

ner Besserung der neuropathischen Symptome bei 15 (76%) von 21 Patienten. Eine randomisierte (zufällige Verteilung), klinische Studie mit LAC zur Behandlung der peripheren Neuropathie ist in Vorbereitung. Hier wird eine bewährte Schmerzskala eingesetzt, um den symptomatischen Nutzen eindeutig zu belegen.

Quelle: Leighton Davies, HIV i-Base, HIV Treatment Bulletin, Vol 5 No 7/8, August/September 2004

Noch eine Chance für 3TC bei Patienten mit M184V-Mutation?

Der fortgesetzte Einsatz von 3TC (Epivir®) mit vorliegender M184V-Mutation hat sich, bestätigt durch mehrere Studien, als sinnvoll erwiesen, weil die Vermehrungsfähigkeit des HI-Virus vermindert wird.

Umstritten blieb aber, ob sich daraus ein klinischer Nutzen ergibt. Wissenschaftler aus Mailand erprobten eine besondere Strategie: Patienten mit virologischem Therapieversagen wurden in einer Studie in Arm A mit völligem Therapieabbruch (quasi Therapiepause) oder in Arm B mit Weiterführung von 3TC als Monotherapie randomisiert (zufällige Verteilung). Die Patienten hatten relativ hohe CD4-Zellzahlen, im Mittel über 600/mm³, Bereich 560-750. Die durchschnittliche HI-Viruslast lag bei 7.000 Kopien/ml, im Bereich zwischen 3.000 und 15.000.

Den wesentlichen Studienendpunkt bedeutete das immunologische Versagen, definiert als Absinken der CD4-Zellzahl unter 350 Zellen/mm³. Nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen beendeten 21 von 50 Patienten, vor allem wegen eines stärkeren Anstiegs der HI-Viruslast, die Studie. Im Arm mit Therapiepause waren dies 58%, dagegen 43% bei fortgesetzter 3TC-Monotherapie. Obwohl eine statistische Analyse fehlte, wurde bei neun im Studienarm mit 3TC verbleibenden Patienten eine schützende Wirkung festgestellt, sowohl bei der CD4-Zellzahl als auch bezüglich der Viruslast. Die neun in dieser Studie verbleibenden Patienten mit 3TC-Monotherapie hatten einen durchschnittlichen Anstieg der CD4-Zellzahl um 23 Zellen/mm³ und eine stabile HI-Viruslast im Mittel um 6.600 Kopien/ml. Patienten im Arm Therapiepause mit Studienabbruch zeigten einen Verlust von durchschnittlich 111 CD4-Zellen/mm³ und eine mittlere Viruslast von etwa 15.000 Kopien/ml.

Die weiter an der Studie teilnehmenden 8 Patienten mit Therapiepause waren noch ungünstiger dran. Sie verloren im Mittel 187 CD4-Zellen/mm³ und die Viruslast erhöhte sich im Mittel auf 76000 Kopien/ml. Diese vorläufigen Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass mit einer 3TC-Monotherapie die immunologische Situation weniger beeinträchtigt wird und die HI-Viruslast weniger ansteigt als dies bei Patienten mit Therapiepause der Fall ist.

Trotz der geringen Teilnehmerzahl und fehlender statistischer Analyse sind diese Ergebnisse sehr interessant. Der Nutzen von 3TC bei einer solchen Therapiestrategie ist auch wegen der niedrigen Toxizität von 3TC vorteilhaft.

Quelle: Simon Collins, HIV Treatment Bulletin Vol.5 No 7/8, August/September 2004

Peter Lechl

Grundlegend & Wissenswert

Impferfolge gegen Hepatitis A und B bei HIV-Infizierten abhängig von CD4-Zellzahl? Neue Strategie mit verdoppelter Impfstoffdosis

Die Wirksamkeit einer Schutzimpfung gegen Hepatitis A und B, selbst bei einer nur geringen Minderung der CD4-Zellzahl, ist bei HIV-Infizierten geringer. Die Anstiege der CD4-Zellen nach einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) erscheinen nach einer kürzlichen Studie nicht mit einer entsprechenden Ansprechrate der Schutzimpfung in Verbindung zu stehen. Das könnte bedeuten, dass nur innerhalb eines kurzen Zeitfensters bei HIV-Infizierten mit hoher CD4-Zellzahl ein hoher Anteil der Patienten den gewünschten Impferfolg erreicht. In einer brasilianischen Studie lag die Ansprechrate der Hepatitis-B-Impfung nach drei Impfterminen (0, 30 und 180 Tage) bei 59% (32/55) und betrug bei der HIV-negativen Kontrollgruppe 100% (20/20). Die Ansprechrate auf die HBV-Impfstoffe bei HIV-Infizierten ist abhängig von CD4-Zellzahl vor Impfbeginn:

CD4-Zellzahl (Zellen/mm ³)	Ansprechrate
>500	81%
200 – 499	65%
<200	25%

Allerdings konnte eine größere Untersuchung von Wissenschaftlern der Washington University School of Medicine keinen Zusammenhang zwischen CD4-Zellzahl und Impfansprechrate herausfinden. Von 342 Teilnehmern eines regulären HBV-Impfprogrammes mit den üblichen drei Impfterminen konnten von 149 Patienten die kompletten Bewertungsdaten erhoben werden. 35,6% waren männliche Teilnehmer, das Durchschnittsalter betrug 34,3 Jahre und die durchschnittliche Ausgangs-CD4-Zellzahl lag bei 429 Zellen/mm³. In dieser Kohorte erreichten nur 18 Patienten (12%) den schützenden HBs-Antikörper-Titer (> 10 mIU/ml). Die Ausgangscharakteristiken und die Zeitpunkte der Impfungen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit und ohne Ansprechen auf die Impfung. Günstige Faktoren für das Ansprechen bedeuteten männliches Geschlecht (p=0,001), höheres Alter (p=0,002) und HI-Viruslast unter 400 Kopien/ml zum Impfzeitpunkt. Weder die CD4-Zellzahlen zur Zeit der Impfung noch ein gemessener Tiefpunkt der CD4-Zellzahl (Nadir) hatten einen Vorhersagewert für eine erfolgreiche Impfantwort.

Verdoppelung der Impfstoffdosis verbessert Ansprechrate

In einer Studie der University Medical School von Sao Paulo wurde 210 Patienten entweder die Standarddosis 20mg oder die doppelte Dosis 40mg an drei Impfterminen (0,1, 6 Monate) verabreicht. Die Ansprechrate (anti-HBs > 10IU/ml) betrug 47% mit der Doppeldosis und 34% bei der Standarddosierung. Eine statistische Berechnung zeigte eine signifikant höhere Ansprechrate mit der Doppeldosis, HIV-Infektion bei heterosexuellen Kontakten, CD4-Zellzahl über 350 und HI-Viruslast unter 10.000 Kopien/ml. Daraus wird gefolgert, dass die beste Strategie für ein Ansprechen der HBV-Impfung bei HIV-Infizierten die doppelte Dosis und eine niedrige HI-Viruslast sein könnte – entweder im frühen Stadium der HIV-Infektion oder nach erfolgreicher HAART.

Ansprechrate bei Hepatitis-A-Impfung wird durch CD4-Zellzahl bestimmt.

Wissenschaftler des VA Medical Center in Atlanta, Georgia, untersuchten die Ansprechrate auf Hepatitis A-Impfungen bei 214 Patienten. Diese waren zwischen 1996 und 2003 mit der Standarddosis und regulärem Impfzeitplan geimpft worden. 130 (61%) von

214 Patienten entwickelten Antikörper gegen das Hepatitis-A-Virus. Die Ansprechrate auf den Hepatitis-A-Impfstoff war abhängig von der CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Impfung:

CD4-Zahl (Zellen/mm ³)	Ansprechrate
>500	83%
201-500	62%
101-200	39%
51-100	27%
<50	8%

In einer multivarianten Analyse stand nur die CD4-Zellzahl zum Impfzeitpunkt und nicht der CD4-Nadir (niedrigste je gemessene CD4-Zellzahl) in signifikanter Verbindung zur Ansprechrate der HAV-Impfung. Das ergäbe günstige Aussichten für eine HAV-Impfung nach erfolgreicher HAART.

Kommentar von Projekt Information:

In unserer Ausgabe vom Juli/August 2003 gibt es wichtige praktische Hinweise. Hier wird auch berichtet, dass eine Auffrischungsimpfung mit dem Impfstoff eines anderen Herstellers einen bisher nicht erreichten Impferfolg doch noch bewirken kann. Übrigens, jeder schwule Mann sollte sich gegen Hepatitis A und B impfen lassen. Eine Hepatitisserologie mit dem Nachweis von Antikörpern gibt Aufschluss darüber, ob man sich in der Vergangenheit unbemerkt bereits infiziert hat oder ob gar eine akute oder chronische Infektion mit Hepatitis A oder B besteht. Die Krankenkassen übernehmen die Kosten für eine Hepatitis-Impfung bei Risikopersonen.

Quelle: Simon Collins, HIV i-Base, HIV Treatment Bulletin, Vol 5 No 7/8 August/September 2004

Peter Lechl

**Informiert bleiben -
Mitglied werden bei**
Projekt Information
im Internet unter
<http://www.projektinfo.de>

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

Therapiebeginn - aber womit?

Mittlerweile gibt es eine fast schon unüberschaubare Vielfalt von Therapiemöglichkeiten. Doch bis heute gibt es kaum direkte Vergleichsstudien zwischen den einzelnen Kombinationen. Und noch weniger Daten gibt es zu Therapiestrategien, das heißt, welche Kombination von verschiedenen Therapien erzielt langfristig die besten Resultate?

Auf der 15. Welt-AIDS-Konferenz in Bangkok wurden die Zwei-Jahres-Daten der CLASS-Studie vorgestellt. Diese Studie war randomisiert, aber nicht verblindet und verglich drei Therapiestrategien entsprechend den drei großen Medikamentenklassen.

Verglichen wurden folgende Behandlungsstrategien:

Therapiebeginn mit zwei Nukleosidanaloga plus

- einem NNRTI oder oder
- einem (geboosteten) Proteasehemmer
- einem dritten Nukleosidanalogen („Triple-Nuke“-Therapie).

Die Patienten mussten unvorbehandelt sein, wenigstens 50 CD4-Zellen/ μ l und eine Viruslast von mindestens 5000 Kopien/ml haben. Sie wurden 1:1:1 auf folgende Therapiegruppen aufgeteilt:

Arm A: Abacavir (Ziagen®) + 3TC (Epivir®) + Efavirenz (Sustiva®)

Arm B: Abacavir (Ziagen®) + 3TC (Epivir®) + Amprenavir (Agenerase®), geboostet mit Ritonavir (Norvir®)

Arm C: Abacavir (Ziagen®) + 3TC (Epivir®) + d4T (Zerit®)

Und das ist kein Schreibfehler! Obwohl diese Studie von GlaxoSmithKline unterstützt wurde, wurde der „Triple-Nuke“-Arm nicht mit deren Dreifach-Fix-Kombination Trizivir® durchgeführt.

Die Patienten konnten von Amprenavir (Agenerase®) auf Fosamprenavir (Telzir®) wechseln, sobald dies verfügbar wurde.

Sobald bei einem Patienten ein virologisches Versagen auftrat oder Nebenwirkungen, die eine Therapieänderung erforderlich machten, konnte die Therapie nach einem festgelegten Schema gewechselt werden:

Arm A: Auf Amprenavir (Agenerase®) + AZT (Retrovir®) + ddI (Videx®)

Arm B: Auf Efavirenz (Sustiva®) + AZT (Retrovir®) + ddI (Videx®)

Arm C: Auf Amprenavir (Agenerase®), geboostet mit Ritonavir (Norvir®) + Efavirenz (Sustiva®)

Alle Patienten, die eine Zweittherapie beginnen mussten wurden noch einmal auf zwei Gruppen randomisiert: Die eine erhielt zusätzlich zu der oben aufgeführten Zweittherapie noch Abacavir (Ziagen®), die andere nicht. Eine Ausnahme bildeten die Patienten mit Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion. Sie bekamen natürlich kein Abacavir.

Bei Versagen auch der zweiten Therapie erhielten die Patienten die nach Ansicht des Arztes bestmögliche Kombination.

Insgesamt wurden 291 Patienten in die Studie aufgenommen. Nach 96 Wochen hatten 60%-70% der Patienten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. Dabei wurden fehlende Daten – egal aus welchem Grund – als Therapieversagen gewertet. Ein Unterschied zwischen den drei Armen war in dieser Auswertung nicht ersichtlich.

Wertete man nur die Patienten aus, von denen vollständige Daten vorlagen, zeigte sich ein Vorteil für den Arm mit Sustiva®. In diesem Arm erreichten mehr Patienten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml.

Nur zwei Patienten, die mit einer Sustiva®-haltigen Therapie begannen, mussten im Studienverlauf auf die Zweittherapie wechseln – beide wegen Nebenwirkungen und nicht wegen virologischem Versagen.

Aus dem Agenerase®-haltigen Arm mussten 12 Patienten auf die Folgetherapie wechseln (davon 7 wegen virologischem Versagen) und aus dem „Triple-Nuke“-Arm 14 Patienten (davon 8 wegen virologischem Versagen).

Dieser Wechsel von der Ersttherapie auf eine nachfolgende war ein wichtiger Aspekt der Studie, da es nicht nur darum ging, einzelne Kombinationen zu vergleichen sondern vielmehr sollten die unterschiedlichen Strategien verglichen werden.

Am Ende der Studie erhielten fast 95% der Patienten Sustiva® - entweder als Bestandteil ihrer ursprünglichen Kombination (Arm A) oder wegen eines Therapiewechsels auf Grund virologischen Versagens oder wegen Nebenwirkungen (Arm B bzw. C). Des-

halb sollten die Ergebnisse der Studie nicht so interpretiert werden, dass es hinsichtlich der Wirksamkeit keinen Unterschied zwischen den ursprünglichen drei Therapiearmen gegeben hätte!

Etwa 40% der Patienten in jedem Arm hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von mehr als 100.000 Kopien/ml. Von diesen Patienten hatten nach Woche 96 im Sustiva®- und Agenerase®-Arm ein größerer Teil eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (65% bzw. 64%) als im „Triple-Nuke“-Arm (49%). Dies lässt darauf schließen, dass Patienten mit hoher Viruslast, die mit einer „Triple-Nuke“-Therapie beginnen, ihren zukünftigen Therapieerfolg einschränken.

Nebenwirkungen, die auf die Therapie zurückgeführt wurden, führten zu nur drei Therapieabbrüchen in jedem der drei Arme. Eine Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion wurde bei 7,3% der Patienten diagnostiziert.

Blutfette und Parameter für die Entwicklung einer Lipodystrophie wurden in regelmäßigen Abständen gemessen. Da für diese Auswertung nur diejenigen Patienten berücksichtigt wurden, die die jeweilige Kombination auch erhielten, wurde zunächst überprüft, wie viele Patienten nach 96 Wochen noch die ursprüngliche Kombination einnahmen.

Dies waren in

Arm A: 61 von 97 Patienten (63%)

Arm B: 53 von 96 Patienten (55%)

Arm C: 49 von 98 Patienten (50%)

Im Arm C wiesen nach 96 Wochen die meisten Patienten einen Fettverlust (gemessen am Umfang von Hüfte, Oberarm und –schenkel) während die Patienten in den anderen Gruppen eher eine leichte Fettzunahme aufwiesen. Bei sechs Patienten im Arm C waren Anzeichen einer Lipoatrophie des Gesichts erkennbar – im Vergleich zu nur einem Patient in Gruppe A und keinem in Gruppe B. Dafür entwickelte ein Patient in Gruppe B einen Stiernacken und ein Patient in Gruppe A ein Brustvergrößerung.

Die Blutfette stiegen in allen drei Armen an, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß:

Arm A: Gesamtcholesterin +49 mg/dl

Arm B: Gesamtcholesterin +54 mg/dl

Arm C: Gesamtcholesterin +28 mg/dl.

Leider wurde nicht zwischen dem „guten“ HDL-Cholesterin und dem „schlechten“ LDL unterschieden, so dass die Aussagekraft dieser Zahlen gering ist. Eine Fett senkende Behandlung wurde bei 5 Patienten in

Arm A, 12 Patienten in Arm B und 4 Patienten in Arm C erforderlich.

Kommentar von Projekt Information:

Die gute und lang anhaltende Wirksamkeit einer Sustiva®-haltigen Therapie wurde mittlerweile in mehreren Studien nachgewiesen. Dennoch gibt es Patienten, die es nicht vertragen. Klar ist auch, dass Zerit®-haltige Kombinationen häufiger zu Lipoatrophie führen als andere. Und trotzdem gibt es Patienten, die seit Jahren Zerit® einnehmen, ohne die geringsten Anzeichen einer Lipoatrophie zu entwickeln. Ganz offensichtlich gibt es nicht die ideale Therapie für jeden Patienten. Deshalb wird auch in Zukunft die optimale Therapie durch die vertrauensvolle Zusammenarbeit von Arzt und Patient gefunden werden müssen. Und das ist gut so.

Quelle:

www.thebody.com, 21. Juli 2004, David Wohl, M.D.: „A Head to Head Comparison of Initial HIV-Treatment with PI-, NNRTI- or NRTI-Based Regimens“

Siegfried Schwarze

Leben mit HIV

Chronische Depression bei Frauen mit HIV/AIDS

John St. James von den AIDS Treatment News berichtet anlässlich der Veröffentlichung neuer Daten aus der großen amerikanischen frauenspezifischen Women's Interagency HIV Study (WIHS):

Frauen mit chronischer Depression sterben zweimal so häufig an AIDS-bedingten Ursachen, wie neue Daten der amerikanischen frauenspezifischen WIHS-Studie zeigen. Bei denen, die sich in psychiatrischer/psychotherapeutischer Behandlung befanden, war die Todesrate allerdings nur halb so hoch.

An der Studie nahmen von 1994 bis 2001 1.716 HIV-positive Frauen teil. Bei der Auswertung der Daten stellte sich heraus, dass die Frauen, die unter Sympto-

men einer chronischen Depression litten, im Vergleich zu nicht depressiven Frauen ein um das 2,2-fache erhöhtes Risiko hatten, an AIDS-bedingten Ursachen zu sterben. Auch nach der statistischen Kontrolle anderer Faktoren wie Viruslast, CD4-Zellzahl, ART/HAART, Kokain- oder Heroingebrauch, Einkommen, Alter, oder ethnische Zugehörigkeit war das Risiko immer noch um das 1,7-fache erhöht. Depressive Reaktionen, die mit Unterbrechungen auftraten, hatten allerdings keinen Einfluss auf die Todesfallrate. Eine Behandlung mit HAART war mit weniger Depressionen verbunden.

Bei denjenigen Frauen, die zu irgendeinem Zeitpunkt während ihrer Studienteilnahme eine psychiatrische/psychotherapeutische Behandlungseinrichtung aufsuchten (immerhin zwei Drittel der befragten Frauen), lag das Risiko, an AIDS-bedingten Ursachen zu sterben, dagegen nur halb so hoch.

Außerdem wurde festgestellt, dass bei Frauen, die an AIDS-bedingten Ursachen starben, im Verlauf der letzten beiden halbjährlichen Untersuchungen zweimal so häufig eine klinische Depression festgestellt wurde wie bei den übrigen Frauen.

Die Autorinnen schließen aus ihren Daten, dass die antiretrovirale Therapie alleine nicht den besten Standard in der Versorgung dieser Patientinnen darstellt, sondern dass die Therapie durch angemessene und sensible Behandlung auch ihrer psychischen Probleme ergänzt werden muss – vor allen Dingen, wenn die Erkrankung fortschreitet. Die Entwicklung von Strategien zur Reduzierung depressiver Symptome führt demnach nicht nur zu einer Lebensverlängerung, sondern auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Frauen mit HIV/AIDS.

Kommentar von St. James zu diesen Ergebnissen: Die Hinweise mehrten sich, dass die Behandlung psychischer Erkrankungen oder Störungen die Überlebenszeit verlängern und das Fortschreiten von HIV sowie auch einiger anderer Erkrankungen verlangsamen könnte. Das geschieht nicht nur durch Maßnahmen wie eine Verbesserung der Adhärenz und soziale Unterstützung, sondern auch durch biochemische Mechanismen, bei deren Aufklärung Forscher erst ganz am Anfang stehen. Wenn sich solche Informationen bestätigen, könnte das zur Entwicklung ganz neuer Substanzklassen führen. Diese neuen Behandlungsformen würden eher auf die menschliche als auf die virale Biochemie abzielen und könnten möglicherweise die Entwicklung viraler Resistenzen deutlich reduzie-

ren. Bereits vorhandene Informationen weisen darauf hin, dass sie eine große Auswirkung auf die Krankheitsentwicklung haben könnten. Und manche stehen vielleicht schon in den Regalen der Pharmaindustrie – zugelassen für andere Zwecke und unerkannt in ihrem Wert für die Behandlung von HIV.

Die neue Studie stimmt mit vielen Studien überein, die gezeigt haben, dass Depressionen mit einem schlechteren Verlauf von HIV und anderen Erkrankungen assoziiert sind – und mit immer mehr Hinweisen darauf, dass die Behandlung psychischer Beeinträchtigungen einen großen Unterschied im Verlauf und Ergebnis der „körperlichen“ Erkrankung machen kann. Eine solche Studie an 54 HIV-positiven Männern wurde im Dezember 2003 veröffentlicht. Es stellte sich heraus, dass die Viruslast bei Patienten mit einem hohen Angstlevel achtmal höher war, dass diese schlechter auf die antiretrovirale Behandlung ansprachen und ihre Viruslast nur um ein Achtel im Vergleich mit anderen Patienten absank. In allen Fällen wurden die Patienten zum ersten Mal mit einer HAART behandelt. Zitat aus einer 2002 veröffentlichten Studie zur Depression bei HIV-positiven Frauen: „Unsere Ergebnisse bringen den ersten Beweis dafür, dass Depressionen die Funktion der Killerzellen bei HIV-positiven Frauen ändern, die natürliche Aktivität der Killerzellen vermindern und letztendlich zu einem Anstieg aktivierter CD-8-Zellen und der Viruslast führen könnten“.

John St. James fordert BehandlerInnen, ForscherInnen und AktivistInnen auf, dem Einfluss der Behandlung von psychischen Beeinträchtigungen und dem Überleben größere Aufmerksamkeit zu schenken. AktivistInnen könnten dazu beitragen, indem sie sich informieren, öffentliche Unterstützung für die Forschung mobilisieren, und die Integration von Einrichtungen zur Behandlung psychischer Erkrankungen in die medizinische Versorgung unterstützen.

Quelle: John St. James: Chronically Depressed Women With HIV Almost Twice as Likely as Others to Die From AIDS-Related Causes; Those With Mental-Health Services Had Half the Death Rate of Those Without. AIDS Treatment News, 23.08.2004

Ulrike Sonnenberg-Schwan

Politik & Soziales

Sozialpolitische Nachrichten: Pflegetebeitrag - Fallpauschalen - Zahnersatz und Krankengeld

Die Bundesregierung plant eine Erhöhung der Beiträge Kinderloser in die gesetzliche **Pflegeversicherung**. Sie kommt damit einem Urteil des Bundesverfassungsgerichtes nach. Das hatte angemahnt, Familien bis spätestens Ende 2004 bei der Pflegeversicherung zu entlasten. In einer ersten Lesung führte nun Bundessozialministerin Ulla Schmidt erste Details des Gesetzentwurfes aus. Demnach werden alle bereits über 65-Jährigen von der Neuregelung ausgenommen. Die Erhöhung beträgt für Kinderlose 0,25 Prozent. Insgesamt 1,1 Prozent des Bruttolohnes müssen sie ab Januar 2005 an die Pflegekasse abführen. Der Arbeitgeberanteil bleibt konstant, der Zuschlag soll nur von den Versicherten bezahlt werden.

Der Kreis der Zuzahlungspflichtigen wird auf etwa elf Millionen Mitglieder geschätzt, im kommenden Jahr rechnet die Bundesregierung mit Mehreinnahmen von 700 Millionen Euro. Trotzdem hob Ulla Schmidt vor dem Bundestag die generelle Krise der Pflegeversicherung hervor: „Wir sind in einer finanziellen Situation, dass wir eigentlich für alle die Pflegetebeiträge anheben müssten.“

In der Tat sind die Rücklagen der Pflegekassen bald verbraucht. Die mehrmals angekündigte Pflegereform bleibt jedoch weiter aus. Zwar sind Senkungen der Pflegestandards und der Leistungen weiterhin im Gespräch - das heißt, Patienten sollen weniger Pflegequalität und Pflegeeinrichtungen weniger Geld erhalten. Doch dagegen laufen große Wohlfahrtsverbände Sturm; dann seien ihre Pflegestätten menschlich und finanziell nicht mehr tragbar. Angesichts der Brisanz dieser Reform sprach Bundeskanzler Schröder Anfang des Jahres ein Machtwort. Er legte weitere Änderungen im Pflegebereich auf Eis. Die Pflegereform wird in dieser Legislaturperiode nicht mehr in Angriff genommen.

Die Koalitionsparteien SPD und Bündnis 90 / Die Grünen wollen die „Diagnosis Related Groups“, das

heißt das diagnoseorientierte DRG-Fallpauschalensystem weiterentwickeln. Mit der ersten Gesundheitsreform aus dem Jahr 2000 wurde für alle Krankenhäuser das pauschalierte Entgeltsystem bindend eingeführt. Es orientiert sich an internationalen Standards und ersetzt die alten Tagessätze mit **Fallpauschalen**. Erbrachte Leistungen werden nach bundesweit einheitlichen Regelsätzen erstattet, unabhängig davon, wie lang ein Patient behandelt wird. Krankenhäuser sollen damit leistungsgerechter bezahlt werden. Ziel ist zudem die Senkung der Verweildauer und damit eine Steigerung der Behandlungseffizienz.

Mit dem zweiten Fallpauschalenänderungsgesetz korrigiert nun die Bundesregierung die Kriterien einzelner DRGs. Es wird nicht die letzte Korrektur bleiben, denn in dem Maße, in dem sich Krankheitsbilder verändern, passen sich Fallpauschalen immer wieder an. Aus der Sicht HIV-infizierter Menschen ist dies besonders wichtig – HIV und insbesondere das Vollbild AIDS weisen komplexe Krankheitsbilder auf, die pauschal nur schwer zu erfassen sind.

Nach neusten Plänen der Bundesregierung werden **Zahnersatz und Krankengeld** doch nicht pauschal versichert. Im Rahmen der Anfang des Jahres in Kraft getretenen Gesundheitsreform hatten sich Union und Koalition zwar auf einen einkommensunabhängigen Festbetrag geeinigt, doch ist dieser nicht umsetzbar. Den Kassen, die ihn hätten einziehen sollen, ist er zu bürokratisch, der Bundesregierung ist er zu ungerecht. Auch die Opposition rückt von einem Festbetrag ab, legte aber keinen Gegenvorschlag vor.

Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt kündigte daraufhin eine einkommensabhängige Regelung an. Ab dem 1. Juli 2005 werden die Gesetzlichen Krankenkassen 0,9 Prozent des Bruttoeinkommens für Zahnersatz- und Krankengeldleistungen einbehalten, die Zahlung hat nur der Versicherte aufzubringen, die Arbeitgeber werden daran nicht beteiligt. Im Gegenzug will Schmidt die Kassen verpflichten, ihre Beiträge zu senken, um einer Mehrbelastung der Versicherten vorzubeugen: „Ich will eine sozialverträgliche Lösung, die Beitragszahler und Betriebe entlastet.“

Stefan Boes

Rückerstattung: Zu viel Beitrag bei geringfügiger Beschäftigung

Das Bundessozialgericht entschied Ende letzten Jahres, dass Einkommen aus geringfügiger Beschäftigung nicht zu hoch besteuert und versichert werden dürfen. Die „Minijobs“ wurden bislang pauschal versteuert und krankenversichert. Jene, die zum Beispiel Rente beziehen, zahlten also doppelt. Auf Antrag muss nun eine Krankenkasse den Beitrag auf Basis des Gesamteinkommens, also Rente plus Minijob, errechnen und überschüssige Beitragszahlungen rückerstatten – auch rückwirkend. Ein Brief, der zuviel entrichtete Krankenkassenbeiträge unter Hinweis auf dieses Urteil (AZ B12 KR 25/03 R sowie B12 KR 15/00 R) zurückfordert, genügt. Frühere Bescheide haben dabei laut Paragraph 44 des zehnten Sozialgesetzbuches keinen Bestand. Das Urteil betrifft ausschließlich das doppelte Einkommen, kann also nicht herangezogen werden, wenn es nur eine geringfügige Beschäftigung gibt. Noch ein Hinweis: Hartnäckig bleiben, denn die Kassen neigen zur Verzögerungstaktik!

Stefan Boes

Termine

Terminkalender 2004

Münchner AIDS-Hilfe e.V.

„Positiver Sport“

jeden Donnerstag (Gymnastik und Kondition)

Anfängergruppe 19.00 Uhr

Fortgeschrittene 20.00 Uhr

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

10. Münchner AIDS Tage, 26.- 28. November, Arabella Sheraton Grand Hotel

Der alle zwei Jahre stattfindende Kongress, ist ein interdisziplinäres Forum, auf dem Ärzte, Wissenschaftler, Patienten und Vertreter der Gesundheitspolitik über die aktuellen Fortschritte in der HIV/AIDS Medizin diskutieren.

Die genauen Termine sind:

Freitag, 26. November, 12.00 -13.00 Uhr

Samstag, 27. November, 13.00 -14.00 Uhr

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. Vereinsregister: AG München Nr. 12575; Gemeinnützigkeit anerkannt: FA München, St.Nr.844/29143

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

Redaktion: Stefan Boes, 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.

Detaillierte Informationen zu den Themen und Referenten der Pressekonferenzen sowie zum wissenschaftlichen Programm, erhalten Sie in den nächsten Wochen. Auf www.aids-tage.de können Sie schon jetzt das vorläufige Kongressprogramm einsehen und sich für den Kongress akkreditieren.

Kontakt:

Sabine Steimle, Kaiserswerther Str. 26, 40477 Düsseldorf
 Tel.: 0211/498-4643, Fax : 0211/498-4802, Mobil: 0173/598-6776
 Email: Sabine.Steimle@t-online.de

Rentensprechtage in der Münchner Aidshilfe

Der Rentenspezialist Andreas Neumann von der BfA bietet für Interessierte individuelle Rentenberatung an.
 Termin: Donnerstag, der 28. Oktober ab 15.00 Uhr
 Anmeldeschluss ist Freitag, der 15.10.04
 Kontakt über: Anica Klein, Münchner Aidshilfe e.V.
 Tel.: 089/544647-15
 E-mail: anica.klein@muenchner-aidshilfe.de

FrauenGesundheitsZentrum München (FGZ)

Wenn nichts anderes vermerkt ist, findet die Gruppe montags statt

AIDS-Hilfe Hamburg e.V.

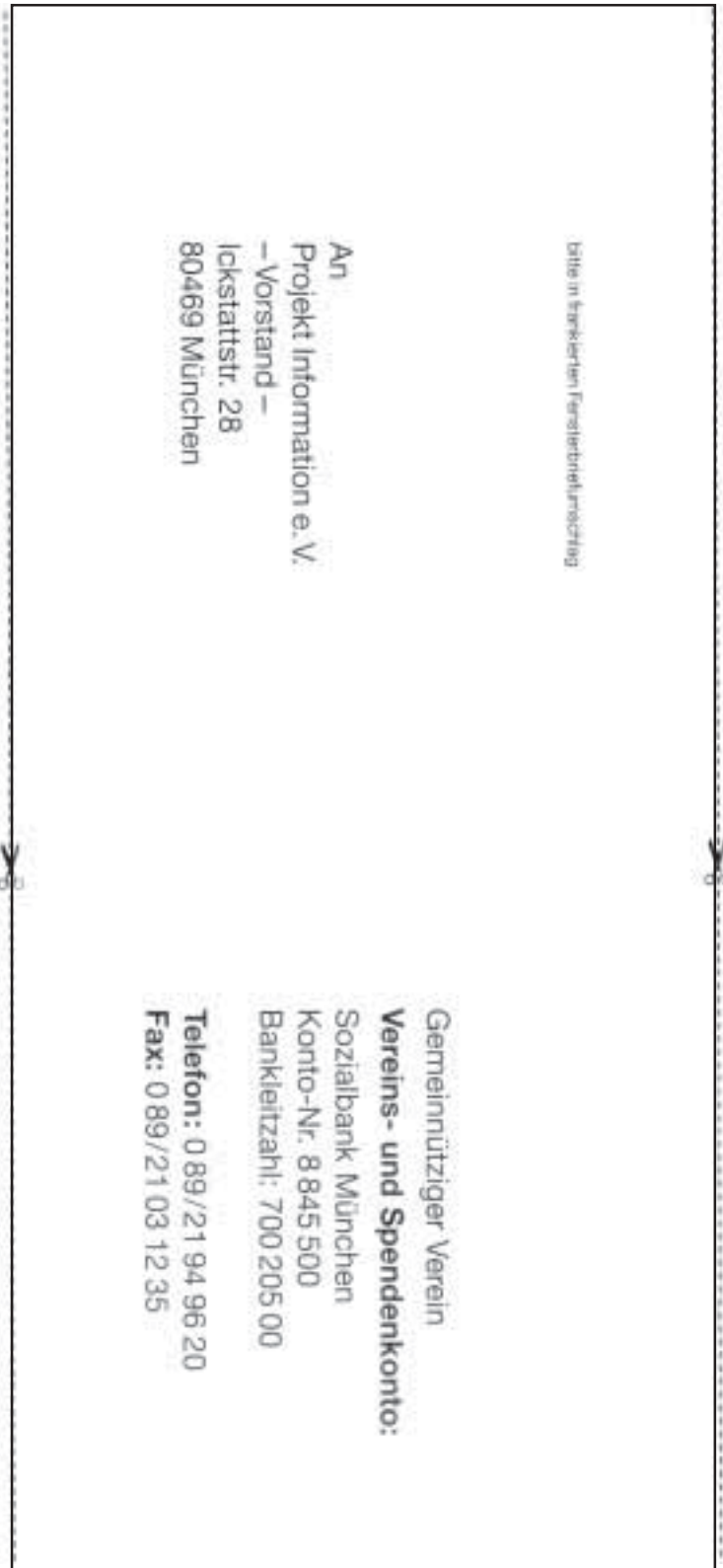
18. Oktober 2004, 19 Uhr
 Alltagsdrogen: Zwischen Genuss und Sucht; Achtsamer Umgang mit dem Immunsystem
 Dr. Stefan Fenske, HIV-Schwerpunkt-Arzt

28. Oktober 2004, 17.30 Uhr
 Netzwerk Frauen und AIDS
 Veranstaltungsort: AJS, Hellkamp 68
 Infos: Birgit Stange, Tel. 040-23 51 99 32
 "Frauenleiden"
 Was macht HIV im weiblichen Körper?
 Helga Neugebauer, Ärztin

6. November 2004, 10-16.30 Uhr
 Rock 'n'Roll für die Seele
 Theaterworkshop für Menschen mit HIV/AIDS
 Anmeldung bis 29. Okt.: Tel. 040-23 51 99-0

5. November 2004, 19 Uhr
 Rückhalt bei anderen Menschen finden
 Selbsthilfegruppen stellen sich vor
 18. November 2004, 18 Uhr
 "Hartz IV" kommt! Was ändert sich für Menschen mit HIV/AIDS?
 Michael Leipold, Rechtsanwalt
 Infos: Annette Biskamp, Tel. 040-23 51 99 27

20. Dezember 2004, 19 Uhr



Nächstenliebe, Spiritualität und Gesundheit
 Detlef Gause, Pastor

Informationen:
 Helga Neugebauer, Telefon 040-23 51 99 30
 Klaus Dehn, Telefon 040-23 51 99 21
www.aidshilfe-hamburg.de

Mitgliedschaft

Zur Unterstützung der Ziele von **Projekt Information e. V. München** wird hiermit die Mitgliedschaft bis zum schriftlichen Widerruf – jeweils vier Wochen zum Ende eines Kalendervierteljahres möglich – erklärt.

Eintrittsdatum (zum Monatsersten) _____

Ermächtigung zum Forderungseinzug per Lastschrift:
Projekt Information e. V. München wird widerruflich ermächtigt,

den **Mitgliedsbeitrag** 7,67 €

zuzüglich einer **Spende** _____

Gesamtbetrag monatlich _____

per Lastschrift einzuziehen zu Lasten meines/unseres

Girokonto-Nr.: _____

Bankname: _____ Bankort: _____

Bankleitzahl: _____

Zahlungsweise (bitte ankreuzen):
monatlich vierteljährlich halbjährlich jährlich

_____, den _____

(Ort/Datum)

Unterschrift _____

Vollständige Anschrift (in Druckbuchstaben)

(Vor- und Zuname) _____

(Straße/Haus-Nr.) _____

(Postleitzahl/Ort) _____

(ggf. Tel.-Nr.) _____ (ggf. Fax-Nr.) _____

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 Veranstaltung ist geplant,
Themenänderung aus aktuellem Anlass
ist möglich.**

**29.11.2004 Was gab's Neues auf den
Kongressen?**

**Die Veranstaltung findet im 'SUB' Müllerstr. 43 OG,
München, statt. (U-Bahn-Haltestelle Sendlinger-Tor)
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
www.projektinfo.de

Zusendung von Publikationen

Wir haben in den letzten Monaten unseren Vereinsmitgliedern kostenlos zugesandt:

- den KIS-HIV-Drugfinder 2004,
- das Buch „Aktiv gegen das Virus – wissenswertes über antiretrovirale Medikamente“ (Klaus Heintz, Bernhard Bieniek, Jens Ahrens; 5. aktualisierte Auflage April 2004),
- das „Buch gegen die Panik – Leben mit der HIV-Infektion“ (8. Ausgabe 2004/2005 von Keikawus Arasteh und Rudolf Weiß).

Der Drugfinder und das Buch „Aktiv gegen das Virus“ wurde uns für unsere Mitglieder kostenlos zur Verfügung gestellt von der Firma **GlaxoSmithKline**; das „Buch gegen die Panik“ von der Firma **Pfizer**.

Beide Firmen haben sich auch an den nicht unerheblichen Versandkosten beteiligt bzw. diese vollständig übernommen.

Dafür danken wir den genannten Pharmafirmen recht herzlich!!

Projekt Information e.V.
Klaus Streifinger (Vorstand)

Wichtiger Hinweis:

Für Interessenten und Vereinsmitglieder:
Bei einem nachgewiesenen monatlichen
Netto-Einkommen bis EUR 766,94 reduziert
sich der Monatsbeitrag auf EUR 3,83.

Projekt Information e.V.

Vereinsmitteilung:

Mitgliederversammlung 2004

An unsere Vereinsmitglieder

Sehr geehrte Damen und Herren,
Sehr geehrte Mitglieder,

wir laden Sie hiermit zur ordentlichen Mitgliederversammlung 2004 ein am

Samstag, den 04. Dezember 2004 um 15:00 Uhr

in unserem Büro in der Ickstattstraße 28, 80469 München (Erdgeschoss)
U1/U2 Haltestelle Fraunhoferstraße, Ausgang Baaderstraße

Tagesordnung:

1. Bericht des Vorstandes über das Geschäftsjahr 2003
2. Genehmigung des Jahresabschlusses 2003
3. Entlastung des Vorstandes für das Jahr 2003
4. Verschiedenes

Wir bitten Sie, an der Versammlung teilzunehmen.

Sollten sie verhindert sein, bitten wir Sie, die auf der letzten Seite abgedruckte Vollmacht ausgefüllt und unterzeichnet bis zum **29.11.2004** an uns zu senden. Sie können auch ein anderes Vereinsmitglied als von uns vorgeschlagen, bevollmächtigen.

Hinweis: Eine gesonderte Einladung zu dieser Versammlung erhalten Sie nicht mehr!

Bitte beachten Sie den Antwortbogen auf der letzten Seite!

Mit freundlichen Grüßen

Projekt Information e.V.
Klaus Streifinger (Vorstand)

PROJEKT INFORMATION e.V.

Ickstattstraße 28
80469 München
Tel.: 089/2194 96 20
Fax: 089/2103 12 35

An den Vorstand
Projekt Information e. V.
Ickstattstraße 28
80496 München
Fax-Nr.: 089 - 21 03 12 35

Absender (Vereinsmitglied):
(in Druckbuchstaben)

(Name, Vorname)

(Straße)

(Postleitzahl, Ort)

Vollmacht

Hiermit bevollmächtige ich
(Bitte nur eine Person ankreuzen)

- Paul Glatt, München**
- Peter Lechl, Freising**
- Siegfried Schwarze, Gröbenzell**
- Klaus Streifinger, München**

.....

mich in der Mitgliederversammlung am 09.12.2004 zu vertreten und auch Untervollmacht zu erteilen.

(Datum / Unterschrift)