

Neue Aspekte der HIV-Therapie

NORBERT H. BROCKMEYER, BOCHUM

Vor 23 Jahren ist das erste HIV-Medikament Zidovudin zugelassen worden. Heute stehen mehr als 25 antiretrovirale Medikamente zur Verfügung. Der Erfolg der HIV-Forschung wird an der auf über 30 Jahre gestiegenen Lebenserwartung eines HIV-Neuinfizierten bei geringeren Nebenwirkungen der Therapie und verbesserter Lebensqualität deutlich.

Zurzeit sind Substanzen aus fünf unterschiedlichen Medikamentenklassen zugelassen, dies bedeutet für die Therapie Hemmung der Virus-Replikation an fünf unterschiedlichen Angriffspunkten des Replikationszyklus:

- Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI),
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI),
- Protease Inhibitoren (PI),
- Virale Entry-Inhibitoren (CCR5-Inhibitoren und Fusions-Inhibitoren),
- Integrase-Inhibitoren.

Medikamente, die an anderen Stellen die Virusreplikation inhibieren wie Maturationsinhibitoren sind in Erprobung.

Wie zu Beginn der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) 1996 ist eine Kombination von drei unterschiedlichen Medikamenten der Standard. Weiterhin bilden die Nukleosid-Analoga das Rückgrat der Therapie. Sie hemmen die reverse Transkriptase und somit das Umschreiben des Virusgenoms in DNA. Sie werden mit NNRTI oder PI kombiniert. Neue Therapieoptionen stellen die Fusions- oder Entry-Inhibitoren, die das Einschleusen des Virus in die Zelle verhindern, dar. Maraviroc blockiert den CCR5-Rezeptor der Wirtszelle. Resistenzen sind durch eine Änderung der Virus-Corezeptorspezifität zu CXCR4 möglich.

Der Integrase-Inhibitor Raltegravir eröffnet für die Zukunft neue Therapie-Kombinationsmöglichkeiten. Die-

ses Medikament, das den Einbau der Virus-DNA in die Wirts-DNA unterdrückt, zeichnet sich durch eine gute Wirksamkeit mit sehr schnellem Virusabfall aus. Ein weiterer Fortschritt bei insgesamt ähnlichem Wirkungsspektrum der Medikamente ist, dass nebenwirkungsärmere Medikamente zur Verfügung stehen, die teils in einer Festkombination als 1 Tablette pro Tag verabreicht werden können. Dies bedeutet einen substanzialen Vorteil für die Patienten (Leitlinien <http://www.kompetenznetz-hiv.de/knhiv/bilder/ART-Leitlinien-Erwachsene-2007.pdf>).

Therapiebeginn

Weiterhin in der Diskussion ist der Start der antiretroviralen Therapie. Zu Beginn der HAART-Ära war der Therapielogan „HIT HAART and Early“. Das Pendel schwenkte zu Beginn dieses Jahrtausends in die entgegengesetzte Richtung. Dies war vielfältige Nebenwirkungen geschuldet. In den letzten Jahren haben gerade Kohortenuntersuchungen gezeigt, dass ein früher Therapiebeginn, also über 350 Helferzellen einen günstigeren Infektionsverlauf bedingt. Durch die Therapie sind nicht nur AIDS-definierende Tumoren und opportunistische Infektionen, sondern auch Todesfälle anderer Ursache, wie z. B. Herz-Kreislauferkrankung, Leber- und Nierenerkrankungen deutlich geringer geworden, einzig die HPV-assozii-



Prof. Dr. Norbert H. Brockmeyer

ierten Tumore scheinen unbeflügelt.

Die Primärresistenzrate nahm seit Beginn der HAART kontinuierlich auf ca. 15 % zu. Vor Behandlungsbeginn sollte also bei jedem Therapie-naiven Patienten ein genotypischer Resistenztest erfolgen, um die Effektivität der Therapie nicht zu gefährden. Unter einer genau gewählten antiretroviralen Therapie wird bei primär behandelten Patienten nur noch selten ein virologisches Versagen beobachtet, somit kann die einmal gewählte Therapie über Jahre durchgeführt werden. Die eingeleitete Individualisierung der antiretroviralen Therapie, die für eine langfristige erfolgreiche Behandlung Bedingung ist, soll bei der Auswahl der Medikamente nicht nur deren Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Vorerkrankung und die Lebensführung des Patienten berücksichtigen, sondern auch genetische Variablen.

Pharmakogenetische Untersuchungen tragen dazu bei, Nebenwirkungen zu verhindern. Das Abacavir-Hypersensitivitätssyndrom tritt nahezu ausschließlich bei HLA-B*5701-positiven Personen auf, so dass vor der ersten Gabe eine HLA-Untersuchung durchgeführt werden sollte. Die Zytocrom-2B6-Polymorphismen haben einen erheblichen Einfluss auf die Metabolisierung und damit auf die Medikamentenspiegel von NNRTI und somit auf Wirksamkeit und Toxizität.

HIV-Prävention und Ansteckungsrisiko

Eine antiretrovirale Therapie ist auch HIV-Prävention, das heißt Patienten unter einer suffizienten Therapie sind weitaus weniger infektiös als nicht behandelte Patienten. Dies hat die eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) dazu veranlasst, in einer Stellungnahme ein zu vernachlässigendes sexuelles HIV-Übertragungsrisiko bei diskordanten Paaren bei einer Viruslast unter der Nachweisgrenze, bei kontinuierlichen ärzt-

lichen Kontrollen und bei Fehlen von klinisch manifesten Geschlechtskrankheiten zu postulieren. Des Weiteren sollte eine monogame Partnerschaft bestehen. Problematisch hierbei erscheint die Übertragung von Daten des Vaginalverkehrs auf den Analverkehr. Die HIV-Prävention wird mit solchen Botschaften einfacher, ist jedoch komplexer zu vermitteln.

Eine weitere wichtige Präventionsbotschaft ist, dass die Zirkumzision bei heterosexuellen Kontakten nicht nur die Infektionsrate von HIV, sondern auch anderer viraler Erkrankungen wie HSV oder HPV deutlich senkt, so dass eine Zirkumzision nach diesen Daten dringend zu empfehlen ist.

Sexuell übertragbare Erkrankungen wie Syphilis, aber auch Herpes simplex erhöhen das Risiko einer HIV-Infektion um das 10-fache. Es muss also geboten sein, die Menschen stärker auf STD zu untersuchen, um hierdurch ebenfalls einen Präventionsbeitrag zu leisten.

Schluss

Waren seit Beginn der HIV-Forschung die Entwicklung von Impfstoffen und Mikrobiziden von Fehlschlägen gekennzeichnet, so gibt es nun etwas

Licht im Tunnel. Zurzeit wird unter deutscher Beteiligung ein europäischer Impfstoff in China getestet, der nach ersten Ergebnissen bei ca. 50 % der Probanden zu einer guten Immunreaktion geführt hat. Wie weit und wie lange diese eine HIV-Infektion verhindern kann, ist weiterhin nicht bekannt. Bei den Mikrobiziden hat die Substanz Pro 2000 nach neuesten Studienergebnissen in einer großen, in Afrika durchgeführten Feldstudie anscheinend die Infektionsrate im Verum-Kollektiv senken können. Ob diese Mikrobizide auch anal wirksam sind, ist weiterhin unklar.

Die Erfolge der HIV-Forschung, die sicherlich in den letzten 20 Jahren die beeindruckendsten in der Medizin waren, gehen weiter. Über diese und andere Themen können Sie sich auch beim STD-Kongress in Bochum vom 17. bis 19. September im Detail informieren.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Norbert H. Brockmeyer
Sprecher KompNet HIV/AIDS
Ruhr-Universität Bochum
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Gudrunstraße 56
44791 Bochum

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 1. Mai 2009
12.30–13.30 Uhr
ICC Dresden, Saal 1

Mittagsseminar Psoriasis – neue Therapieoptionen mit TNF α -Inhibitoren

Dr. Frank Behrens, Frankfurt

Essex Pharma

Remicade
INFLIXIMAB

Tab.: Bevorzugte Kombinationen in der HIV-Ersttherapie.	
Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
Nukleosid-/Nukleotidkombinationen	NNRTI
Tenofovir/Emtricitabin All	Efavirenz All**
Abacavir/Lamivudin All*	Nevirapin All****
Zidovudin/Lamivudin AI	PI
	Lopinavir/r All
	Fosamprenavir All

* Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701

** Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch bzw. -risiko

*** Einsatz mit Vorsicht bei vorbestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4/mcl, bei Frauen mit mehr als 250 CD4/mcl

Behandlungsoption bei juvenilen und persistierenden Striae cutis distensae

Microneedling mit dem Dermalroller™

Dehnungsstreifen (Striae cutis distensae, kurz Striae genannt) entstehen durch meist passagere Überbeanspruchung des Bindegewebes in der Dermis und sind häufig familiär disponiert. Die Problemstellung der suffizienten Behandlung ist eine häufige Fragestellung an den Dermatologen. Die meisten Therapieversuche sind hier nicht von Erfolg gekrönt. Ein neuer minimal invasiver Behandlungsansatz kann hier Erfolg versprechen – das Microneedling.

Beim Microneedling wird die Haut gezielt durch mikrofeine Nadeln penetriert. Diese Nadelstiche durch die Epidermis bis zur papillären Dermis wirken als starke Stimuli, welche dann einen normalen Prozess der Wundheilung initiieren. Durch Mediatorenfreisetzung kommt es zu einer dauerhaften Straffung der Haut. Diese Kollagensynthese stimulierende Methode wird auch als Collagen Induction Therapy (kurz: CIT) bezeichnet.

Das folgende Fallbeispiel zeigt, dass diese Behandlungsoption bei Striae als vielversprechend anzusehen ist. Im Rahmen einer kleinen Untersuchung wurden sechs Probanden ausgewählt und definiert behandelt.

Probandenauswahl

Hierbei wurde Wert darauf gelegt, sowohl frische als auch ältere Striae in die Untersuchung aufzunehmen, um

deren jeweilige Therapieerfolge vergleichen zu können. Zunächst wurde kein Ausschluss aufgrund von Gewicht oder Alter vorgenommen. Während des Behandlungszyklus wurde eine stark adipöse Patientin ausgenommen. Sie hat die begleitende Homecare-Behandlung verweigert und ihre Haut zeigte nicht das erwartete Ansprechen auf die erste Therapiesitzung.

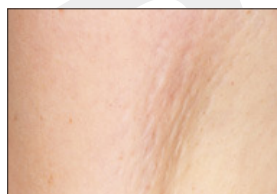


Abb. 1: Oberarmunterseite vor erster Behandlung, Juli 2008.

Anamnese und Dokumentation

Neben Geschlecht, Alter und Konstitution wurden Ernährungs- und Bewegungsverhalten sowie der Nikotin- und Koffeinkonsum abgefragt. Als Behandlungszyklus wurden 3–4 Behandlungen im Abstand von vier Wochen festgelegt. Die fotografische Dokumentation erfolgte vor der ersten und vier Wochen nach der 3. Behandlung. Zwischenzeitlich auftretende besondere Hautreaktionen sowie Verbesserungen wurden zusätzlich dokumentiert.

Behandlungsablauf

Nach Abreinigung der zu behandelnden Areale mit Dermasecne Mousse und Dermasecne prepel conditioner zur Penetrationsförderung wurde Emla®-Creme großzügig okklusiv auf-



Abb. 2: Oberarmunterseite nach dritter Behandlung, November 2008.

getragen. Nach einer Einwirkzeit von 40 min wurde diese anschließend trocken entfernt und die Haut mit Octenisept® desinfiziert.

Mit dem Dermalroller™ MF 4 (Eindringtiefe 1,5 mm) wurde das ausgewählte Areal so behandelt, dass 250 Einstiche pro cm² erreicht wurden. Hierfür wurde jede Hautstelle mindestens fünfmal in jede Richtung (horizontal/vertikal und in beide Diagonalen) bis zum Auftreten einer petichalen Blutung gerollert. Nach der Abreinigung mit steriler Kochsalzlösung wurde auf die Areale der Repairschaum Dermasecne Zintutan aufgetragen.

Heimbehandlung

Die Probanden unterstützten die Therapie durch die wöchentliche Anwendung der Dermalroller Beauty-Mouse zum Einschleusen von Dermasecne Hyalosome Konzentrat bei gleichzeitiger Aktivierung der Kollagensynthese.

Fall 1: Deutliche, ältere Striae an der Unterseite des rechten Oberarms (Abb. 1) und an der hinteren Seite der rechten Hüfte. Durch Muskelaufbau beim Sport sowie Gewichtsreduktion hat die 39-jährige Probandin mäßige Geweberisse und Hauterschläffungen.

Die Behandlung erfolgte in vierwöchigen Abständen. Zwischendurch wurde das Areal mit der Dermalroller Beauty-Mouse™ einmal wöchentlich behandelt und zusätzlich das Dermasecne Hyalosome Konzentrat zweimal täglich aufgetragen.

Schon nach der ersten Behandlung des Oberarmbereichs war bei Wiederherstellung eine deutliche Verbesserung erkennbar. Der Befund verbesserte sich deutlich nach drei Behandlungen (Abb. 2). Auch im Hüftbereich konnte nach drei Behandlungen eine Verbesserung festgestellt werden. Nach Abschluss der medizinischen Behandlung wird die Homecare-Anwendung mit der Dermalroller Beauty-Mouse™ fortgesetzt.

Ergebnisse des Microneedlings

Bei fünf von sechs behandelten Probanden zeigten sich signifikante Verbesserungen als Endbefund. Bei Striae distensae kann Microneedling mit dem Dermalroller™ MF 4 als Therapieoption mit guten Erfolgen angesehen werden.

Dr. Kai Rezaei
Institut für ästhetische Dermatologie
Münster
Windthorsterstraße 16
48143 Münster