

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>14</b>
1.1.	HIV-1: Replikation und Pathogenese .....	14
1.1.1.	Virologie .....	14
1.1.2.	Übertragung .....	15
1.1.3.	Replikation des Virus .....	15
1.1.4.	Dynamik der Virusreplikation .....	16
1.1.5.	Virusreplikation und Pathogenese .....	17
1.2.	Immunologie der HIV-Infektion .....	18
1.2.1.	Immunantwort gegen HIV .....	18
1.2.2.	Abnahme der CD4 <sup>+</sup> -T-Lymphozyten .....	21
1.2.3.	Funktionelle Störungen der spezifischen Immunantwort .....	21
1.2.4.	Morphologische Veränderungen im lymphatischen System .....	22
1.2.5.	Genetische Faktoren in der Immunantwort .....	22
1.2.6.	Einfluss der antiretroviren Therapie auf das Immunsystem .....	23
1.3.	Diagnostik .....	25
1.3.1.	Antikörpersuchtest - ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) .....	25
1.3.2.	Western-Blot .....	25
1.3.3.	Indirekte Immunfluoreszenz .....	25
1.3.4.	Nachweis von p24-Antigen .....	25
1.3.5.	Viruskultur .....	26
1.3.6.	Molekularbiologische Verfahren .....	26
1.3.7.	Provirale DNA-Nachweis durch PCR .....	26
1.3.8.	Quantitative PCR .....	27
1.3.9.	Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) .....	27
1.3.10.	Branched DNA signal amplification (bDNA) .....	28
1.3.11.	SHARP-Signal- und Hybrid-Capture-System .....	28
1.3.12.	Klinischer Einsatz HIV-1-RNA-Bestimmung .....	29
1.3.13.	HIV-Schnelltest .....	29
1.3.14.	Tropismustestung .....	31
1.4.	Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion .....	32
1.4.1.	Akute HIV-Infektion .....	32
1.4.2.	Asymptomatische Phase (Latenzphase) .....	32
1.4.3.	Symptomatische Phase .....	33
1.4.4.	Prognose der HIV-Infektion (ohne antiretrovirale Therapie) .....	34
1.4.5.	"Long-Term Non-Progressors" .....	34
1.4.6.	Stadieneinteilung der HIV-Infektion (Centers for Disease Control, CDC) .....	35
<b>2.</b>	<b>Bausteine der Therapie - Substanzen</b>	<b>36</b>
2.1.	Nukleosid- und Nukleotidanaloga .....	36
2.1.1.	Geschichte und Entwicklung der antiretroviralen Dideoxynukleoside .....	36
2.1.2.	Zidovudin (3'-Azido-2',3'-Dideoxythymidin, AZT, ZDV, Retrovir <sup>®</sup> ) .....	37
2.1.3.	Didanosin (2',3'-Dideoxyinosin, ddl, Videx <sup>®</sup> ) .....	38
2.1.4.	Stavudin (2',3'-Didehydro-3'-Deoxy-Thymidin, d4T, Zerit <sup>®</sup> ) .....	38
2.1.5.	Lamivudin (2', 3'-DideoxyCytidin, 3TC, Epivir <sup>®</sup> ) .....	39
2.1.6.	Abacavir (1S-cis-4-[2-Amino-6-(Cyclopropylamino)-9H-Purin-9-yl]-2-Cyclopenten-1-Methanol-Sulfat, ABC, Ziagen <sup>®</sup> ) .....	40
2.1.7.	Tenofovir Disoproxilfumarat (Tenofovir DF, PMPA, 9-[(R)-2-[[Bis[[isopropoxy-carbonyl]oxy]methoxy]phosphoryl]methoxy]propyl]adeninfumarat, TDF, Viread <sup>®</sup> ) .....	40

2.1.8.	Emtricitabin (5-Fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine, FTC, Emtriva™) .....	41
2.2.	Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) .....	43
2.2.1.	Wirkmechanismus .....	43
2.2.2.	Resistenzentwicklung .....	43
2.2.3.	Nevirapin (Viramune®) .....	44
2.2.4.	Delavirdin (Rescriptor®) .....	45
2.2.5.	Efavirenz (Sustiva®, Stocrin®) .....	46
2.2.6.	Etravirin (Intelence®) .....	48
2.3.	Proteasehemmer .....	51
2.3.1.	Wirkmechanismus der Proteasehemmer .....	51
2.3.2.	Entwicklung von Proteasehemmern .....	52
2.3.3.	Gemeinsame Eigenschaften der Proteasehemmer .....	53
2.3.4.	Saquinavir (Invirase®) .....	53
2.3.5.	Ritonavir (Norvir®) .....	53
2.3.6.	Indinavir (Crixivan®) .....	54
2.3.7.	Nelfinavir (Viracept®) .....	54
2.3.8.	Fosamprenavir (FPV) und Amprenavir (APV) (Telzir®) .....	54
2.3.9.	Lopinavir (Kaletra®) .....	56
2.3.10.	Atazanavir (Reyataz®) .....	56
2.3.11.	Tipranavir (Aptivus®) .....	57
2.3.12.	Darunavir (Prezista®) .....	59
2.4.	Entry-Inhibitoren .....	62
2.4.1.	Wirkmechanismus der Entry-Inhibitoren .....	62
2.4.2.	Envuvirtid (T-20, ENF, Fuzeon®) .....	63
2.4.3.	Maraviroc (Celsentri®) .....	64
2.5.	Integrase-Inhibitor .....	65
2.5.1.	Raltegravir (Isentress®) .....	65
2.6.	Neue Substanzen in der Behandlung von HIV .....	69
2.7.	Kombinationen antiretroviral er Substanzen .....	71
2.7.1.	Kombination von nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern .....	72
2.7.2.	Antivirale Potenz der Kombination .....	72

<b>3.</b>	<b>Therapie</b>	<b>75</b>
3.1.	Therapieziele .....	75
3.1.1.	Virologische Wirksamkeit .....	75
3.1.2.	Immunrekonstitution .....	75
3.1.3.	Reduktion von Morbidität und Mortalität durch antiretrovirale Therapie .....	75
3.1.4.	Langzeitprognose der HIV-Infektion heute .....	77
3.2.	Wann soll eine antiretrovirale Therapie begonnen werden? .....	77
3.2.1.	Patienten mit symptomatischer HIV-Infektion .....	77
3.2.2.	Therapieindikationen bei asymptomatischen Patienten .....	77
3.2.3.	Untersuchungen vor Therapiebeginn und Therapie-Monitoring .....	79
3.3.	Bevorzugte Kombinationen und Alternativen .....	79
3.3.1.	Bevorzugte Nukleosid-/Nukleotidkombinationen .....	79
3.3.2.	NNRTI als Kombinationspartner .....	80
3.3.3.	Protease-Inhibitoren als Kombinationspartner .....	80
3.3.4.	NNRTI oder Protease-Inhibitoren als Kombinationspartner? .....	80
3.3.5.	Zu vermeidende Therapien oder Kombinationen .....	81
3.3.6.	Supportive Therapien - Prophylaxen opportunistischer Infektionen .....	81

3.4.	Therapieänderung und -unterbrechung .....	81
3.4.1.	Wann muss eine Therapie als unwirksam angesehen werden? .....	81
3.4.2.	Vorgehen bei Therapieversagen.....	82
3.4.3.	Unterbrechungen der Therapie.....	83
<b>4.</b>	<b>Therapieprobleme</b>	<b>85</b>
4.1.	Resistenzentwicklung und Resistenztestung.....	85
4.1.1.	Methoden zur Resistenztestung .....	85
4.1.2.	Studien zum klinischen Stellenwert von Resistenztestungen.....	87
4.2.	Adhärenz.....	89
4.3.	Nebenwirkungen der antiviralen Therapie .....	94
4.4.	Pharmakokinetik und Wechselwirkungen .....	100
4.4.1.	Mechanismen pharmakologischer Interaktionen.....	100
4.4.2.	Cytochrom P450 .....	101
4.4.3.	P-Glykoprotein.....	102
4.4.4.	Pharmakokinetische Charakteristika antiretroviraler Medikamente.....	103
4.4.5.	Pharmakologische Interaktionen zwischen antiretroviralen Substanzen.....	105
4.4.6.	Pharmakologische Interaktionen zwischen antiretroviralen Medikamenten und anderen Substanzklassen .....	108
4.4.7.	Therapeutisches Drug-Monitoring.....	110
<b>5.</b>	<b>Perinatale Transmission und Strategien zur Prävention</b>	<b>113</b>
5.1.	Pathophysiologie und Risiko der vertikalen Transmission .....	113
5.2.	Prävention und Interventionen.....	113
5.3.	Durchführung der antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft .....	114
5.4.	Entbindungsmodus.....	115
5.5.	Beratung HIV-infizierter Frauen .....	116
<b>6.</b>	<b>Spezielle Aspekte</b>	<b>118</b>
6.1.	Antiretrovirale Therapie und Neuro-AIDS.....	118
6.2.	Besonderheiten der ART bei Drogenabhängigen und Substitutionspatienten.....	121
6.2.1.	Inzidenz und Prävention .....	122
6.2.2.	Diagnostik.....	122
6.2.3.	Indikation zur ART.....	122
6.2.4.	Besonderheiten der Initialtherapie.....	122
6.2.5.	Psychiatrische Erkrankungen .....	122
6.2.6.	Wechselwirkungen.....	122
6.2.7.	Nebenwirkungen .....	123
6.3.	Postexpositionsprophylaxe (PEP).....	123
6.3.1.	Risiko einer HIV-Transmission.....	123
6.3.2.	Allgemeine Maßnahmen nach Kontakt mit HIV-haltigem Material .....	124
6.3.3.	Rationale Erwägungen für eine PEP .....	124
6.3.4.	Voraussetzung für die Empfehlung einer HIV-PEP .....	125
6.3.5.	Zeitlicher Rahmen und Zusammensetzung einer HIV-PEP .....	126
6.3.6.	Vorgehen im Verlauf einer PEP .....	126
6.4.	Therapie der akuten HIV-Infektion.....	126

6.5.	Immunologische Therapiestrategien bei der HIV-Infektion .....	129
6.5.1.	Therapie mit Interleukin-2.....	130
6.5.2.	Therapie mit Interleukin-12 und Interleukin-10.....	131
6.5.3.	Therapie mit G-CSF und GM-CSF .....	131
6.5.4.	HIV-spezifische Immunstimulation.....	132
6.6.	Zelluläre Reservoirs und Eradikation.....	133
6.6.1.	Virale Dynamik.....	134
6.6.2.	Blips und residuale Virusproduktion .....	134
6.6.3.	Zelluläre Reservoirs für HIV-1 .....	135
6.6.4.	Latent infizierte CD4-positive T-Lymphozyten.....	135
6.6.5.	Latent infizierte Zellen als Barriere für die Viruseradikation .....	136
6.6.6.	Eradikation undenkbar? .....	136
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>138</b>
7.1.	Substanzen.....	138
7.1.1.	Nukleosidanaloga.....	138
7.1.2.	Nukleotidanaloga.....	139
7.1.3.	NNRTIs.....	140
7.1.4.	Proteasehemmer.....	140
7.1.5.	Fusionsinhibitoren .....	142
7.1.6.	Entry-Inhibitoren.....	142
7.1.7.	Integrase-Inhibitoren.....	142
7.2.	Aktuelle Kontakt- und Informationsmöglichkeiten zum Thema HIV und AIDS .....	144
7.2.1.	Epidemiologie, Prävention, Richtlinien, Ansicht und Bestellung von Informationsmaterialien (national, international) .....	144
7.2.2.	Forschungs- und Arbeitsgemeinschaften in Deutschland.....	144
7.2.3.	Beratung, Betreuung, Prävention .....	145
7.2.4.	Stiftung.....	145
7.2.5.	Informationen im Internet.....	145
7.2.6.	Lehr- und Handbücher .....	147
<b>Index</b>		<b>148</b>