

## **Empfehlungen zur antiretroviralen HIV - Therapie 2001**

---

(Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 2000;51:994-1000. 18. Dezember 2000)

### **Zusammenfassung**

**Antiretrovirale Kombinationstherapien vermindern eindrücklich die Morbidität und Letalität der HIV-Infektion. Praktisch bei allen behandelten Patienten/innen kommt es – selbst bei weit fortgeschrittener Immunschwäche – zu einer in Ihrem Ausmass nie erwarteten Erholung des Immunsystems, so dass die meisten zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen eingesetzten Chemotherapeutika wieder abgesetzt werden können.**

**Eine Eradikation des Virus ist mit den heutigen Substanzen jedoch nicht möglich, und bei vielen Patienten/innen ist der virologische Behandlungserfolg nicht dermassen, dass mit einem lebenslang anhaltenden Effekt gerechnet werden darf. Zudem zeigen die eingesetzten Medikamente Nebenwirkungen. In Abwägung der verschiedenen Faktoren kommt die SKK zum Schluss, dass eine antiretrovirale Therapie – später als bis anhin empfohlen – erst bei mässig ausgeprägter Immunschwäche oder Hinweisen auf einen raschen Krankheitsverlauf eingeleitet werden sollte. Neue diagnostische Hilfsmittel wie Resistenzteste und die Messung von Medikamentenspiegeln sollen sinnvoll eingesetzt und die Patienten/innen in Ihren Bemühungen um eine gute Therapietreue tatkräftig unterstützt werden.**

### **Einleitung**

Im Oktober 1998 hat die Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) letztmals Empfehlungen zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen publiziert (1). Als Therapiestandard wurde damals eine Kombination von mindestens drei Medikamenten aus zwei Substanzklassen definiert. Kombinationstherapien führen bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einer anhaltenden Suppression der Virusreplikation unter die Nachweisgrenze der aktuellen Standardtests, praktisch immer zu einer Erholung der Immunität und damit zu einer eindrücklichen Verminderung der Morbidität und Letalität (2-4).

Nebst diesen eindrücklichen Erfolgen zeigen sich aber auch zunehmend Probleme. Die Eradikation des Virus mit den aktuell verfügbaren Substanzen ist nicht möglich, die korrekte Einnahme der Kombinationstherapien über Jahre schwierig und zudem zeigen die eingesetzten Medikamente zum Teil unerwartete und in ihrer Pathogenese noch unvollständig verstandene Nebenwirkungen (5-8).

Durch die Neugewichtung dieser Faktoren wird vor allem der möglichst frühe Behandlungsbeginn in Frage gestellt. Dazu machen die Einführung neuer Medikamente und diagnostischer Möglichkeiten wie Resistenztestung und Messung von Medikamentenkonzentrationen im Plasma die Überarbeitung der Empfehlungen notwendig.

Die Einleitung und Durchführung einer antiretroviralen Therapie (ART) ist komplex. Kochbuchartige Empfehlungen, wann welche Substanzen in welcher Kombination und Reihenfolge eingesetzt werden sollen, sind unmöglich geworden. In dieser sich in erster Linie an praktizierende Kollegen richtenden Empfehlungen werden deshalb anhand von Leitsätzen die wesentlichsten Aspekte und Probleme einer antiretroviralen Therapie aufgezeigt (Tabelle 1).

Die SKK ist der Ansicht, dass zur Einleitung und Änderung einer ART ein/e HIV-Spezialist/in\* beigezogen werden sollte. Dieser verfügt über das notwendige Spezialwissen, das garantiert, dass zum jeweiligen Zeitpunkt die optimale Therapie gewählt wird, und dass der Patient von den aktuellsten Erkenntnissen profitieren kann. Die Spezialisten sollen in einer kollegialen Zusammenarbeit mit den praktizierenden Ärzten ihre Hilfe anbieten. Das Ziel dieser intensiven Zusammenarbeit ist die Optimierung der Therapie aller HIV-infizierten Patienten.

---

\* Im Folgenden wird wegen der besseren Lesbarkeit nur noch die männliche Form verwendet.. Darin eingeschlossen sind Spezialistinnen und Spezialisten, Patientinnen und Patienten usw.

# Empfehlungen zur Durchführung einer antiretroviralen Therapie

## Indikation, Zeitpunkt des Therapiebeginns

Neben der Höhe der CD4-Zellzahl und damit des Grades der Immundefizienz ist der *viral load* (HIV-1 RNA-Kopien/ml Plasma, Viruskonzentration im Blut, Viruslast) für Prognose und Progression entscheidend (9). Je höher der *viral load* ist, desto schneller verläuft die HIV-Infektion. HIV zerstört die CD4-positiven Zellen und die Architektur des lymphatischen Gewebes. Dies führt zur progredienten Immundefizienz. Mit Hilfe der antiretroviralen Therapie wird die virale Replikation unterdrückt, und damit eine weitere Zerstörung des Immunsystems verhindert, was zu einer Erholung der CD4-Zellen und damit des Immunsystems führt. Faktoren, welche den für den einzelnen Patienten optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns bestimmen, sind die Dynamik des Krankheitsverlaufes beim individuellen Patienten, die Bereitschaft des Patienten zur Therapie, die voraussichtliche Therapietreue (*adherence to therapy*), der potentielle Nutzen der Therapie bei sofortigem im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn und die potentiellen Langzeit-Nebenwirkungen. Bei den Empfehlungen in Tabelle 2 handelt es sich lediglich um Richtwerte, da entscheidende individuelle Faktoren sich nicht in eine Tabelle integrieren lassen. Mögliche Vor- und Nachteile eines frühen Beginns einer antiretroviralen Therapie beim individuellen, asymptomatischen Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt.

## Wahl der Medikamente

Es stehen zur Zeit drei verschiedene Substanzklassen zur Verfügung:

1. Nukleosidanaloge Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI): Abacavir (ABC), Didanosin (ddl), Lamivudin (3TC), Stavudin (d4T), Zalcitabin (ddC), Zidovudin (AZT);
  2. Nicht-nukleosidanaloge Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI): Delavirdin\* (DLV), Efavirenz (EFV), Nevirapin (NVP);
  3. Proteaseinhibitoren (PI): Amprenavir (APV), Indinavir (IDV), Lopinavir/Ritonavir\* (LPV/r), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV).
- (\* = zur Zeit in der Schweiz nicht registriert)

Um eine möglichst weitgehende Suppression der viralen Replikation zu erreichen, ist eine Kombination von mindestens 3 Medikamenten erforderlich, d.h. ein oder zwei NRTI, ein oder zwei PI oder ein NNRTI, in speziellen Situationen 3 NRTI. Kombinationen ohne NRTI sind noch nicht genügend erprobt. Die Wahl der einzelnen Substanzen wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie Begleitmedikation oder – pathologie, Interaktionen und Nebenwirkungen, Dosierungsintervall (Berufstätigkeit), spätere Therapieoptionen (Kreuzresistenz), Schwangerschaft u. a.

Es gibt zur Zeit keine klaren Richtlinien, in welchen Situationen ein Regime mit oder ohne PI resp. mit oder ohne NNRTI gewählt werden soll. Allerdings gibt es bezüglich klinischer Wirksamkeit für die Kombinationen mit einem PI publizierte Langzeitdaten. Einige mögliche Vor- und Nachteile der beiden Substanzklassen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Folgende Therapieoptionen/ -kombinationen werden nicht empfohlen:

- ◆ jede Monotherapie oder Zweierkombination
- ◆ die NRTI-Kombinationen ddl+ ddC, ZDV+ d4T, ddC + d4T, ddC + 3TC
- ◆ Saquinavir Hardgel-Kapseln ohne gleichzeitige Einnahme von Ritonavir
- ◆ Amprenavir oder Saquinavir Softgel-Kapseln als einziger PI in Kombination mit Efavirenz

## Monitoring der Therapie

Das Monitoring der Therapie umfasst folgende Bereiche:

### ◆ **Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung**

Nukleosidanaloge RT-Hemmer können die Mitochondrien schädigen (8). Mögliche Folgen mitochondrialer Toxizität sind Leberfunktionsstörungen, Hyperlipidämie, Hyperlactatämie, Lipoatrophie sowie Polyneuropathien. Proteaseinhibitoren können eine Hypercholesterinämie und Insulinresistenz verursachen und tragen möglicherweise zur Störung der Fetteinlagerung bei (7). NNRTI's verursachen nicht selten allergische Exantheme. Häufig beobachtete Nebenwirkungen einzelner Substanzen sind in Tabelle 5 dargestellt.

#### ◆ **Interaktionen von Medikamentenkonzentrationen**

Proteaseinhibitoren und Nicht-nukleosidanaloge Reversetranskriptase Inhibitoren werden vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert und haben deshalb ein grosses Interaktionspotential. Werden im Rahmen einer Kombinationstherapie mehrere PI's oder PI's zusammen NNRTI's eingesetzt, sind diese speziell zu dosieren. Nicht gegen HIV gerichtete Wirkstoffe (z.B. Rifampicin oder Hypericum-Präparate) welche CYP3A4 induzieren oder Wirkstoffe mit geringer therapeutische Breite, die Substrate von CYP3A4 sind und deren Abbau durch PI's oder NNRTI's gehemmt werden könnte, sind grundsätzlich zu vermeiden. Der aktuelle Stand der rasch wachsenden Erkenntnisse findet sich auf dem Internet, z.B. auf der Homepage des Department of Pharmacology & Therapeutics, University of Liverpool, UK ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)) oder der elektronischen medizinischen Zeitschrift Medscape® (<http://HIV.medscape.com/Home/Topics/AIDS/AIDS.html>).

#### ◆ **Therapietreue**

Therapietreue ist entscheidend für den langfristigen Erfolg. Die Anforderungen an die Therapietreue sind enorm, da für einen optimalen Behandlungserfolg über 95% der verschriebenen Dosen richtig eingenommen werden müssen (6). Der Patient muss deshalb bereits bei der Planung einer Therapie miteinbezogen und in der Folge kontinuierlich in seinen Bemühungen um Therapietreue unterstützt werden. Der Patient sollte eine adäquate Vorstellung über die Pathogenese der HIV-Infektion entwickeln, Sinn und Ziel der antiretroviralen Therapie kennen sowie über die Prinzipien der Pharmakokinetik informiert werden. Er sollte die möglichen Nebenwirkungen und den Umgang mit denselben (Patienten-initialisiertes Management) kennen. Gedächtnishilfen zur Medikamenteneinnahme wie die Erarbeitung eines detaillierten Plans zur täglichen Medikamenten-Einnahme (inklusive Mahlzeiten und Flüssigkeiten unter Berücksichtigung von persönlichen Gewohnheiten und Tagesablauf), technische Erinnerungshilfen (Uhr mit Alarm, Telefon, Pager-Service), Dispenser mit Tagesdosen, täglich beobachtete Medikamenten-Einnahme oder gegebenenfalls Methadon-gekoppelte Medikamentenabgabe sollten diskutiert und grosszügig eingesetzt werden (10).

#### ◆ **Wirksamkeit**

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen dem Ausmass der Reduktion des *viral loads*, Anstieg der CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen. Der tiefste erreichte *viral load* (Nadir) ist prädiktiv für die Dauer der Virussuppression. Die Zeit bis zum Erreichen eines „nicht-nachweisbaren“ *viral loads* ist abhängig vom *viral load* vor Therapie, der Art der Behandlung und der Sensitivität des verwendeten Tests.

Die eingesetzte Kombinationstherapie muss zu einem schnellen Absinken der Virusmenge führen und sollte nach 12 Wochen unter 400 und in der Regel nach 24 Wochen, bei initial hohem *viral load* nach spätestens 9 Monaten, unter 50 RNA Kopien/ml liegen. Der Erfolg der antiretroviralen Therapie ist mittels regelmässigen Kontrollen der Virusmenge (mindestens dreimonatliche Bestimmungen) und der CD4-Lymphozyten (in der Regel alle 3 - 6 Monate) zu überprüfen.

#### ◆ **Resistenztestung**

Resistenzentwicklungen sind Folge einer suboptimalen Therapie infolge mangelnder Potenz, ungenügender Bioverfügbarkeit, pharmakologischer Interaktionen der Medikamente oder Konsequenz ungenügender Therapietreue. Tests zur Bestimmung der genotypischen und phänotypischen Resistenz stehen zur Verfügung. Studien belegen einen Nutzen für Resistenzbestimmungen, indem bestimmte Medikamente, gegen welche bereits Resistenzen vorlagen, gezielt ausgeschlossen werden konnten (11-13).

Eine Resistenztestung ist empfohlen bei unbehandelten Patienten mit einem Primärinfekt oder einer in jüngster Vergangenheit erworbenen Infektion (dokumentierte Serokonversion nach 1997) und bei einem frühen Therapieversagen (speziell nach der Erstbehandlung) (14).

#### ◆ **Messung von Medikamentenkonzentrationen**

In Studien korrelieren Tal Spiegel von Proteaseinhibitoren mit dem Ausmass und der Dauer der Virussuppression (15). Der Nutzen im klinischen Alltag ist nicht etabliert. Die Messung von Medikamentenspiegeln erscheint jedoch zumindest dann sinnvoll, wenn in einer Kombination mehrere miteinander interagierende Substanzen eingesetzt werden, sodass eine adäquate Voraussage von Serumkonzentrationen nicht mehr möglich ist.

## Therapie- Modifikationen

Wann und in welcher Situation ein virologisch *erfolgreiches* Regime vereinfacht werden kann oder sinnvoll sein könnte ist umstritten. Ungenügende virologische Wirksamkeit zeigten in kürzlich publizierten Studien die Reduktion einer Kombination von einem PI und 2 NRTI auf lediglich zwei Substanzen (16-18). Beim Ersatz eines PI's durch ein NNRTI bleibt der virologischen Behandlungserfolg über einen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahre in der Regel erhalten (19). Der Ersatz einer PI-basierenden Dreierkombination durch die NRTI-Kombination ABC+AZT+3TC hingegen scheint lediglich bei Patienten unter einer ersten antiretroviralen Therapie möglich, bei denen die Behandlung mit drei Substanzen gleichzeitig begonnen wurde (20). Im Falle einer PI-induzierten Insulinresistenz bzw. verminderten Glucosetoleranz scheint sich diese durch einen Wechsel zurückzubilden. Der Effekt auf Cholesterin und Triglyzeride ist unterschiedlich, im Falle eines Wechsels auf Efavirenz höchstens gering. Es gibt keine Hinweise, dass eine Lipatrophie sich nach einen Wechsel auf ein Regime ohne einen PI bessern würde (21). Strukturierte Therapieunterbrechung (intermittierende Therapiepausen) können aufgrund vorläufiger Daten z.T. noch laufender Studien *nicht* empfohlen werden (22).

## Vorgehen bei Therapieversagen

Indikationen für einen Therapiewechsel ergeben sich bei virologischem Therapieversagen (fehlender Abfall des *viral loads* auf <50 HIV-1 RNA Kopien/ml nach 6 Monaten, bei hohem Ausgangswert nach 9 Monaten (23) oder Wiederanstieg des *viral loads* auf über 200 HIV-1 RNA Kopien/ml), Intoleranz oder Interaktion mit einer neuen Komedikation. Bei notwendigem Therapiewechsel infolge Intoleranz oder antizipierter Interaktionen darf bei gleichzeitig nicht nachweisbarem *viral load* lediglich eine einzelne Substanz ausgewechselt werden. In allen anderen Fällen sollte eine Folge-Kombination nach Möglichkeit eine bisher nicht eingesetzte Substanzklasse und lediglich solche Medikamente enthalten, welche aufgrund der Behandlungsgeschichte wahrscheinlich (noch) wirksam sind und für die aufgrund eines Resistenztests keine verminderte Wirksamkeit angenommen werden muss.

## Indikationen für Beginn und Absetzen der Prophylaxe opportunistischer Infektionen

Eine frühzeitig begonnene und anhaltend wirksame antiretrovirale Therapie verhindert das Auftreten einer Immunschwäche und selbst eine erst bei weit fortgeschrittener Immunschwäche begonnene Behandlung der HIV-Infektion führt in der Regel zu einer in Ihrem Ausmass nie erwarteten Erholung des Immunsystems. Praktisch alle der früher bei Patienten mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion lebenslang eingesetzten Chemoprophylaxen können heute mit ausreichender Sicherheit wieder abgesetzt werden (24-26). Die Indikationen für Beginn und Absetzen der Primär- und Sekundärprophylaxen der wichtigsten opportunistischen Infektionen sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

## Schlussfolgerungen:

Die moderne antiretrovirale Therapie ist wirksam und hat zu einer eindrucklichen Senkung der HIV-bedingten Morbidität und Letalität geführt. Die Durchführung einer Kombinationstherapie ist aber komplex. Schriftliche Empfehlungen werden dem Einzelfall nicht immer gerecht.

Die initiale antiretrovirale Therapie steht unter Erfolgsdruck, denn es gilt: Erste Chance, beste Chance! Zur Therapieeinleitung, bei Nebenwirkungen und Interaktionen oder allfälligen Therapieänderungen ist deshalb die Rücksprache mit einem spezialisierten Kollegen empfohlen.

Therapietreue ist ein entscheidender Faktor für langanhaltende Wirksamkeit. Alle Medikamente müssen unbedingt lückenlos eingenommen werden. Meistens gilt: Lieber gar keine Therapie als eine ungenügende! Es macht keinen Sinn, einen Patienten zu einer Behandlung zu überreden. Wenn jemand eine Behandlung ablehnt, ist dies zu akzeptieren.

Trotz aller Erfolge bringen die modernen antiretroviralen Behandlungen keine Heilung von HIV. Auch erfolgreich behandelte Patienten sind weiterhin potentiell infektiös und können andere Menschen anstecken. Die präventiven Schutzmassnahmen (Kondome, saubere Spritzen) müssen weiterhin beachtet werden.

Die amerikanischen und britischen Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie sind etwas ausführlicher und enthalten zudem pathogenetische Hintergrundinformationen (27-29). Für die Postexpositionsprophylaxe nach einer HIV-Exposition und zur Verhütung der vertikalen Transmission bei HIV-positiven schwangeren Frauen existieren spezielle Empfehlungen (30-32).

## **Autoren**

M. Flepp, J. Jost , B. Hirschel, R. Weber, E. Bernasconi für die

Subkommission Klinik (SKK) der eidgenössischen Kommission für Aidsfragen (EKAF), Mitglieder und Experten : Prof M. Battegay, Basel, Dr E. Bernasconi, Lugano (Vorsitz), Dr H. Binz, Solothurn, Dr M. Flepp, Zürich, Dr Hj Furrer, Bern, Prof B. Hirschel, Genf, Dr J. Jost, Zürich, Prof R. Lüthy, Zürich, PD Dr Ch. Rudin, Basel, Prof. J. Schüpbach, Zürich, PD Dr. A. Telenti, Lausanne, Dr J.J.Thorens (BAG), PD Dr P. Vernazza, St Gallen.

## **HIV-Behandlungszentren**

- Basel: Medizinische Poliklinik, Kantonsspital, 4031 Basel  
Tel. 061 265 50 05
- Bern: Ambulatorium für Infektionskrankheiten, Inselspital PKT2 B, 3010 Bern  
Tel. 031 632 27 45
- Genf: Division des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14,  
Tel. 022 372 96 17
- Lausanne: Division des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne  
Tel. 021 314 10 22
- Lugano: Ambulatorio di malattie infettive, Ospedale Civico, 6900 Lugano  
Tel. 091 805 60 21
- St.Gallen: Infektiologische Sprechstunde, Kantonsspital, 9007 St.Gallen  
Tel. 071 494 10 28
- Zürich: Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene,  
Universitätsspital, 8091 Zürich  
Tel. 01 255 33 22

## Literatur:

1. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für Aids-Fragen (EKAF): Antiretrovirale HIV-Therapie: Empfehlungen 1998. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 1998;44:5-9
2. Egger M., Hirschel B., Francioli P., Sudre P., Wirz M., Flepp M., Rickenbach M., Malinverni R., Vernazza P., Battegay M.: Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ* 1997;315: 1194-1199
3. Ledergerber B., Egger M., Opravil M., Telenti A., Hirschel B., Battegay M., Vernazza P., Sudre Ph., Flepp M., Furrer H., Francioli P., Weber R. for the Swiss HIV Cohort Study. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:863-868.
4. Ledergerber B., Egger M., Erard V., Weber R., Hirschel B., Furrer H., Battegay M., Vernazza P., Bernasconi E., Opravil M., Kaufmann D., Sudre P., Francioli P., Telenti A. Aids-related opportunistic illness occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282:2220-6.
5. Finzi D., Blankson J., Siliciano J.D., Margolick J.B., Chadwick K., Pierson T., Smith K., Lisziewicz J., Lori F., Flexner C., Quinn T.C., Chaisson R.E., Rosenberg E., Walker B., Gange S., Gallant J., Siliciano R.F. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-7.
6. Paterson D.L., Swindells S., Mohr J., Brester M., Vergis E.N., Squier C., Wagener M.M., Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 Jul 4;133(1):21-30.
7. Carr A et al.: A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1998; 12: F51-F58
8. Brinkman K., Smeitink J.A., Romijn J.A., Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999 Sep 25;354:1112-5
9. Mellors J.W.: Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167-1170
10. Chesney M.A. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;Suppl 2:171-6
11. Clevenbergh P., Durant J., Halfon P., del Giudice P., Mondain V., Montagne N., Schapiro J.M., Boucher C.A., Dellamonica P. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antivir Ther.* 2000;5:65-70
12. Chaix C., Grenier-Sennelier C., Clevenbergh P., Durant J., Schapiro J.M., Dellamonica P., Durand-Zaleski I. Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24:227-31
13. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, Mannheimer SB, Thompson MA, Abrams DI, Brizz BJ, Ioannidis JP, Merigan TC. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000;14:F83-93
14. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für Aids-Fragen (EKAF): HIV-1-Resistenz gegen antiretrovirale Substanzen in der Schweiz. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 2000;5: 104-105, 31. Januar 2000

15. Durant J., Clevenbergh P., Garraffo R., Halfon P., Icard S., Del Giudice P., Montagne N., Schapiro J.M., Dellamonica P. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000;14:1333-9
16. Havlir D.V., Marschner I.C., Hirsch M.S., et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *N Engl J Med* 1998;339:1261-1268
17. Pialoux G., Raffi .F, Brun-Vezinet .F, et al. A Randomized Trial of Three Maintenance Regimens Given after Three Months of Induction Therapy with Zidovudine, Lamivudine, and Indinavir in Previously Untreated HIV-1-Infected Patients. *N Engl J Med* 1998;339:1269-1276
18. Reijers M.H.E., Weverling G.J., Jurriaans S., et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet* 1998; 352: 185-90
19. Negredo E., Cruz L., Ruiz L., Bonjoch A., Gel S., Johnston S., Fumaz C.R., Tuldra A., Romeu J., Sirera G., Tural B., Clotet B. Impact of Switching from Protease Inhibitors (PI) to Nevirapine (NVP) or Efavirenz (EFV) in Patients with Viral Suppression. 40<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 473
20. Opravil M., Hirschel B., Lazzarin A., Chave J.P., Furrer H., Vernazza P., Bernasconi E., Battegay M., Yerly S., Python C., Perrin L., Swiss HIV Cohort Study. Simplified Maintenance Therapy with Abacavir + Lamivudine + Zidovudine in Patients with HAART-Induced Long-Term Suppression of HIV-1 RNA: Final Results. 40<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 476
21. Powderly W.G. The Strategy of Antiretroviral Switch Studies - A Review. 40<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 1375
22. Hirschel B., Fagard C., Lebraz M., Tortajada C., Garcia F., Bernasconi E., Battegay M., Gunthard H., Furrer H-J., Vernazza P., Oxenius A., Phillips R., Yerly S., Gatell J., Perneger T., Erb P., Perrin L. The Swiss-Spanish Intermittent Trial (SSITT). XIII International AIDS Conference, Durban, 2000
23. Moyle G.J. Nelson N., Ruiz N.M., Manion D.J., Labriola D.F., Farina D.R. Time to treatment success: 24 weeks is not enough in patients starting with high viral load (vl) in DPC-006. 40<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, Abstr. 547
24. Furrer H., Egger M., Opravil M., Bernasconi E., Hirschel B., Battegay M., Telenti A., Vernazza P.L., Rickenbach M., Flepp M., Malinverni R. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *Swiss HIV Cohort Study. New Engl J Med* 1999 Apr 29;340(17):1301-6
25. Ledergerber B., Mocroft A., Reiss P., Furrer H.J., Kirk O., Miller V., Pradier C., Uberti-Foppa C., D'Arminio Monforte A., Schneider M.M., Lundgren J.D. It Is Safe to Discontinue Secondary Prophylaxis for PCP in HIV-Infected Patients Treated with HAART: Results from Eight Prospective European Cohorts. 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Jan 31 – Feb 04, 2000, San Francisco, Abstract LB5
26. Furrer H., Telenti A., Rossi M., Ledergerber B. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. *The Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 2000 Jul 7;14(10):1409-12
27. Carpenter C.J. et al.:Antiretroviral Therapy in adults, Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381-390
28. Feinberg M.B. et al.: Report of the NIH Panel To Define Principles of Therapy of HIV Infection and Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1057-1100

29. Gazzard B. et al.: 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. Lancet 1998; 352: 314-316
30. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für AIDS-Fragen (EKAF): HIV-Exposition im Medizinalbereich: Allgemeine Massnahmen, Chemoprophylaxe und Meldung. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheitswesen 1997; 7: 5-12
31. Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für AIDS-Fragen (EKAF): HIV-Postexpositionsprophylaxe: Vorläufige Empfehlungen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe ausserhalb des Medizinalbereichs. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheitswesen 1997;22:4-8
32. Subkommission Klinik (SKK) der Eidgenössischen Kommission für Aids-Fragen (EKAF), Pädiatrischen AIDS-Gruppe Schweiz (PAGS) und Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Vorläufige Empfehlungen für die antiretrovirale Behandlung während der Schwangerschaft. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 1998;44,10-13

**Tabelle 1: 10 Leitsätze zur antiretroviralen Therapie**

- 1. Indikation**  
Im Grundsatz ist mit der Diagnose einer HIV-Infektion die Indikation für eine antiretrovirale Therapie gegeben. Allerdings wird der Zeitpunkt des Therapiebeginns durch verschiedene Faktoren massgeblich beeinflusst.
- 2. Kombination**  
Eine antiretrovirale Therapie besteht in der Regel aus einer Kombination von mindestens 3 antiretroviral aktiven Substanzen aus zwei Substanzklassen.
- 3. Erste Chance = Beste Chance**  
Die Wahl der Substanzen für die erste Kombinationstherapie beeinflusst die Wahlmöglichkeiten für eine zweite, spätere Kombination. Die Chancen eines Behandlungserfolges sind beim ersten Therapieversuch am besten. Jede folgende Therapiekombination wird durch die sich entwickelten Resistenzmutanten eingeschränkt und hat ein geringeres Erfolgspotential.
- 4. Komplexität**  
Die Durchführung einer antiretroviralen Therapie ist komplex. Sie setzt die Kenntnis der möglichen medikamentösen Interaktionen (insbesondere bei NNRT-Inhibitoren und Protease-Inhibitoren) und der Nebenwirkungen voraus.
- 5. Resistenz**  
Resistenzentwicklungen sind häufig. Substanzen der einzelnen Substanzklassen sind unter sich unterschiedlich kreuzresistent; unter den NNRT-Inhibitoren besteht eine vollständige, bei den NRT-Inhibitoren und Protease-Inhibitoren eine weitgehende Kreuzresistenz.
- 6. Information**  
Die Einleitung und Durchführung einer antiretroviralen Therapie ist zeitintensiv und bedingt eine optimale ärztliche Information und eine gute Arzt - Patienten Beziehung.
- 7. Motivation**  
Entscheidend für den Therapieerfolg ist die Bereitschaft des Patienten zur lückenlosen Einnahme der verschriebenen Dosen („Therapietreue“, *adherence to therapy*). Eine wichtige Voraussetzung dazu ist das Verständnis der Zusammenhänge zwischen ungenügender Therapietreue und Resistenzentwicklung.
- 8. Monitoring**  
Die Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie wird durch periodische Bestimmungen der HIV-RNA Konzentration im Plasma und der CD4 Lymphozyten im Blut gemessen.
- 9. Behandlungsziel**  
Eine wirksame antiretrovirale Therapie sollte die HIV-Replikation weitgehend unterdrücken. Eine optimale Wirkung liegt vor, wenn die HIV-RNA Konzentration im Blut rasch und anhaltend unter einen Wert von 50 Kopien/ml Blut sinkt. Dies führt langfristig zu einer weitgehenden Rückbildung des Immundefekts und damit zur Reduktion der HIV-assoziierten Morbidität und Letalität.
- 10. Studien**  
Die antiretroviralen Therapien werden laufend verändert und verbessert. Patienten sollten motiviert werden, sich an klinischen Studien zur Therapieoptimierung zu beteiligen.

**Tabelle 2: Empfehlungen zum Therapiebeginn (siehe auch Text)**

Klinisches Stadium	Prognostische Parameter* (HIV-RNA/ml und CD4/ $\mu$ l)	Therapie-Empfehlung		
Akute HIV-Infektion (CDC A)	nicht zu beachten	Behandlung erwägen, Rücksprache mit Zentrum, empfohlen		
Asymptomatische HIV-Infektion (CDC A)	CD4	<i>viral load</i>		
	<500	<10'000	10'000-50'000	>50'000
	350-500	zuwarten	zuwarten	erwägen
<350	zuwarten	erwägen	behandeln	behandeln
HIV-assoziierte Erkrankung (CDC B/C)	nicht zu beachten	Behandlung indiziert		

\* Nebst den absoluten Werten ist die Dynamik zu beachten, insbesondere bei hohen CD4-Zellen. Grundsätzlich sprechen tiefe, resp. fallende CD4-Zellen und ein hoher, resp. steigender *viral load* für die Einleitung der antiretroviralen Therapie.

**Tabelle 3: Mögliche Vor- und Nachteile eines frühen Beginns einer antiretroviralen Therapie beim individuellen, asymptomatischen, HIV-infizierten Patienten**

Mögliche Vorteile	Mögliche Nachteile
Maximale Suppression der Virus-Replikation mit konsekutiv geringem Risiko der Selektion resistenter Mutanten	Risiko einer frühzeitigen Resistenzentwicklung und konsekutiv Limitierung zukünftiger Behandlungsoptionen
Prävention der Immundefizienz und Restauration der Immunkompetenz, Normalisierung des pathologischen Aktivierungszustandes des Immunsystems	Unbekannte Dauer der Wirksamkeit der aktuellen antiretroviralen Therapien,
Geringeres Risiko der Medikamenten-unverträglichkeit bei gutem Allgemeinzustand	Verschlechterung der Lebensqualität durch Medikamenten-Nebenwirkungen, Langzeittoxizität von antiretroviralen Substanzen, Kosten
Geringeres Übertragungsrisiko von HIV	Risiko der Übertragung resistenter Viren


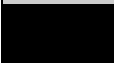
**Tabelle 4: Mögliche Vor- und Nachteile einer initialen Kombination von nukleosidanalogen RT-Inhibitoren mit einem aktuell zugelassenen Protease- resp. NNRT- Inhibitor**

	<b>Mögliche Vorteile</b>	<b>Mögliche Nachteile</b>
Protease-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ klinische Wirksamkeit dokumentiert</li> <li>◆ langsamere Resistenzentwicklung bei inkompletter Virussuppression</li> <li>◆ partielle Kreuzresistenz: Möglichkeit eines „Dreiklassen-regimes“ bei Therapie-Versagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Hohe Tablettenzahl, 2-3 mal tägliche Einnahme</li> <li>◆ Diarrhoe, GIT-Nebenwirkungen</li> <li>◆ Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie</li> <li>◆ Verminderte Glucosetoleranz</li> <li>◆ Fettumverteilung</li> <li>◆ Osteopenie?</li> </ul>
NNRT-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ geringe Tablettenzahl, 1-2 mal tägliche Einnahme</li> <li>◆ ev. bessere Verträglichkeit</li> <li>◆ ev. weniger Fettstoffwechselstörungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Wirksamkeit dokumentiert durch Effekt auf Surrogatmarker wie <i>viral load</i> und CD4-Zellzahl</li> <li>◆ rasche Resistenzentwicklung bei inkompletter Virussuppression</li> <li>◆ Klassen-Resistenz</li> <li>◆ Hautausschlag bis Stevens Johnson Syndrom</li> </ul>

**Tabelle 5: Häufig beobachtete Nebenwirkungen antiretroviraler Medikamente bei Erwachsenen**

Klinische Symptome/Befunde	Reverse Transkriptase-Inhibitoren								Proteaseinhibitoren					
	NRTI						NNRTI		Proteaseinhibitoren					
	ABC	AZT	ddC	ddl	d4T	3TC	EFV	NVP	APV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV
Bauchschmerzen														
Diarrhoe														
Erbrechen														
Exanthem														
Fieber														
Geschmacksstörungen														
Hypersensitivitätssyndrom														
Kopfschmerzen														
Müdigkeit														
Myalgien														
Nausea														
Nephrolithiasis														
Pankreatitis														
Parästhesien														
Polyneuropathie														
Schlafstörungen														
Schwindel														
Stomatitis														
ZNS-Symptome														
<b>Hämatologie/Blutchemie</b>														
Hb↓, Leuko-, Neutro, Tc-Penie														
Makrozytose														
Amylase ↑														
Bilirubin ↑														
Cholesterin ↑														
Glukose ↑														
GOT/GPT ↑														
Kreatinin ↑														
Lactat ↑														
Triglyceride ↑														

ABC = Abacavir, AZT = Zidovudin, ddC = Zalcitabin, ddl = Didanosin, d4T = Stavudin, 3TC = Lamivudin; EFV = Efavirenz, NVP = Nevirapin; APV = Aprenavir, IDV = Indinavir, LPV/r = Lopinavir + Ritonavir, NFV = Nelfinavir, RTV = Ritonavir, SQV = Saquinavir

 Beobachtet in Monotherapie oder Kombination mit anderen Substanzen bei meistens >5% der Teilnehmer/innen von klinischen Studien  
 Bedeutendste Nebenwirkungen der jeweiligen Substanz

**Tabelle 6: Indikationen für Beginn und Absetzen der Chemoprophylaxe der wichtigsten opportunistischen Infektionen**

Opportunistische Infektion mit	Primär-Prophylaxe		Sekundär-Prophylaxe bzw. Suppressions-Therapie	
	Start	Stop	Start	Stop
P. carinii	CD4 <200/ul od. CD4 <14% od. Mundsoor/AIDS	CD4 >200/ul und CD4 >14% x $\geq$ 3 Monate	immer	CD4 >200/ul und CD4 >14% x $\geq$ 3 Monate
T. gondii	CD4 <200/ul od. CD4 <14% und Toxo-IgG-AK +	CD4 >200/ul und CD4 >14% x $\geq$ 3 Monate	immer	Studien im Gange
M. tuberculosis	TB-Infektion, nicht Krankheit	RIF + PZA x 2 Monate od. INH x 6-9 Monate	keine	
M. avium intracellulare	CD4 <50/ul, wenn <i>keine</i> Krankheit und <i>keine</i> wirksame ART	lebenslang	immer	CD4 >100/ul x 6-12 Monate (Expertenmeinung, noch keine Studienresultate)
Zytomegalie-Virus (CMV)	keine		immer	CD4 >100-150/ul x 3-6 Monate, nach Rücksprache mit dem behandelnden Augenarzt