
Aktuelle Medizin

Medienschau 4

Nachrichten 11

Leserforum

 Umstrittene Studie zum „Öko-Syndrom“ (A. Dohmen) 12
 Schlußwort (J. Ring) 12

Literaturkommentar

 Notfallmedizin international:
 Adrenalindosierung bei der Reanimation von Kindern 14

Report

 Pathophysiologie – Symptome –
 Behandlungsmöglichkeiten:
 Schwindel unter Kontrolle 16

Aus internationalen Fachzeitschriften

An der Brust-Bar 22

 Hypertonie: Cave Kalium-
 Verarmung! 22

 Helicobacter pylori und
 Magenkarzinom 24

 Noch häufiger als vermutet:
 die benigne Prostatahypertrophie 24

 Von der Vergänglichkeit
 medizinischen Wissens 26

 Alternativer Ansatz der
 Polyarthrits-Therapie 26

Editorial

L. S. Geisler

**Praktische Empfehlungen zur
 Therapie von obstruktiven
 Atemwegserkrankungen** 691/29

Berichtigung

 In die neue Negativliste ist nicht –
 wie in MMW 1991/Nr. 44, Seite 20,
 fälschlicherweise angegeben – Codipront®,
 sondern nur *Codipront® cum Expectorans*
 aufgenommen worden. Alle Formen von
 Codipront® bleiben weiterhin erstattungsfähig.

Originalia

J. R. Bogner
**Antiretrovirale Therapie und
 Pneumozystose-Prophylaxe bei
 HIV-Infektion** 693/31

A. Regeniter, U. B. Seiffert,
 W. H. Siede, W. März, U. Unkel-
 bach, H. Rübsamen-Waigmann,
 H. D. Brede
**HIV-induzierte Hypcholesterin-
 ämie** 696/36

Th. Hausen
**Therapie von obstruktiven
 Atemwegserkrankungen**
 Eine Umfrage bei 4416 nieder-
 gelassenen Ärzten 700/44

Seminar

Urologie, Folge 7
 A. Friesen, A. Schilling
**Fertilitätschirurgie für den
 Mann** 704/50

Praxismagazin

Sozialmedizin
 Können GKV-Gutachter
 Arbeitsunfähigkeit beenden?
 Folge 1: Gutachterproblematik –
 seit mehr als 50 Jahren 61

Pharma-Informationen
 Rectodelt®: Kortison bei
 Pseudokrapp 63

Cynt®: Nebenwirkungsarme
 Blutdrucksenkung 64

Impressum 67

Mitteilungen 67

Insel
 MMW-Rätsel
 Wer ist der Autor? 68

Vorschau 69

Explorator
 Feldstudie 69

**Münchener Medizinische
 Wochenschrift**

Articles in German – Abstracts in
 German and English
 Vol. 133 No. 46 November 15 1991

Editorial

L. S. Geisler
 Practical Recommendations for
 Treatment of Obstructive Pulmonary
 Diseases 691

Articles

J. R. Bogner
 Antiretroviral Therapy of HIV-infection
 and Prophylaxis of Pneumocystis Carinii
 Pneumonia (Review Article) 693

A. Regeniter, U. B. Seiffert, W. H. Siede,
 W. März, U. Unkelbach, H. Rübsamen-
 Waigmann, H. D. Brede
 HIV-induced Hypcholesterolaemia 696

Th. Hausen
 Treatment of Chronic Obstructive Pulmo-
 nary Disease. An Inquiry among 4,416
 General Practitioners 700

Antiretrovirale Therapie und Pneumozystose-Prophylaxe bei HIV-Infektion

J. R. Bogner

Zidovudin (AZT; Handelsname: Retrovir®) ist das bislang einzige in Deutschland zugelassene Medikament zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Die Effektivität wurde von 1986 bis 1991 in zahlreichen klinischen Studien belegt. Eine Dosierung von 500 mg täglich gilt demnach als effektiv für die Progressionsverzögerung und Verminderung opportunistischer Infektionen – auch bei asymptomatischen Patienten mit einer meßbaren Verminderung der Helferlymphozyten. Für Patienten mit weniger als 250 Helferlymphozyten/ μl wird darüber hinaus eine Pentamidin-Aerosol-Prophylaxe empfohlen. Hierdurch wird die Wahrscheinlichkeit einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie entscheidend verringert. Neuere Therapieansätze bestehen in der Entwicklung und klinischen Prüfung von Hemmstoffen der viralen Polymerasen und Proteasen sowie spezifischer Immuntherapien.

Antiretroviral Therapy of HIV-infection and Prophylaxis of Pneumocystis Carinii Pneumonia: Up to now zidovudine (AZT; Retrovir®) is the only remedy having obtained health registration in Germany for antiretroviral therapy of HIV-infection. Its efficacy has been shown in various clinical trials from 1986 to 1991. A daily dosage of 500 mg reduces the probability of progression to symptomatic disease in asymptomatic pa-

tients and lowers the frequency of opportunistic infections in AIDS patients. Prophylaxis for pneumocystis carinii pneumonia with inhaled pentamidine reduces the incidence of pneumocystis carinii pneumonia in patients with helper lymphocyte counts below 250/ μl . The investigation of new drugs covers additional compounds inhibiting viral polymerases and proteases as well as new approaches to an active immunotherapy.

Von betroffenen Patienten wird häufig nach den neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der „AIDS-Therapie“ gefragt. Bei Patienten wie auch bei Kollegen in der Praxis scheint die Tendenz zu bestehen, angeblich wirksame Therapien mehr aufgrund ihrer Neuartigkeit und theoretisch besseren Wirkung zu favorisieren.

Die Therapie mit der einzigen bislang in Deutschland zugelassenen antiretroviralen Substanz Zidovudin gründet auf randomisierte klinische Prüfungen. Zusammen mit der Pneumozystis-Prophylaxe sind therapeutische Möglichkeiten gegeben, von denen alle betroffenen Patienten bis zur Entwicklung neuer, besserer Arzneimittel profitieren können.

Wie schwierig jedoch gründliche klinische Prüfungen auf dem Gebiet von

HIV und AIDS sind, zeigt die Historie der Entwicklung und Zulassung von Zidovudin.

Da bei der HIV-Infektion zwischen Infektionszeitpunkt und symptomatischem Erkrankungsstadium meist Jahre liegen, stellt sich die Frage, wann mit der antiretroviralen Therapie am sinnvollsten zu beginnen ist. Im Mittel ist mit einer Latenzzeit von acht bis zehn Jahren bis zum Auftreten AIDS-assoziiierter Symptome und schließlich des Vollbildes von AIDS zu rechnen. Pathogenetisch ist die quantitative Verminderung der Helferlymphozyten für den klinisch apparenten Immundefekt entscheidend.

Therapieziele sind nicht nur die Verlängerung der AIDS-freien Zeit und der Überlebenszeit, sondern auch die Verbesserung der Lebensqualität

durch Verhinderung von opportunistischen Infektionen und allgemeiner Morbidität.

Studienergebnisse

Zur Geschichte der Entwicklung des Medikaments Zidovudin: 1985 wiesen *Mitsuya et al.* bereits erstmals nach, daß die Substanz Azidothymidin in vitro eine Verminderung der HIV-Replikation und eine Verhinderung des zytopathischen Effekts an Kulturzellen bewirkt [4]. Kurz darauf wurde die Toxizitätsprüfung abgeschlossen. Bereits 1986 berichteten *Yarchoan et al.* über eine Dosisfindungsstudie mit dieser Substanz [8].

Es folgte eine multizentrische, plazebokontrollierte Studie an 282 Patienten mit ARC (AIDS-related Complex) und AIDS-Vollbild. Mit einer Dosis von 1500 mg Zidovudin pro Tag lag die Anzahl von opportunistischen Infektionen und Todesfällen in der Behandlungsgruppe signifikant niedriger. Weil in der Plazebogruppe 16 Patienten verstarben, während in der Verumgruppe nur ein Patient verstarb, wurde bekanntlich der Plazebo-Arm dieser Studie vorzeitig abgebrochen [3]. Wenig später kam es zur Zulassung der Substanz. Die Toxizität von Zidovudin führte allerdings zur Zurückhaltung einerseits der Behandler, andererseits auch der Behandelten. Besonders die Entwicklung einer transfusionsbedürftigen Anämie war gefürchtet. Im Jahr 1988 berichteten dann *De Wolf et al.* über die Behandlung von 18 asymptomatischen Patienten [7] mit einer niedrigeren Dosis. Die Behandlung mit 1000 mg/Tag führte zu einem Rückgang der p24-Antigenämie. Von Juli 1987 bis Mai 1989 wurde von *Volberding et al.* an asymptomatischen Patienten eine plazebokontrollierte Studie mit zweierlei Dosierungen durchgeführt („Protokoll 019“ [6]). 500 mg/Tag erwiesen sich hier als mindestens ebenso effektiv wie 1000 mg/Tag. Bei Patienten mit weniger als 500 Helferlymphozyten/ μl wurde für beide Dosierungen

Dr. med. J. R. Bogner, Medizinische Poliklinik, Pettenkoferstr. 8 a, 8000 München 2

gegenüber Plazebo eine eindeutig verzögerte Krankheitsprogression beobachtet. In der 500-mg-Gruppe traten deutlich weniger häufig hämatologische Nebenwirkungen auf als in der 1000-mg-Gruppe.

Als klinischer Erfolgsparameter bei Patienten mit AIDS-Vollbild wird die Überlebenszeit betrachtet. Hierzu veröffentlichten *Fischl et al.* im Jahr 1990 eine Studie an 524 AIDS-Patienten zum Dosisvergleich zwischen 600 mg und 1500 mg [2]. Die Effektivität beider Dosierungen war vergleichbar. Auch hier zeigte sich eine deutlich niedrigere Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen in der Gruppe, die mit der niedrigen Dosis behandelt worden war.

Vier Jahre nach der ersten Dosisfindungsstudie von *Yarchoan et al.* wurde hier also erneut eine Studie zum Dosisvergleich vorgelegt. Bis heute ist die optimale Dosis, mit der die bestmögliche Überlebenszeitverlängerung erreicht wird, nicht festgelegt. Ebenso gibt es noch keine klaren Aussagen zum bestmöglichen Dosierungsintervall. Eine weitere Studie (*Collier et al.* [1]) zeigte beispielsweise, daß unter 300 mg eine ebenso starke Reduktion der p24-Antigenämie erreicht werden kann wie mit 1500 mg.

Praktische Durchführung der Therapie

Indikationen zur Therapie mit Zidovudin (Retrovir®) sind die Stadien AIDS-related Complex (ARC), AIDS-Vollbild, HIV-Enzephalopathie und HIV-induzierte Immunthrombozytopenie. Als Indikation gilt aber auch die asymptomatische HIV-Infektion mit wiederholt unter 500/µl liegender und sinkender Helferlymphozytenzahl (Tabelle 1), da für diese Gruppe eine verzögerte Progression zur symptomatischen HIV-Infektion und zu AIDS gezeigt wurde [6]. Hier ist für die Therapieeinleitung zu beachten, daß bei psychisch labilen Patienten oft der Zidovudin-Therapiebeginn mit dem „Ausbruch der Krankheit“ assoziiert wird. Es gilt also, den prophylaktischen Charakter der Verordnung in dieser Phase zu betonen.

Tabelle 1: Indikationen für Zidovudin (Retrovir®).

- AIDS-related Complex
- AIDS-Vollbild mit Z. n. opportunistischer Infektion
- HIV-Enzephalopathie
- HIV-induzierte Immunthrombozytopenie
- wiederholt < 500/µl Helferlymphozyten

Tabelle 2: Kontraindikationen für Zidovudin (Retrovir®).

- floride opportunistische Infektion
- malignes Lymphom
- Granulozyten < 750/µl
- gleichzeitige Therapie mit Ganciclovir
- Hämoglobin < 7,5 g/dl (relative Kontraindikation: < 10 g/dl)

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Zidovudin (Retrovir®).

- Anämie, megaloblastäre Veränderungen der Erythrozyten
- Neutropenie
- Übelkeit
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Exanthem
- Parästhesien
- Schlaflosigkeit
- Appetitlosigkeit

Aufgrund der nachgewiesenen niedrigeren Nebenwirkungsraten wird üblicherweise mit einer oralen Tagesdosis vom 500 mg (5 x 100 mg oder 2 x 250 mg) behandelt. Für die Indikation HIV-Enzephalopathie fehlen bislang Dosierungsrichtlinien, die aus Ergebnissen kontrollierter Studien resultieren. Hier wurde die Effektivität der 500-mg-Dosis nicht gezeigt. Im Analogieschluß zur Effektivität bezüglich Progressionsverzögerung und Überlebenszeit und wegen der niedrigen Nebenwirkungsraten wird meist auch bei dieser Indikation mit 500 mg/Tag begonnen. Analoges gilt für die HIV-induzierte Thrombozytopenie. Systematische pharmakokinetische Untersu-

chungen zur Serum-Liquor-Kinetik stehen aus.

Den Indikationen zur Zidovudin-Therapie stehen Kontraindikationen gegenüber (Tabelle 2): Dazu gehören floride opportunistische Infektionen, maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Granulozytopenie unter 750/µl, Hämoglobin unter 7,5 g/dl, wobei ab einem Hb von 10 g/dl bereits besondere Vorsicht geboten ist. Eine gleichzeitig notwendige Therapie mit Ganciclovir bei CMV-Infektion führt nahezu regelmäßig zur Induktion einer schwerwiegenden Granulozytopenie.

Zidovudin galt und gilt immer noch als nebenwirkungsreiches, toxisches Medikament (Tabelle 3). Übelkeit, Inappetenz und Myalgien werden zwar selten, aber auch unter der heute üblichen Tagesdosis von 500 mg beobachtet. Kopfschmerz, Übelkeit und Schlafstörungen sistieren häufig nach den ersten Behandlungswochen und sind nicht per se ein Grund für einen Therapieabbruch. Nahezu regelmäßig kommt es zu megaloblastären Veränderungen des roten Blutbildes. Der Anstieg von MCV und Hb_E kann geradezu als Maß für die Compliance des Patienten eingesetzt werden. Neben der Dosis ist die Inzidenz von Neutropenie und Anämie auch vom klinischen Stadium abhängig: Bei asymptomatischen Patienten liegt die Häufigkeit hier bei 1,8% bzw. 1,1% (500 mg/Tag) [6]. Zur rechtzeitigen Erkennung myelotoxischer Nebenwirkungen sollte das Blutbild in den ersten drei Behandlungsmonaten alle zwei Wochen kontrolliert werden, danach monatlich.

Prophylaxe der Pneumocystis-carinii-Pneumonie

Nahezu alle Patienten, die eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie entwickelten, hatten Helferlymphozyten unter 250/µl. Ab dieser Grenze wird eine Prophylaxe mit inhaliertem Pentamidin-Isethionat (Pentacarinat®) begonnen. Weniger als 10% der Patienten, die eine solche Prophylaxe regelmäßig durchführen, erleiden eine Pneumozystose. Vor dieser Behandlungsmethode war die Pneumocystis-

carinii-Pneumonie mit ca. 60% die häufigste opportunistische Infektion bei AIDS.

Benötigt wird für die Prophylaxe ein Ultraschallkompressor (z. B. Salvia „Jetair Delta 10“[®]) und ein zugehöriges Verneblersystem (z. B. Respigard II[®]). Wichtig ist die Erzielung adäquater Teilchengrößen für die alveoläre Deposition von Pentamidin, welche mit diesen Geräten gewährleistet ist. Die Inhalation ist in mindestens vierwöchigen Intervallen vorzunehmen. Vorläufige Ergebnisse weisen auf eine noch höhere Effektivität bei vierzehntägigen Intervallen hin.

Der Vernebler besteht aus Mundstück, Lösungsbehälter und zwei Filtern für Anluft und Abluft. 300 mg Trocken-substanz werden in 6 ml Aqua ad inj. aufgelöst und in den Lösungsbehälter gegeben. Der Zusatz von 1,25 mg Salbutamol (5 Tropfen) dient der Prophylaxe von Hustenreiz oder Bronchospasmus während der Inhalation. Inhaliert wird, bis die gesamte Lösung verbraucht ist. Die Dauer beträgt ca. 20 Minuten. Während der Inhalation trägt der Patient eine Nasenklemme. Damit ist gewährleistet, daß die gesamte ausgeatmete Substanz im Abluftfilter gefangen wird.

Ausblick: neue Therapieansätze

Ansatzpunkte für eine rationale Therapie sind im Replikationszyklus von

HIV zu demonstrieren: Die Hemmung der Polymerasen, die überhaupt erst den Einbau des viralen Genoms in die Zielzellen ermöglichen, wird beispielsweise durch Dideoxynukleotide erreicht. Hier geht es besonders um die Hemmung der reversen Transkriptase. Das Prinzip wurde bereits am Beispiel von Zidovudin besprochen. Andere Nukleosidanaloga, wie Dideoxycytidin oder Dideoxyinosin*, sind bislang nicht erwiesenermaßen besser wirksam als Zidovudin. In der Summe der beobachteten Nebenwirkungen sind sie auch nicht weniger toxisch. Die Möglichkeit einer sequentiell alternierenden Behandlung bietet hier allerdings einen interessanten neuen Ansatzpunkt.

Substanzen, die beispielsweise die Virusadsorption an die CD4-Rezeptoren der Zielzellen verhindern, wie etwa lösliche CD4-Moleküle, Dextransulfat, Active Lipids und Peptid T, wurden zwar bereits klinisch getestet, sind aber zum Teil bereits wieder vollkommen aus der Therapiediskussion verschwunden, weil die zunächst so überzeugenden Daten einer In-vitro-Hemmung im klinischen Einsatz nicht zum erwarteten Erfolg geführt haben.

Neuere Ansatzpunkte betreffen vor allem die Translation viraler Messenger-RNA sowie die Vorbereitung viraler

Strukturproteine auf den Zusammenbau neuer Viruspartikel. Strukturproteine werden zunächst durch Proteasen gekürzt, und zum Teil glykosyliert. Die Hemmung dieser Vorgänge könnte dementsprechend die Bildung neuer replikationsfähiger Viruspartikel verhindern und auf dieser Stufe den Replikationszyklus unterbrechen. In Kombination mit einem Hemmstoff der Reversen Transkriptase ist eine durchaus effektivere Therapie denkbar. Hier tun sich reichlich Möglichkeiten einer neuen, besseren Behandlung auf, sofern es gelingt, Proteasehemmstoffe zu entwickeln, die den Ansprüchen geringer Toxizität und ausreichend langer Halbwertszeit genügen.

Unabhängig von Mechanismen der Virusreplikation bestehen prinzipiell auch Möglichkeiten einer immunologisch begründeten Therapie: Erste Ergebnisse hierzu haben *Redfield et al.* in einer Phase-I-Prüfung vorgelegt [5]. HIV-Infizierte in Frühstadien zeigten eine Immunantwort auf eine aktive Impfung mit rekombinantem Oberflächenantigen gp160 von HIV. Die klinische Effektivität für eine Progressionsverzögerung gilt es auch hier allerdings noch zu beweisen.

Dokumentation: C2, C20 – B1 – D13, D20, D26 AIDS – Pneumocystis carinii – Zidovudin

*Jüngst wurde Dideoxyinosin in den USA durch die FDA als AIDS-Medikament zugelassen.

Literatur

1. Collier, A. C. et al.: A pilot study of low-dose zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *New Engl. J. Med.* 323 (1990) 1009–1014.
2. Fischl, M. A. et al.: A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.* 323 (1990) 1009–1014.
3. Fischl, M. A. et al. and the AIDS Clinical Trial Group: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double blind, placebo-controlled trial. *New Engl. J. Med.* 317 (1987) 185–191.
4. Mitsuya, H. et al.: 3'-azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 82 (1985) 7096–7100.
5. Redfield, R. R. et al.: A phase I evaluation of the safety and immunogenicity of vaccination with recombinant gp160 in patients with early human immunodeficiency virus infection. *New Engl. J. Med.* 324 (1991) 1677–1684.
6. Volberding, P. A. et al.: Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *New Engl. J. Med.* 322 (1990) 941–949.
7. De Wolf, F. et al.: Effect of Zidovudine on serum human immunodeficiency virus antigen levels in symptom-free subjects. *Lancet* (1988/1) 373–376.
8. Yarchoan, R. et al.: Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* (1986/1) 575–580.