

HOCHSCHULE FÜR ANGEWANDTE WISSENSCHAFTEN  
FAKULTÄT LIFE SCIENCES  
STUDIENGANG HEALTH SCIENCES

# Die Problematik der Adhärenz in der HIV-Therapie

---

Wie hilfreich sind die neuen Single-Tablet-  
Regimes (STR)?

**Vorgelegt von:**

Vorname: Tanja

Nachname: Paetsch

Matrikelnummer: 2109670

Betreuender Prüfer: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Haufs

Zweiter Prüfer: Prof. Dr. Jan van Lunzen

Tag der Abgabe: 26.02.2015

## Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CCR5-Rezeptor	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CXCR4-Rezeptor	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
DAGNÄ	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für niedergelassene Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACS	European Aids Clinical Society
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV/HI-Virus	Humanes Immundefizienz-Virus
MTR	Multi-Tablet-Regime
NNRT	Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PI	Protease-Inhibitor
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse-Transkriptase
STR	Single-Tablet-Regimes

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1 Adhärenz.....	7
1.2 Ziel und Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	8
<b>2 Grundlagen.....</b>	<b>9</b>
2.1 HI-Virus .....	9
2.1.1 Infektionsweg .....	9
2.2. Prognostische Marker.....	10
2.2.1 CD4-Zellzahl.....	10
2.2.2 Viruslast .....	11
<b>3 Antiretrovirale Therapie.....</b>	<b>11</b>
3.1. Substanzgruppen der antiretroviralen Therapie .....	12
3.1.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs).....	13
3.1.2 Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) .....	13
3.1.3 Protease-Inhibitoren (PI) .....	14
3.1.4 Entry-Inhibitoren .....	14
3.1.5 Integrase-Inhibitoren.....	15
3.2 Halbwertszeit und Wirkstoffspiegel.....	15
3.3 Resistenzbarrieren .....	16
3.4 Therapiebeginn .....	17
3.5 Resistenzen und Therapieversagen .....	18
3.6 Blips .....	19
<b>4 Die Problematik der Adhärenz in der HIV-Therapie.....</b>	<b>20</b>
4.1 Begriffsdefinition Adhärenz.....	20
Partielle Adhärenz.....	20
Non-Adhärenz: .....	20

4.2 Adhärenz im Rahmen einer HIV-Therapie .....	21
4.3 Einflussfaktoren der Adhärenz.....	23
4.3.1 Soziodemografische Merkmale .....	24
4.3.2 Arzt-Patienten-Beziehung.....	26
4.3.3 Psychische Gesundheit .....	27
4.3.4 Vergesslichkeit .....	27
4.3.5 Medikamentenbeschaffenheit.....	27
4.3.6 Komplexe Therapieregimes.....	28
4.4 Zwischenfazit zur Adhärenz.....	28
<b>5 Aktuell verfügbare Single-Tablet-Regimes (STR) .....</b>	<b>29</b>
5.1 Atripla® (2007) .....	30
<b>Klinische Studien zu Nebenwirkungen von Atripla® .....</b>	<b>30</b>
5.2 Eviplera® (2011) .....	30
<b>Klinische Studien zu den Nebenwirkungen von Eviplera®.....</b>	<b>31</b>
5.3 Stribild® (2013) .....	31
<b>Klinische Studien zu Nebenwirkungen von Stribild® .....</b>	<b>31</b>
5.4 Triumeq® (2014) .....	31
<b>Klinische Studien zu den Nebenwirkungen von Triumeq® .....</b>	<b>32</b>
5.5 Wirksamkeit der Single-Tablet-Regimes.....	32
<b>6 Langzeitnebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln .....</b>	<b>33</b>
<b>7 Erhöhte Adhärenz durch Single-Tablet-Regimes .....</b>	<b>35</b>
<b>8 Diskussion .....</b>	<b>41</b>
<b>9. Fazit .....</b>	<b>51</b>
<b>Quellenverzeichnis .....</b>	<b>53</b>

## **Abstract**

Dank der antiretroviralen Therapie haben HIV-Patienten heute eine nahezu gleiche Lebenserwartung wie Menschen ohne HIV-Infektion. Für eine erfolgreiche Therapie ist eine Adhärenz von mindestens 95 % erforderlich. Das bedeutet, 95% der HIV-Medikamente müssen regelmäßig nach Vorschrift eingenommen werden. Zahlreiche Studien konnten beweisen, dass eine niedrigere Adhärenz das Risiko eines Therapieversagens und das Übertragen resistenter Virenstämme auf die Bevölkerung fördert. Darüber hinaus wirkt sich eine unregelmäßige Einnahme der HIV-Medikamente negativ auf das Immunsystem aus, wodurch die Gefahr an AIDS zu erkranken erhöht wird. Die Erhebung der Adhärenz der HIV-Patienten gestaltet sich zwar durch ungenaue Messmethoden zum Teil schwierig. Eine Metaanalyse bisheriger Untersuchungen verzeichnet eine durchschnittliche Adhärenz von 70 %. Die Adhärenz lässt sich dabei nicht auf bestimmte Gruppen übertragen oder anhand bestimmter Merkmale vorhersagen. Vielmehr sind es multiple Faktoren, die unterschiedlich stark auf die Adhärenz einwirken. Einen signifikanten Störfaktor einer adäquaten Adhärenz stellt neben den Nebenwirkungen der Medikamente die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten dar. Mittlerweile ist die HIV-Therapie nicht nur verträglicher, sondern auch um einiges einfacher in der Einnahme geworden. Inzwischen gibt es HIV-Medikamente, die drei Wirkstoffe in einer Tablette enthalten und nur noch einmal täglich eingenommen werden müssen. Diese neuen Single-Tablet-Regimes haben ein hohes Sicherheitsprofil und weisen nur wenige Nebenwirkungen auf. Ziel der Wissenschaft ist es, neben der Eindämmung des Virus das Einnahmeverhalten der Patienten zu verbessern. Die Studien zur Erhöhung der Adhärenz durch Single-Tablet-Regimes verzeichneten unterschiedliche Ergebnisse. Gründe hierfür waren unter anderem unzuverlässige Messverfahren der Erhebung des Einnahmeverhaltens sowie studienaufbaubedingte Faktoren. Zwar konnten bereits erste Anstiege der Adhärenz durch Single-Tablet-Regimes festgestellt werden. Doch um weiterhin die vielfältigen Faktoren, die ebenfalls einen Einfluss auf die Adhärenz haben, zu ergründen, sind weitere Forschungen notwendig. Je mehr Faktoren erkannt werden, umso eher können problemorientierte Interventionsmaßnahmen für die Betroffenen entwickelt werden.

## **1 Einleitung**

Nach dem Epidemiologischen Bulletin 2014 des Robert Koch-Instituts lebten Ende 2013 schätzungsweise 80.000 Menschen in Deutschland mit einer HIV-Infektion (65.000 Männer, 15.000 Frauen und 200 Kinder). Im Jahre 2013 wurden insgesamt 3263 gesicherte HIV-Neuinfektionen übermittelt (Robert Koch-Institut, 2014, S. 431). Mitte der 1980er-Jahre gab es schätzungsweise 7000 HIV-Neuinfektionen in Deutschland. Bis Ende der 1990er-Jahre ist die Anzahl mit etwa 2000 Neuinfektionen deutlich gesunken. Erst seit dem Jahr 2000 ist wieder ein Anstieg an Neuinfektionen zu erkennen (Robert Koch-Institut, 2014, S. 430).

Durch deutlich verbesserte Therapiemöglichkeiten hat sich die einst tödlich verlaufende Infektionskrankheit zu einer chronischen Erkrankung entwickelt, die sich gut behandeln lässt. Inzwischen erkranken und sterben immer weniger HIV-Infizierte an AIDS, sodass allein deshalb die Anzahl der insgesamt in Deutschland lebenden HIV-Infizierten in den vergangenen Jahren gestiegen ist (Robert Koch-Institut, 2014, S. 213).

Seit 1996 werden in Europa und Nordamerika zur Behandlung von HIV sogenannte antiretrovirale Kombinationstherapien eingesetzt (Wolf, 1999, S. 4). Hierbei handelt es sich um eine Zusammenstellung verschiedener Wirkstoffe aus unterschiedlichen Substanzgruppen. Diese greifen in den Vermehrungszyklus der HI-Viren ein und verhindern auf unterschiedliche Weise die Ausbreitung des HI-Virus. Die Inzidenz- und Mortalitätsrate ist seit der Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapien deutlich zurückgegangen (Wolf et al., 1999, S. 4). Wolf berichtet von einer Senkung der Mortalität um 30 % im Vergleich zum Vorjahr, dabei bezieht er sich auf die Jahre von 1995 zu 1996 (Wolf et al., 1999, S. 5). Dank dieser Entwicklung konnte die Mortalitätsrate von damals bis heute sogar um 90 % gesenkt werden. Durch die hohe therapeutische Wirksamkeit der eingesetzten Medikamente ist darüber hinaus in vielen Ländern in Europa oder den USA bei 90 % der Patienten das Virus im Blutplasma nicht mehr nachweisbar (Autran et al., 2014, S. 8). Diese Länder stehen nicht repräsentativ für die weltweiten Therapiemöglichkeiten des HI-Virus, allerdings wird deutlich, dass die Eindämmung des HI-Virus möglich ist, wenn die notwendigen Mittel aufgebracht werden. Ein Vergleich der einzelnen Länder und Kontinente würde jedoch den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen.

Deutschlandweit nehmen ungefähr 54.000 HIV-Infizierte eine Behandlung mit einer antiretroviralen Therapie in Anspruch. Dementgegen stehen etwa 12.000 HIV-Infizierte, die bis Ende 2013 keine antiretrovirale Therapie erhielten (Robert Koch-Institut, 2014,

S. 431). Die geschätzte Anzahl Infizierter mit noch ausstehender Diagnose lag Ende 2013 bei 14.000 Personen (Robert Koch-Institut, 2014, S. 434). Für ein symptomfreies Leben eines HIV-Patienten sind ein rechtzeitiger Therapiebeginn und eine optimal eingestellte Therapie elementar. Nur dann lässt sich eine Lebensdauer und Lebensqualität, ähnlich dem eines Nichtinfizierten erreichen. Das primäre Therapieziel ist, das Virus möglichst vollständig in seiner Vermehrung zu hemmen.

## **1.1 Adhärenz**

Um eine dauerhafte Virusunterdrückung zu erzielen, ist eine regelmäßige und ununterbrochene Einnahme der Medikamente unabdingbar. Eine unregelmäßige Einnahme der antiretroviralen Wirkstoffe erhöht nicht nur das Risiko des Therapieversagens und die Gefahr der Krankheitsprogressionen, sondern auch die Wahrscheinlichkeit der Übertragung resistenter Virusstämme.

Das Einnahmeverhalten stellt damit ein wichtiges Forschungsfeld in der Gesundheitswissenschaft dar. Die Auswirkungen der unregelmäßigen Einnahme beeinflussen nicht nur die Lebensqualität des Betroffenen, sondern gefährden durch eine mögliche Übertragung resistenter Virusstämme auch die Gesundheit Dritter.

Studien konnten nachweisen, dass bei einer Adhärenz von 95 % die Wirksamkeit der Tabletten konstant gehalten werden konnte (Paterson, 2000). Das heißt, die Patienten müssen mindestens 95 % ihrer Medikamente regelmäßig nach Einnahmевorschriften einnehmen. Dieser hohe Befolgungsgrad war Anfang der 1990er-Jahre, als die ersten Kombinationstherapien entwickelt wurden, aufgrund komplexer Therapieregimes, schwer zu erreichen. Die einzunehmenden Kombinationen von Wirkstoffen bestanden zum Teil aus mehr als zehn Tabletten, die mitunter mehrmals täglich eingenommen werden mussten. Hinzu kamen zum Teil schwere Nebenwirkungen, die ebenfalls die Einnahmetreue beeinflussten (Wolf et al., 1999, S. 104). Die mangelhafte Einnahme der Medikamente behinderte die Eindämmung des Virus und stellte die Wissenschaft vor eine Herausforderung. Durch eingehende Forschungen und neue Erkenntnisse der Virologie sind die HIV-Therapien um einiges verträglicher und einfacher geworden. Das heißt, der Patient muss weniger Zeiten, Regelungen und Strukturen bei der Einnahme beachten und die Nebenwirkungen hindern ihn immer weniger an der Einnahme. Trotzdem stellt die Adhärenz nach wie vor ein massives Problem in der HIV-Therapie dar, denn die notwendige Adhärenz von mindestens 95 % wird noch von zu wenigen Patienten erreicht (Machtinger & Bangsberg, 2005; Golin et al., 2002).

Die Weiterentwicklung der antiretroviralen Therapie setzt sich demnach nicht nur in im Bereich der Wirksamkeit fort, sondern fokussiert auch die Therapievereinfachung. Der Einsatz innovativer sogenannter Single-Tablet-Regimes führte zu beachtlichen

Fortschritten in der HIV-Therapie. Sie sind das Ergebnis gezielter Forschungs- und Entwicklungsarbeiten. Die Single-Tablet-Regimes beinhalten drei bis vier antiretrovirale Wirkstoffe, die zu einer Hemmung der Vermehrung des HI-Virus führen. Bereits mit nur einer Tablette täglich, ist folglich eine komplette HIV-Therapie gewährleistet (Walmsley et al., 2013). Behandelnde Ärzte erhoffen sich nun durch diese Therapievereinfachung ein verbessertes Adhärenzverhalten der Patienten.

## **1.2 Ziel und Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wird der Frage nachgegangen, welche Einflüsse in der HIV-Therapie zu einer unzureichenden Adhärenz führen. Um sich dieser Frage zu nähern, erfolgen zunächst eine Skizzierung des HI-Virus und eine Erläuterung der wichtigsten prognostischen Marker in Kapitel 2. Dies ist notwendig für das Verständnis der HIV-Infektion selbst und der Wirkungsweise der antiretroviralen Therapie, die in Kapitel 3 beschrieben wird. In Kapitel 4 folgt nach einer Begriffsdefinition der Adhärenz die Erläuterung der Problematik der Adhärenz in der HIV-Therapie. Anschließend wird die aktuelle Situation in der HIV-Therapie auf der Grundlage einer Literaturanalyse dargestellt.

Des Weiteren geht diese Arbeit der Frage nach, inwieweit die Single-Tablet-Regimes die Adhärenz der HIV-Patienten verbessern. Dazu wird in Kapitel 5 zunächst eine detaillierte, nach Einführungsjahr geordnete Beschreibung dieser Präparate gegeben. Anschließend erläutert Kapitel 6 die Langzeitwirkungen und Wechselwirkungen der Einzelsubstanzen. Diese sind mit denen der Single-Tablet-Regimes zu vergleichen und im späteren Therapieverlauf hinsichtlich der Adhärenz zu berücksichtigen. In Kapitel 7 werden die Ergebnisse bezüglich der Untersuchungsfrage, ob Single-Tablet-Regimes die Adhärenz verbessern können, dargestellt. Sie basieren auf eine Analyse aktueller Studien und veröffentlichter Publikationen zur Erhöhung der Adhärenz mit Single-Tablet-Regimes. Anschließend erfolgt eine kritische Auseinandersetzung mit dem erarbeiteten Themenkomplex in der Diskussion.

Ausschließlich aus Gründen der Übersichtlichkeit wird bei der Aufführung der Personengruppen nur die männliche Form verwendet, die weibliche Form ist selbstverständlich immer mit eingeschlossen.

## 2 Grundlagen

In diesem Kapitel werden zunächst die wichtigsten Grundlagen, die in das Thema HIV einführen und gleichzeitig für ein Verständnis der Wirkungsweisen der antiretroviralen Therapie von Bedeutung sind, beschrieben.

Vorweg ist darauf hinzuweisen, dass Wissenschaftler zwei Typen des HI-Virus unterscheiden, HIV1 und HIV2. Beide Virenstämme sind in ihrer virologischen Beschaffenheit identisch und werden über denselben Infektionsweg übertragen. Besonders in Europa und in den westlichen Industrienationen handelt es sich in der Regel um das HI-1 Virus. HIV-2 hingegen kommt überwiegend in Westafrika vor (Clavel et al., 1986). Die vorliegende Arbeit bezieht sich ausschließlich auf den HIV-1 Typus .

### 2.1 HI-Virus

Das erstmalig im Jahre 1981 entdeckte Humane Immundefizienz-Virus, bekannt auch als HIV oder HI-Virus, wird als das am besten erforschte Virus überhaupt bezeichnet (Horn, 2012, S. 319). Die schnelle Verbreitung stellte eine Gefahr für die Gesundheit zahlreicher Menschen dar. Dadurch, dass besonders im Anfangsstadium, keine offensichtlichen Symptome auftreten, ist das Virus extrem gefährlich und führt ohne Behandlung zu einer tödlichen Krankheit. Das HI-Virus ist der Erreger der erworbenen Immunschwächekrankheit AIDS (engl. *acquired immunodeficiency syndrome*) (Horn, 2012, S. 319).

Das HI-Virus gehört zu der Gruppe der Retroviren. Diese Viren schreiben ihr RNA-Genom mithilfe des Enzyms Reverse Transkriptase in DNA um. In der Virologie und Biologie galt es bis zur Entdeckung des Enzyms als Dogma, dass der Informationsfluss von der DNA über die RNA zum Protein verläuft. Der Zusatz „Retro“ betont die Umkehr dieses fundamentalen biologischen Vorgangs (Doerr, 2010, S. 20). Darüber hinaus gehört das HI-Virus zu den Lentriviren. Die meisten Retroviren können nur sich teilende Zellen ohne Zellmembran infizieren. Lentriviren sind in der Lage auch ruhende Zellen zu infizieren (Doerr, 2010, S. 21).<sup>1</sup>

#### 2.1.1 Infektionsweg

Bei einer Infektion der Zelle mit HIV, über die Blutbahn oder die Schleimhäute, bindet das HI-Virus über das Glykoprotein gp120 an den CD4-Oberflächenrezeptor an, der sich auf den T-Helferzellen befindet (Horn, 2012, S. 320). Neben dem CD4-Oberflächenrezeptor

---

<sup>1</sup> Zur Struktur des HI-Virus vgl. Horn, F (2012). Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für Medizinstudenten

benötigt das Virus Korezeptoren, um in die Zielzelle eintreten zu können. Die zwei relevantesten Korezeptoren sind *CCR5* und *CXR4*. Ferner verschmilzt die Virushülle mit der Zellmembran und das Kapsid wird in das Zytoplasma, die Grundsubstanz der Zelle, freigesetzt. Es kommt zur Fusion von Virus und Zelle (Kichhoff, 2010, S. 317). Hier beginnt die Reverse Transkription. Das bedeutet, die Reverse Transkriptase synthetisiert zunächst einen DNA-RNA-Hybrid. Darauf folgt, durch die Aktivität des Enzyms und die schrittweise Synthese des zweiten DNA-Strangs, ein Abbau des RNA-Stranges (Doerr, 2010, S. 20). Mit der Unterstützung der Integrase wird die daraus entstandene dsDNA (doppelsträngige DNA) in das Chromosom der Wirtszelle integriert. Diese DNA-Kopie wird als Provirus bezeichnet (Doerr, 2010, S. 21).

## **2.2. Prognostische Marker**

Die wichtigsten prognostischen Marker zur Beurteilung des Verlaufes einer HIV-Infektion sowie der Indikation einer HIV-Therapie sind die CD4-Zellzahl und die Viruslast. Diese beiden Parameter werden im Folgenden erläutert.

### **2.2.1 CD4-Zellzahl**

Charakteristisch für das HI-Virus ist, dass nur ganz bestimmte Zellen des Immunsystems angegriffen werden. Befallen werden die sogenannten CD4-Zellen, manchmal auch als T-Helferzellen bezeichnet. Hierbei handelt es sich um eine Untergruppe der T-Lymphozyten (Wolf et al., 1999, S. 15). Die CD4-Zellen spielen eine wichtige Rolle im menschlichen Immunsystem, indem sie Erreger zerstören und über diesen Weg Infektionen bekämpfen. Ihre Funktion liegt in der sogenannten antigenspezifischen Immunantwort sowie der Stimulation der Antikörperproduktion der Lymphozyten (Salzberger et al., 2011, S. 18). Zwar kommt es nach einer akuten HIV-Infektion zunächst zu einem deutlichen Abfall der CD4-Zellzahl, diese steigt jedoch nach einigen Monaten wieder in Richtung der Normwerte. Der Ausgangswert der CD4-Zellzahl vor der Infektion wird in der Regel jedoch selten wieder erreicht. Die Normwerte vor der Erkrankung variieren je nach untersuchendem Labor, liegen aber in der Regel zwischen 500 CD4-Zellen/ $\mu$ l und 1400 CD4-Zellen/ $\mu$ l (Deutsche Aids Gesellschaft, 2010, S. 8). Ohne eine antiretrovirale Therapie der Infektion wird die CD4-Zellzahl allerdings im Laufe der Erkrankung erneut deutlich sinken (Rockstroh, 2014, S. 9). Fallen die Werte unter 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l, steigt damit das Risiko für AIDS-Erkrankungen erheblich an. Schwere AIDS-Erkrankungen treten meist erst unterhalb von 100 CD4-Zellen/ $\mu$ l auf. Oberhalb von 400–500 CD4-Zellen/ $\mu$ l sind schwere AIDS-Erkrankungen eher selten (Rockstroh, 2014, S. 9 f.). Die CD4-Zellen sind deshalb neben der Viruslast ein sehr wichtiger und aussagekräftiger Indikator für den Status des Immunsystems. Die CD4-Zellzahl gibt an, wie stark das

Immunsystem des Patienten ausgeprägt und wie weit die HIV-Erkrankung bereits fortgeschritten ist (Streeck & Altfeld, 2014, S. 57).

### **2.2.2 Viruslast**

Wie bereits kurz erwähnt, stellt neben der CD4-Zellzahl die Viruslast den zweiten wichtigen Indikator einer HIV-Infektion dar. Sie dient als weiterer Indikator für einen Therapiebeginn sowie zur Beobachtung des Therapieerfolges. Die Viruslast ist eine Messgröße, die die Viruskonzentration im Blutplasma angibt (Hoffman & Noah, 2014, S. 260). Die Viruslast und die CD4-Zellzahl stehen in einem engen Verhältnis zueinander. Je höher die Viruslast, desto stärker erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines raschen Abfalls der CD4-Zellzahl und damit die Gefahr der Zunahme von HIV-spezifischen Erkrankungen. Hierzu gehören opportunistische Infektionen wie beispielsweise chronische Lungenentzündungen oder Tumorerkrankungen. Damit ist eine wichtige Zielsetzung in der HIV-Therapie, die Virusreplikation und das Ausmaß der Immunsuppression so lange wie möglich gering zu halten und nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Lebensdauer der Betroffenen zu erhöhen (Salzberger et al., 2010, S. 18).

Bei der Viruslastbestimmung wird die Menge der Viren im Blut anhand der HIV-1 RNA gemessen. Die Viruskonzentration wird in Kopien pro Milliliter im Blut angegeben. Es gelten dabei einige grobe Richtwerte. Eine HIV-Viruslast von <10.000 Kopien/ml gilt zum Beispiel als niedrig und wird weniger mit einer Progression an Erkrankungen assoziiert. Eine Viruslast von >100.000 Kopien/ml hingegen wird als hoch angesehen und gilt als Anzeichen für die Vermehrung des HI-Virus und das Voranschreiten der Erkrankung (Hoffmann & Noah, 2014, S. 260 f.).

## **3 Antiretrovirale Therapie**

In diesem Kapitel werden zunächst die wesentlichen Fortschritte der HIV-Therapie skizziert. Hierfür werden jene Entwicklungen herausgefiltert, die am häufigsten in der Literatur erwähnt werden und am deutlichsten die Ergebnisse jahrelanger Forschungs- und Entwicklungsarbeiten aufzeigen. Die daran anschließenden Abschnitte beschreiben die Substanzgruppen der antiretroviralen Therapie mit ihren spezifischen Wirkmechanismen. Ferner wird erläutert, welche Faktoren für eine Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind. Antiretrovirale Medikamente können mit der Zeit ihre Wirkung verlieren und es kann zu einem Therapieversagen kommen. Was unter diesem Begriff zu verstehen ist und welche Folgen das für Patienten haben kann, wird abschließend

beschrieben und gleichzeitig der Zusammenhang zu der in Kapitel 4 behandelten Problematik der Adhärenz verdeutlicht.

Eines der ersten HIV-Medikamente kam 1987 auf den Markt. Azidothymidin (AZT, Zidovudin, Retrovir®) ist ein Nukleosidanalogen zur Hemmung der Reversen Transkriptase. Anfänglich wurde es noch als Monotherapie, das heißt als alleiniges Medikament mit einem Wirkstoff verschrieben. Forschungen ergaben allerdings zeitnah, dass dieses Medikament nicht die erhoffte Wirkung erzielte. Es bestätigte sich die Vermutung, dass zwei Nukleosidanaloga effektiver sind als eins. Zehn Jahre lang galt dies zunächst als einziges wirksames Medikament in der HIV-Behandlung, was sich anhand klinischer Parameter wie der Überlebenszeit oder dem Anstieg der CD4-Zellzahl und dem Rückgang der Viruslast im Blutplasma zeigte. Problematisch war eine rasche Resistenzentwicklung auf das Medikament, die sich bereits nach kurzer Einnahmezeit bemerkbar machte (Wolf et al.; 1999, S. 14).

Nach weiteren Forschungen wurden 1995 dann die ersten Protease-Inhibitoren (Ritonavir, Saquinavir, Indinavir) zugelassen, die die Behandlung der HIV-Infektion letztlich reformierten (Salzberger et al.; 2010, S. 52) (mehr über Protease-Inhibitoren in Kapitel 3.1.3).

Der größte und wohl bedeutungsvollste Fortschritt in der Geschichte von HIV und AIDS ist die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART; engl. highly active antiretroviral therapy) in den 1990er-Jahren. Die HAART bezeichnet eine Kombinationstherapie, die aus mindestens drei verschiedenen antiretroviralen Medikamenten besteht. Es handelt sich um zwei Nukleosidanaloga und einen Protease-Inhibitor (Salzberger et al., 2011, S. 71 ff.). Damals war diese Kombination auch unter dem Begriff AIDS-Cocktail bekannt. Die hochaktive antiretrovirale Therapie wird heute oft nur noch durch den Begriff antiretrovirale Therapie (ART) beschrieben (Salzberger et al., 2011, S. 71 ff.).

### **3.1. Substanzgruppen der antiretroviralen Therapie**

Die medizinische Forschung hat in den vergangenen Jahren eine Reihe von hochwirksamen Medikamenten gegen das Virus entwickelt.<sup>2</sup> Derzeit sind circa 32 antiretrovirale Therapien aus fünf verschiedenen Substanzgruppen in Form von Einzel- und Kombinationspräparaten zur Behandlung von HIV-Infektionen zugelassen (Hoffmann,

---

<sup>2</sup> Eine aktuelle Liste der antiretroviralen Medikamente für das Jahr 2014 befindet sich im Anhang.

2014, S. 68).<sup>3</sup> Um die Wirksamkeit der Medikamente zu erhöhen, werden sie in verschiedenen Kombinationen eingesetzt. Durch die Wirkstoffkombinationen soll unter anderem die Resistenzentwicklung verhindert werden. Da die Viren, wie in Kapitel 2 beschrieben, nach einem ganz bestimmten Ablauf und mithilfe von Enzymen auf die Immunzellen einwirken, gibt es verschiedene therapeutische Ansätze für Arzneimittel, um diesen Vorgang zu blockieren. Folglich lassen sich verschiedene Substanzgruppen unterscheiden, die jeweils die Funktion eines der drei wichtigen Enzyme des HI-Virus blockieren (Hoffmann, 2014, S. 69 ff.).

### **3.1.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)**

Der Wirkmechanismus der Gruppe der Transkriptase-Inhibitoren ist als die Hemmung der Reversen Transkriptase definiert. Dazu wird die Übersetzung der genetischen Information des Virus von der viruseigenen RNA in DNA gehemmt (Hoffmann, 2014, S. 71). Als sogenannte falsche, aber funktionsfähige Bausteine, rivalisieren sie mit körpereigenen Nukleosiden, von denen sie sich nur geringfügig unterscheiden. Daher kann die Reverse Transkriptase nicht unterscheiden, ob sie das körpereigene Nukleosid oder ein Nukleosidanalogen und damit einen „falschen Baustein“ in einen neuen DNA-Strang einbaut. Es können somit keine beständigen Phosphodiesterbrücken zur Stabilisierung der Doppelstränge aufgebaut werden, sodass es zum Abbruch des sich neu bildenden DNA-Stranges kommt (Hoffmann, 2014, S. 71). NRTIs sind sogenannte Pro-drugs, die unverändert in die Zelle aufgenommen und erst durch eine intrazelluläre Phosphorylierung wirksam werden (Oette, 2003, S. 29 f.).

### **3.1.2 Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)**

Des Weiteren gibt es die Gruppe der Nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs). Diese blockieren den Vorgang der Reversen Transkriptase unmittelbar. Sie binden direkt an einer Stelle der Reversen Transkriptase, die dicht an der Substratbindungsstelle für Nukleoside liegt. Dadurch ändert sich die Zusammensetzung derart, dass die katalytische Funktion einer aktiven Bindungsstelle blockiert wird. Durch diese Blockierung kann die Bindungsstelle nur noch wenig Nukleoside binden. Dadurch wird die Polymerisation effektiv verlangsamt und die Virusreplikation schließlich gehemmt (Kirchhoff, 2010, S. 331).

---

<sup>3</sup> Nach den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ist nur eine begrenzte Anzahl an Kombinationen wirklich empfehlenswert (vgl. DAIG, 2014, S. 11 ff.).

### **3.1.3 Protease-Inhibitoren (PI)**

Wie erläutert, spaltet die HIV-Protease die viralen neu synthetisierten Polyproteine in ihre Untereinheiten, wodurch neue Viruspartikel entstehen. Proteasehemmer führen zu einer Konformationsänderung des Moleküls, indem sie an das aktive Zentrum der Protease binden (Salzberger et. al.; 2010, S. 52). Vereinfacht gesagt besetzen Protease-Inhibitoren die Bindungsstelle für die HIV-Protease am Polyprotein und verhindern damit deren Wirkung. Wird die Funktion der HIV-Protease von Inhibitoren unterdrückt, so kann das Polyprotein nicht oder nur an den falschen Stellen gespalten werden. Folglich ist der Replikationszyklus unterbrochen und die proteolytische Aufspaltung bleibt aus, sodass nichtinfektiöse Viruspartikel entstehen (Oette, 2003, S. 31f). Einige Protease-Inhibitoren benötigen aufgrund ihrer raschen Metabolisierung über das Cytochrom P-450 System der Leber einen Wirkverstärker, einen sogenannten Booster. Die Besonderheit dieser Booster, beispielsweise Ritonavir und Cobicistat, ist die ausgeprägte Hemmung des CYP3A4-Isoenzym, eine Untereinheit des Cytochrom P-450 Systems. Durch die Hemmung dieses Enzymsystems wird der normalerweise rasante Abbau der Wirkstoffe verlangsamt. Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter, darunter Medikamentenspiegel und Halbwertszeit, können somit gesteigert werden (siehe Kapitel 3.2) (Bogner, 2006, S. 20). Diese Interaktion zwischen den Boostern und anderen PIs erlauben eine Reduzierung der Tablettenanzahl sowie der Dosierungsintervalle (Esser, 2012, S. 17). Angemerkt werden muss, dass es beim Einsatz von PIs zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommen kann (siehe Kapitel 6).

### **3.1.4 Entry-Inhibitoren**

HIV kann über drei verschiedene Wege in CD4-Zellen eintreten, die mit Hilfe von Medikamenten jeweils verhindert werden können.

Zunächst kann die Bindung an den CD4-Rezeptor von HIV über das Glykoprotein gp120 durch sogenannte Attachment-Inhibitoren verhindert werden. Zweitens kann die Bindung an die Korezeptoren durch Korezeptorantagonisten unterbunden werden. Korezeptorantagonisten lassen sich je nach Korezeptor nochmals in CCR5- und CXCR4-Antagonisten unterscheiden. Beide Korezeptoren, CCR5 und CXCR4, werden vom HI-Virus für den Eintritt in die Zielzelle benötigt. Zuletzt kann die Verschmelzung von Virus und Zellmembran durch Fusionsinhibitoren blockiert werden. Dazu verbinden sich die

Fusionsinhibitoren mit dem Glykoprotein gp41 der Oberfläche des HI-Virus (Kirchhoff, 2010, S. 331).<sup>4</sup>

### **3.1.5 Integrase-Inhibitoren**

Das Enzym Integrase hat mit der Integration viraler DNA in die Wirts-DNA im Zellkern eine essenzielle Aufgabe im HIV-Replikationszyklus. Durch diesen Vorgang können infizierte Zellen mehrfache Kopien der viralen RNA herstellen, aus der erneut Viren gebildet werden. Für die Vermehrung von HIV ist die Integrase also unentbehrlich. Ziel der Integrase-Inhibitoren ist also die Hemmung des Einbaus der viralen DNA. Dadurch wird die Vermehrung der Viren unterbrochen und die Ausbreitung der HIV-Infektion gestoppt (Salzberger et al., 2011, S. 65f).<sup>5</sup>

## **3.2 Halbwertszeit und Wirkstoffspiegel**

Einer der klinisch wichtigsten pharmakokinetischen Parameter für die Wirksamkeit eines Arzneimittels ist die Halbwertszeit. Sie beschreibt die Zeit, in der die Konzentration eines Arzneimittels im Zytoplasma auf die Hälfte des Ausgangswertes abgesunken ist. Die Halbwertszeit ist entscheidend für die Beurteilung der Wirkungsdauer eines Medikamentes. Sie bildet die Grundlage für die Berechnung des Dosierungsintervalls bei wiederholter Verabreichung. Anhand geeigneter Modelle lässt sich die Halbwertszeit nach der Einnahme eines Medikamentes über die Plasmakonzentration berechnen (Graefe et al., 2011, S. 45). Unabhängig von den Dosierungsintervallen kann es bei antiretroviralen Medikamenten individuell zu unterschiedlichen Wirkstoffspiegeln kommen. Besonders auffällig bei der HIV-Therapie zeigt sich die individuelle Halbwertszeit auf bestimmte Wirkstoffe (Langmann, 2008). Bei einigen Patienten führt eine verzögerte Einnahme nicht gleich zu schwerwiegenden Folgen, andere wiederum müssen sich exakt an die Dosierungsvorschriften halten. Lassen diese Patienten dennoch Einnahmen aus, kann es eher zu Resistenzen und damit zu einem Therapieversagen kommen. In verschiedenen Leitlinien wird daher zu einer Kontrolle des individuellen Wirkstoffspiegels mithilfe eines therapeutischen Drug Monitoring geraten. Hierbei wird bestimmt, ob zu jedem

---

<sup>4</sup> Die Wirkstoffe Attachment-Inhibitoren, Korezeptorantagonisten (CCR5- und CXCR4-Antagonisten) und Fusionsinhibitoren wurden vereinfacht in einem Begriff zusammengefasst und werden heute Entry-Inhibitoren genannt (Kirchhoff, 2010, S. 331). Entry-Inhibitoren wirken im Gegensatz zu den NRTIs, NNRTIs und PIs nicht intrazellulär, sondern setzen schon zu einem früheren Zeitpunkt im Replikationszyklus des HI-Virus an (Hoffmann, 2014, S. 110).

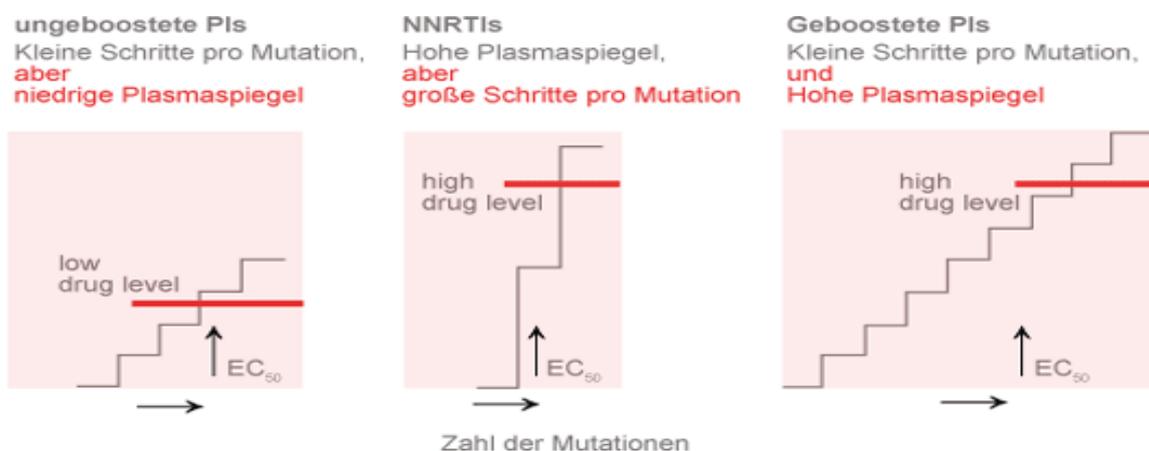
<sup>5</sup> Die virale DNA wird über mindestens vier Mechanismen in das Virusgenom integriert. Ähnlich wie bei den Entry-Inhibitoren könnte der Replikationsprozess zukünftig durch verschiedene Arten von Integrase-Inhibitoren gehemmt werden. Die bislang am weitesten entwickelte Behandlungsform ist der Strangtransfer-Inhibitor. Dieser Inhibitor verhindert die Bindung der Integrase an die Wirts-DNA. Derzeit zugelassene Strangtransfer-Inhibitoren sind Raltegravir, Dolutegravir und Elvitegravir (Hoffmann, 2014, S. 102 f.).

Dosierungsintervall eine ausreichende Wirkstoffkonzentration im Blutplasma des Patienten enthalten ist (Kruse, 2007, S. 3).

Um die Halbwertszeit und die Anzahl der benötigten Mutationen zur Resistenzbildung zu erhöhen und zusätzlich einen höheren Medikamentenspiegel zu erreichen, werden antiretrovirale Kombinationstherapien häufig, wie in Kapitel 3.1.3 erwähnt, mit einem zusätzlichen PI wie Ritonavir oder Cobicistat geboostert (Salzberger et al., 2011, S. 52 f.).

### 3.3 Resistenzbarrieren

Ebenso entscheidend wie die Wirkstoffkonzentration für die Bildung von Resistenzen gegen bestimmte Substanzen, sind sogenannte Resistenzbarrieren. Diese beschreiben die Anzahl an Mutationen, die notwendig sind, um eine Resistenz gegenüber einem Wirkstoff zu entwickeln. Sie sind demzufolge ein Schwellenmaß, das das Virus überwinden muss, um sich der Wirkung des Wirkstoffes zu entziehen. Die Höhe der Resistenzbarriere variiert zwischen den Substanzklassen (siehe Abb.1). NRTIs, beispielsweise Emtricitabin oder Lamivudin, haben eine eher niedrigere Resistenzbarriere und sind als einzelne Nucleosidsubstitution eher unwirksam (Nathan et al., 2013, S. 112). Gleiches gilt für NNRTIs. Hier reicht mitunter bereits eine Mutation aus, um eine Resistenz gegenüber der gesamten Substanzklasse zu entwickeln. Dafür weisen sie in der Regel eine längere Halbwertszeit auf. Protease-Inhibitoren haben zwar eine höhere Resistenzbarriere dafür aber eine kürzere Halbwertszeit als NNRTIs und darüber hinaus einen niedrigen Wirkspiegel (Langmann, 2008).



**Abb. 1.:** Diese Abbildung zeigt die Resistenzbarrieren und Plasmaspiegel bei geboosterten sowie ungeboosterten Protease-Inhibitoren und NNRTIs. Geboosterte PIs weisen den höchsten Plasmaspiegel auf und die höchste Resistenzbarriere (Langmann, 2008).

### 3.4 Therapiebeginn

Die wichtigsten Indikatoren für einen Therapiebeginn sind, wie oben aufgeführt, die CD4-Zellzahl und die Viruslast. Hinzu kommt das individuelle klinische Bild des Patienten. Das heißt, je niedriger die CD4-Zellzahl, je höher die Viruslast und je schwerwiegender das Beschwerdebild des Patienten, desto größer die Wahrscheinlichkeit AIDS-Symptome zu entwickeln. An dieser Stelle ist eine antiretrovirale Therapie empfehlenswert. Der Wahrscheinlichkeit im Laufe der HIV-Infektion an AIDS zu erkranken stehen das Risiko der schwerwiegenden Langzeitnebenwirkungen (siehe Kapitel 6) sowie das Risiko viraler Resistenzen gegenüber, die bei der Entscheidung über den Beginn der Therapie aufgerechnet und berücksichtigt werden müssen (Hoffmann, 2014, S. 174). Die „hit hard and early“ These der 1990er-Jahre, in der davon ausgegangen wurde, dass eine frühzeitige und aggressive Therapie den Virus vollständig bekämpfen könne, wird heute kaum noch vertreten und scheint nach neueren Erkenntnissen bislang auch nicht möglich (Wolf et al., 1999, S. 1 f.). Die Auswahl der geeigneten Therapie sowie des richtigen Zeitpunktes des Therapiebeginns erfordert somit ein hohes Maß an Expertise und Erfahrungen im Umgang mit HIV-infizierten Patienten.

In verschiedenen Leitlinien von AIDS-Experten sind Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion zusammengefasst. In der neuesten Version der Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie von 2014 der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und der europäischen Therapieleitlinien von 2011 wird in den folgenden drei Fällen empfohlen mit einer antiretroviralen Therapie zu beginnen.

1. Bei Auftreten von AIDS-Symptomen, wie Lymphknotenschwellungen oder Fieber (Salzberger et al., 2010, S. 33) sowie bei Vorliegen der Immunschwächekrankheit AIDS
2. Bei einem Abfall der CD4-Zellen unter die kritische Grenze von 350 Zellen/ $\mu$ l
3. Wenn die CD4-Helferzellen unter 500 Zellen/ $\mu$ l sinken und gleichzeitig andere Indikatoren vorliegen, wie Hepatitiskoinfektion, rasches Absinken der CD4-Zellzahl oder ein erhöhtes Lebensalter (DAIG, 2014, S. 6 f.).

### 3.5 Resistenzen und Therapieversagen

Von einem Therapieerfolg wird gesprochen, wenn die Viruslast mithilfe der antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze von <50 HIV-1 RNA-Kopien/ml liegt (Doerr, 2010, S. 163).<sup>6</sup> Sollte die Viruslast des Patienten innerhalb von drei bis vier Monaten, spätestens aber nach sechs Monaten nach Therapiebeginn nicht unter der Nachweisgrenze liegen, wird empfohlen, nach der Ursache für das schlechte Therapieansprechen zu forschen. Hier kann zum Beispiel eine Resistenz gegen einen oder mehrere Wirkstoffe der antiretroviralen Therapie vorliegen (DAIG, 2104, S. 19).<sup>7</sup> Eine mögliche Ursache für Resistenzmutationen bei der Anwendung einer ART kann sein, dass nicht genügend Wirkstoff im Blutplasma vorhanden ist, sodass die Medikamente nicht mehr ausreichend wirken können. Das heißt, die Resistenzmutationen werden trotz der ART selektiert (Wolf & Braun, 2009, S. 256 ff.). Die Wirkstoffe der antiretroviralen Therapie können das Virus nicht mehr ausreichend unterdrücken und es kann sich wieder vermehren. Die Entstehung und die Selektion resistenter Virusvarianten sind nach wie vor ein großes Problem der Langzeittherapie von HIV-Patienten. Sie können zum einen die Ursache und zum anderen die Folge für ein Therapieversagen sein. Resistenzen gegen mehrere Medikamentenklassen gleichzeitig, sogenannte Kreuzresistenzen, schränken die Therapieoptionen erheblich ein (Hoffmann, 2014, S. 227).

Laut der deutschen AIDS-Gesellschaft weisen 10–12 % der Patienten, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben, somit therapienaiv sind, resistente HIV-Varianten auf. Daher können bestimmte Medikamente bei einigen Patienten von vornherein keine effektive Virussuppression erreichen (Oette et al., 2003, S. 70 f.). Experten raten daher vor Therapiebeginn zu einem genotypischen Resistenztest (DAIG, 2014, S. 10 f.).<sup>8</sup>

Die Zeitpunkte des Auftretens von Resistenzen gegen einen oder mehrere Wirkstoffe während einer Therapie können ganz unterschiedlich sein. Die Wahrscheinlichkeit für ihr Auftreten nimmt aber in der Regel mit der Dauer der Therapie zu. Bei Monotherapien treten oftmals schon nach einigen Wochen erste Resistenzmutationen auf. Bei Zweierkombinationen sind sie bereits nach sechs Monaten aufzufinden (Kirchhoff, 2003, S. 326). Die Suppression der Virusreplikation ist unter einer antiretroviralen

---

<sup>6</sup> Es gibt unterschiedliche Testverfahren, die je nach Herstellungsfirma unterschiedliche Nachweisgrenzen haben. Sie variieren zwischen 50-HIV-1 RNA-Kopien/ml und 20 HIV-1 RNA-Kopien/ml (Deutsche Aids Hilfe, 2010, S. 10).

<sup>7</sup> Täglich produziert das HI-Virus etwa 10 Milliarden neuer Viruskopien. Im Replikationsprozess kann es zu Fehlern kommen, zum Beispiel zu einer Veränderung der viralen Struktur durch außergewöhnliche Proteinsequenzen. Die Kopien entsprechen folglich nicht immer hundertprozentig dem ursprünglichen Virus. Durch die Mutationen entstehen ständig neue Virusvarianten (Deutsche AIDS-Hilfe, 2000, S. 15)

<sup>8</sup> Bei einem genotypischen Resistenztest werden die Gensequenzen der HI-Viren bestimmt und nach bekannten Resistenzmutationen gesucht (Wolf, 1999, S. 75 f.).

Kombinationstherapie am stärksten, da sich nur die Viren weiterhin bilden können, die gegen alle drei Medikamente Resistenzen aufweisen (Oette et al., 2003, S. 34). Bei therapienaiven Patienten kann eine antiretrovirale Kombinationstherapie teilweise sogar über zehn Jahre ohne Auftreten von Resistenzen wirken. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass die Medikamente vom Patienten in der richtigen Dosierung, dauerhaft und regelmäßig eingenommen werden (Kirchhoff, 2003, S. 326). Dieses adhärenzte Verhalten wird im folgenden Kapitel eingehend und genauer betrachtet.

Kommt es unter einer ART doch zu einem Anstieg der Viruslast, kann die direkte Messung der Medikamentenempfindlichkeit mithilfe eines phänotypischen Resistenztests durchgeführt werden.<sup>9</sup>

### **3.6 Blips**

Trotz erfolgreicher Therapie kann es zu kurzfristigen niedrigen Anstiegen der Viruslast kommen. Handelt es sich dabei einmalig um einen geringen Anstieg der HIV-1 RNA, wird von einem sogenannten „Blip“ gesprochen (Salzberger et al., 2011, S. 134). Dies ist in der Praxis ein häufiger vorkommendes Phänomen. Das Auftreten von Blips kann sowohl die Folge einer ungenügenden Wirkstoffkonzentration als auch einer schlechten Adhärenz sein (Salzberger et al., 2011, S. 134). Kommt es hingegen immer wieder zu einem Anstieg der Viruslast von 50–400 HIV-1 RNA-Kopien/ml kann dies ein Prädiktor für vorliegende Resistenzen sein (Hoffmann, 2014, S. 225).

---

<sup>9</sup> Dabei wird die Empfindlichkeit der Virusisolate der Patienten gegenüber steigenden Konzentrationen der zu testenden antiretroviralen Wirkstoffe im Vergleich zum Urtypvirus verglichen (Wolf, 1999, S. 75 f.). Die Empfindlichkeit der Viren gegenüber den Substanzen der ART wird als IC<sub>50</sub>-Wert angegeben. Dieser Wert besagt wie hoch die Wirkstoffkonzentration sein muss, um die Virusreplikation um mindestens 50 % zu hemmen (Wolf, 1999, S. 76).<sup>9</sup>

## 4 Die Problematik der Adhärenz in der HIV-Therapie

Die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie hat vielen Patienten zu einer längeren Lebensdauer verholfen und zudem auch ihre Lebensqualität erheblich verbessert. Eine erfolgreiche Therapie hängt, wie bereits erwähnt, von einer regelmäßigen und dauerhaften Einnahme der Medikamente ab. Ansonsten kann es zu erheblichen Komplikationen bis hin zu einem kompletten Therapieversagen kommen. Die Problematik der Adhärenz im Rahmen einer HIV-Therapie stellt Wissenschaftler vor einige Herausforderungen. Dies liegt an der komplexen Thematik und den vielen Facetten der Adhärenz, die einen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit darstellen und nachfolgend eingehender beleuchtet werden. Nach einer Erläuterung des Begriffes Adhärenz wird auf die aktuelle Problematik in der HIV-Therapie eingegangen. Wie schwer sich die Suche nach einer Erklärung für eine mangelnde Adhärenz gestaltet, wird in diesem Kapitel anhand einiger Ergebnisse verschiedener Untersuchungen verdeutlicht.

### 4.1 Begriffsdefinition Adhärenz

In der Medizin wird für die Bereitschaft des Patienten die Medikamente plangemäß und dauerhaft einzunehmen sowie zuverlässig an diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen teilzunehmen häufig der Begriff „Compliance“ verwendet. Die Verantwortung für die planmäßige Einnahme und konstante Arztbesuche liegt hier allein bei dem Patienten (Salzberger et. al., 2011, S. 89). Das Wort Compliance wird heute vermehrt durch den Terminus Adhärenz ersetzt. Dieser Begriff soll betonen, dass die Verantwortung der Therapieeinhaltung ebenso den Ärzten obliegt. Adhärenz bezeichnet damit die beiderseitige Einhaltung der vom Arzt und Patient gemeinsam entschiedenen Therapiezielvereinbarung (Salzberger et. al., 2011, S. 89). Der Begriff Adhärenz wird in der Literatur noch tiefergehend unterteilt:

**Vollständige Adhärenz:** Nehmen Patienten die richtige Anzahl der Medikamente der antiretroviralen Therapie, zur richtigen Zeit in den richtigen Abständen unter den richtigen Begleitumständen regelmäßig und nach Vorschrift ein, können sie als vollständig adhärenz bezeichnet werden (Schäfer, 2010, S. 98).

**Partielle Adhärenz:** Kommt es hingegen zu Unterbrechungen des vereinbarten Therapieschemas durch mehrfaches Auslassen einzelner Tabletten bzw. werden nur Teile der Kombinationstherapie genommen, lässt sich von einer partiellen Adhärenz sprechen.

**Non-Adhärenz:** Weichen Patienten von dem besprochenen Einnahmeschema ab und halten sich nicht an die vorher mit dem Arzt vereinbarten Behandlungsabsprachen, indem

sie mehrfach die komplette ART auslassen, wird von einer Non-Adhärenz gesprochen (Möller, 2006, S. 1).

Da sich ein Patient mit einer partiellen Adhärenz bewusst oder unbewusst ebenfalls nicht an das vereinbarte Therapieschema hält, kann dieser im übertragenen Sinne als non-adhärenz bezeichnet werden (Schäfer, 2011, S. 28).

## **4.2 Adhärenz im Rahmen einer HIV-Therapie**

Die Adhärenz ist ein elementarer Faktor für eine erfolgreiche HIV-Therapie. Durch die regelmäßige und dauerhafte Einnahme der Medikamente nach Vorschrift, soll unter der Berücksichtigung der Halbwertszeit, der Medikamentenspiegel im Blut des Patienten aufgebaut und konstant gehalten werden. Nur so lässt sich eine wirksame und dauerhafte Virussuppression erreichen. Für diese sowie die Vermeidung von Resistenzmutationen in der HIV-Therapie ist eine Adhärenz von 95–100 % erforderlich. Das bedeutet, die Patienten müssen mindestens 95 % der antiretroviralen Medikamente genau nach Vorschrift einnehmen (Paterson, et al., 2000). Zahlreiche Studien haben sich bereits mit dem Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Adhärenz befasst. Einige davon werden nachfolgend dargestellt.

Eine in der Literatur häufig angeführte Studie ist die von Paterson et al. Hier konnte bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Therapietreue und der Viruslast gezeigt werden (Paterson et al., 2000). Nach den Ergebnissen von Paterson et al. haben Patienten mit einer Adhärenz von 80–94,9 % ein Risiko von 61 % für ein Therapieversagen gegenüber den vollständig Adhärenz. Für diejenigen mit einer Einnahmetreue unter 80 % beträgt die Chance eines Therapieversagens sogar 80 %.

Auch Nieuwkeek & Oort konnten in ihrer Metaanalyse zu 65 Studien, basierend auf den Daten von 15.351 Patienten, eine Korrelation zwischen Adhärenz und Therapieversagen feststellen (Nieuwkeek & Oort, 2005).

Eine weitere Untersuchung von 2005 mit 886 therapienaiven Patienten, zeigte ähnliche Ergebnisse. 502 Patienten, mit einer Adhärenz von 95 %, erreichten eine Viruslast von <500 HIV-1 RNA-Kopien/ml. Von 64 Patienten mit einem Befolgungsgrad von maximal 90 % erlangten lediglich 64 % eine Viruslast unter dieser Grenze ( $p < 0,001$ ) (Machtinger & Bangsberg, 2005). Dadurch wird der große Einfluss belegt, den schon kleine Adhärenzabweichungen auf den Therapieerfolg haben können.

Die Konsequenzen einer schlechten Adhärenz beschränken sich nicht nur auf die Viruslast. Sie wirkt sich zudem auch negativ auf das Immunsystem aus, indem mit der Zunahme der Viruslast die CD4-Zellzahl fällt. Mit einer geringeren CD4-Zellzahl geht auch ein erhöhtes Risiko einer AIDS-Erkrankung einher. Dass es einen Zusammenhang

zwischen den CD4-Zellen und der Einnahmetreue gibt, konnten einige Wissenschaftler bestätigen. Singh et al. zeigten, dass Patienten mit einer Adhärenz von weniger als 90 % zum Teil eine leichte Abnahme der CD4-Zellzahl um 5/ $\mu$ l aufwiesen. Bei Patienten mit einer Adhärenz von 90 % oder mehr ging die CD4-Zellzahl sogar um 78/ $\mu$ l nach oben (Singh et al., 1999). Mannheimer et al. stellten ebenfalls bei einer abnehmenden Adhärenz höhere Viruslasten und eine niedrigere CD4-Zellzahl fest. Hier wurde der Ausgangswert der CD4-Zellzahl und der Viruslast über 12 Monate mit variierenden Adhärenzgraden beobachtet. Bei einer Adhärenz von 100 % sank die Viruslast um 2,77 log 10 Kopien/ml<sup>10</sup> und die CD4-Zellzahl erhöhte sich um 179  $\mu$ l. Bei einer Adhärenz von 80–99 % fiel die Viruslast um 2,33 log 10 Kopien/ml und die CD4-Zellzahl stieg nur noch um 159  $\mu$ l. Patienten, die einen Befolgungsgrad von 79 % oder weniger aufzeigten, erreichten nur noch einen Abfall der Viruslast um 0,67 log 10 Kopien/ml und einen Anstieg der CD4-Zellen von 53  $\mu$ l ( $p < 0,001$ ). Insgesamt waren 72 % der Teilnehmer, die eine Adhärenz von 100 % verzeichneten, unter der Nachweisgrenze von <50 HIV-1 RNA-Kopien/ml ( $p < 0,001$ ) (Mannheimer et al., 2002).

Patienten mit einer vollständigen Adhärenz liegen nachweislich häufiger unter der Nachweisgrenze von <50 HIV-1 RNA-Kopien/ml als Patienten mit einer schlechteren Einnahmetreue (Bartlett, 2002, S. 3).

Der Grad der notwendigen Einhaltung von mindestens 95 % bei einer antiretroviralen Therapie ist wahrscheinlich höher als üblicherweise bei anderen chronischen Erkrankungen. Eine antiretrovirale Therapie muss bis zum Lebensende eingenommen werden. Eine HIV-Therapie mit mehreren Tabletten täglich erfordert somit ein hohes Maß an Disziplin und Durchhaltevermögen von den Patienten. Dass dies eine besondere Herausforderung zu sein scheint, zeigt die durchschnittliche Adhärenz, die in zahlreichen multizentrischen Studien in Europa, Kanada oder Lateinamerika gefunden wurde. Hier lag der durchschnittliche Grad der Adhärenz von Patienten unter einer antiretroviralen Therapie bei ca. 70 % (Machtiger & Bangsberg, 2005).

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine prospektive Studie mit insgesamt 140 Patienten, bei denen nach der Initiierung einer antiretroviralen die Einhaltung der Einnahmeverfahren in regelmäßigen Kontrollen geprüft wurde. Unter allen Teilnehmern wurde eine durchschnittliche Adhärenz von 70 % verzeichnet. Lediglich 6 % der Patienten wiesen eine Adhärenz von 95 % auf (Golin et al., 2002).

---

<sup>10</sup> Die Viruslast wird entweder in absoluten Zahlen oder im Logarithmus angegeben. Sinken die absoluten Zahlen um beispielsweise 90 %, bedeutet das einen Rückgang von einer Logarithmus-Stufe. Bei 99 % vermindert sich die Viruslast um 2 log-Stufen und bei 99,9 % um drei log-Stufen (Deutsche AIDS Gesellschaft, 2010, S. 8).

Obwohl es sich um eine relativ kleine Stichprobe handelt und die Ergebnisse damit nicht repräsentativ sind, war die durchschnittliche Adhärenz trotzdem vergleichbar mit den großen Studien.

Die Ergebnisse der Untersuchungen basieren auf unterschiedlichen Methoden zur Messung der Adhärenz. Einige verwendeten ein elektronisches Messgerät mit einem in den Deckel einer Pillendose eingebauten Computerchip. Dieser zeichnet die Anzahl des Öffnens sowie die Dauer der Öffnung auf. Eine weitere Methode stellt das Zählen der verbliebenen Tabletten dar. In anderen Untersuchungen wurde die Adhärenz anhand von Selbstberichten der Patienten erhoben. Hierzu wurde entweder ein standardisierter Fragebogen oder eine visuelle analoge Skala verwendet. Die Studienergebnisse ließen sich nach Machtinger & Bangsberg aufgrund der verschiedenen Messmethoden nur schwer vergleichen, da diese häufig unterschiedliche Ergebnisse lieferten. Die Adhärenzrate der Selbstberichte lag zum Teil zwischen 85 % und 89 %, während sie bei den digitalen Messgeräten zwischen 53 % und 75 % und bei dem Pillenzählen zwischen 73 % und 80 % variierte (Machtinger & Bangsberg, 2005). Eine mögliche Erklärung für die höheren Adhärenzraten nach Selbstberichten könnten beispielsweise Erinnerungsverzerrungen und Effekte der sozialen Erwünschtheit sein. Bei der sozialen Erwünschtheit bemühen sich die Befragten dem zu entsprechen, was vermeintlich von ihnen erwartet wird und tendieren zu einem sozial erwünschten Antwortverhalten (Diekmann, 2011, S. 447 f.). Dadurch können systematische Messfehler entstehen, die die Ergebnisse auf Basis dieser Daten verfälschen.

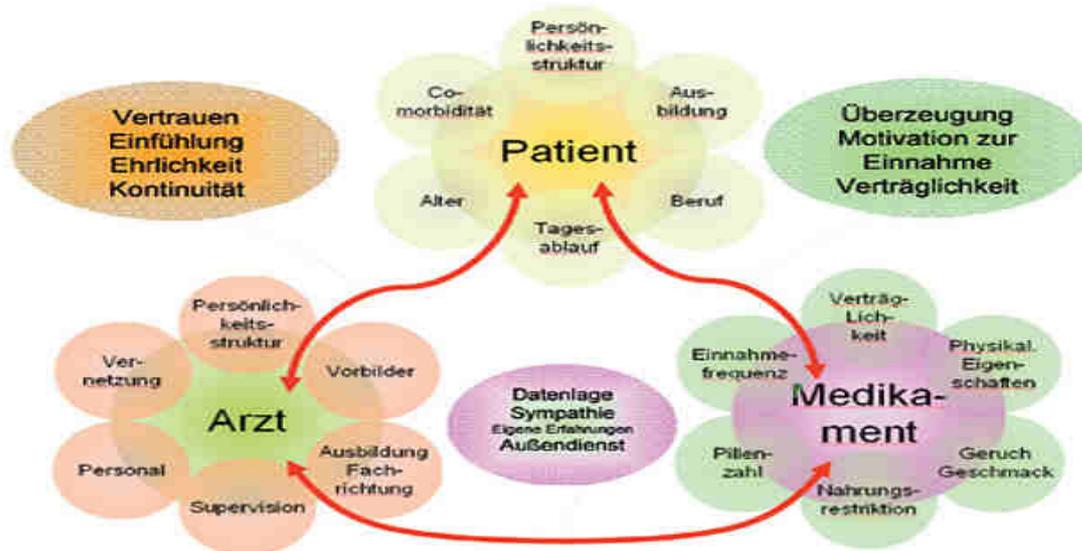
Elektronische Messgeräte gelten als zuverlässigere Messmethode als das Pillenzählen oder der Selbstbericht, indem sie weniger manipulierbar sind, sind aber gleichzeitig mit mehr Kosten verbunden und kompliziert in der Anwendung (Salzberger et al., S. 93).

### **4.3 Einflussfaktoren der Adhärenz**

Im vorangegangenen Abschnitt wurde die Notwendigkeit einer hohen Adhärenz für den Therapieerfolg dargestellt. Diese wird allerdings in der Realität häufig nicht eingehalten. Durchschnittlich beträgt die Adhärenz nur 70 %. Für die erfolgreiche Therapie von HIV muss also nicht nur weiter an effektiveren Medikamenten geforscht werden, sondern auch an effektiven Methoden zur Adhärenzerhöhung. Dazu werden in diesem Abschnitt zunächst Einflussfaktoren der Adhärenz betrachtet.

In der Literatur werden drei Hauptfaktoren unterschieden, die einen maßgeblichen Einfluss auf die Adhärenz haben. Zum einen der Patient selbst, zum Zweiten das verordnete Medikament und als Drittes der Arzt. Zwischen diesen drei Hauptfaktoren finden diverse Interaktionen statt, die sowohl positiv als auch negativ auf die Adhärenz

einwirken können. Hinzu kommt, dass alle drei einer Vielzahl von unterschiedlichen Einflüssen ausgesetzt sind (siehe Abb. 2) (Salzberger et al., 2010, S. 91). Nachfolgend werden einige der mit den drei Hauptfaktoren verbundenen Aspekte genauer betrachtet.



**Abb. 2** Das Modell der multifaktoriellen Einflüsse der Adhärenz. Hier werden die einzelnen Einflussfaktoren gezeigt, die jeweils auf die drei Hauptfaktoren einwirken (© J.R. Bogner, 2008).

#### 4.3.1 Soziodemografische Merkmale

Häufig werden soziodemografische Merkmale mit einer schlechten Adhärenz assoziiert. Zahlreiche Untersuchungen hierzu weisen jedoch unterschiedliche Ergebnisse auf. In vielen empirischen Studien konnte zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen personenbezogenen Merkmalen, wie dem Geschlecht, der ethnischen Herkunft oder der sozialen Schichtzugehörigkeit und der Adhärenz festgestellt werden. Andere Untersuchungen hingegen konnten keine signifikanten Zusammenhänge mit diesen Merkmalen verzeichnen (Stone et al., 1998; Eldred et al., 1998; Paterson et al., 2000). In einer Studie von Gordillo et al. war das Einnahmeverhalten der Patienten mit einem höheren Bildungsstatus stärker ausgeprägt als bei den Teilnehmern mit einem niedrigeren Bildungsstatus (Gordillo et al., 1999, S. 1766). Nach der WHO zu urteilen, steht der Bildungsstatus wiederum in keiner direkten Beziehung zu der Einnahmetreue (WHO, 2003, S. 103). Auch Weilandt & Schüler fanden in ihrer Untersuchung keinen direkten Zusammenhang zwischen der Bildung und der Adhärenz der HIV-Patienten (Weilandt & Schüler, 2002, S. 80).

Besonders Drogenabhängigen wird oftmals eine schlechte Einnahmetreue unterstellt (DAGNÄ, 2004, S. 7; Salzberger et al., 2011, S. 91). Auch hierzu gibt es unterschiedliche

Analysen mit uneinheitlichen Resultaten. Hinkin et al. stellten zum Beispiel fest, dass Drogenkonsumierende ein siebenmal höheres Risiko für eine niedrige Adhärenz aufweisen als Nichtkonsumierende (Hinkin et al., 2006). Auch laut Malta et al. sind soziale Instabilitäten wie Arbeitslosigkeit, Obdachlosigkeit oder Drogenabusus mit einer schlechten Adhärenz assoziiert (Malta et al., 2008, S. 1254). Bangsberg et al. lieferten andere Ergebnisse. Sie untersuchten die Adhärenz von Drogenabhängigen und Obdachlosen mit einmal täglichen antiretroviralen Therapieregimes und Multi-Regimes. Trotz ihrer schwierigen Lebensumstände hatte die Gruppe mit den Single-Tablet-Regimes (siehe Kapitel 5) eine bemerkenswert hohe Adhärenz. Diese ist mit 86 % nicht nur höher als die der Vergleichsgruppen, sondern sie ist auch höher als die Durchschnittsrate vieler Studien. Überdies war auch die CD4-Zellzahl der Teilnehmer mit den einmal täglichen Regimes höher (Bangsberg et al., 2000). Drogenabhängigen ist dementsprechend nicht von vornherein eine schlechte Adhärenz zu unterstellen. Möglicherweise erhalten sie eine substitutionsgestützte Behandlung oder eine psychosoziale Begleitbetreuung. Die Adhärenz der Betroffenen sollte demnach immer im Zusammenhang mit der Art des Drogenkonsums, den Lebensumständen und der sozialen Situation betrachtet werden (Weilandt & Schüler, 2003, S. 71).

Auch wenn nicht immer ein direkter Zusammenhang zwischen den genannten Merkmalen und der Adhärenz festgestellt wurde, kann diese trotzdem in Verbindung mit anderen Faktoren die Einnahmetreue beeinflussen. Beispielsweise traten soziale Instabilitäten wie Arbeitslosigkeit, Bildung, Alkoholkonsum oder Drogengebrauch in einigen Untersuchungen häufig zusammen auf (Malta et al., 2008, S. 254).

Ein weiterer Grund für ein non-adhärentes Verhalten der HIV-Patienten sind zum Teil die hohen Kosten der HIV-Medikamente. Dieser Aspekt beeinflusst die Adhärenz jedoch überwiegend in Entwicklungsländern, wo die Bevölkerung nicht oder nicht ausreichend Zugang zu Gesundheitssystemen hat. Hier weisen vorwiegend HIV-Patienten aus den unteren Sozialschichten eine niedrige Adhärenz auf, was unter anderem mit hohen Zuzahlungen für HIV-Medikamente zusammenhängt (WHO, 2003, S. 31).

Überdies wird oftmals bei älteren Patienten eine schlechtere Adhärenz vermutet als bei jüngeren. Es gibt Studien, die bei älteren Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 60 Jahren eine Adhärenz zwischen 29 % und 68 % verzeichneten (Wutho, et al., 2003, S. 106). Andere Untersuchungen konnten dies nicht bestätigen. Sie fanden auch Zusammenhänge zwischen dem Alter und der Einnahmetreue, doch aus ihnen ging hervor, dass ältere Patienten eine höhere Adhärenz aufwiesen als jüngere Patienten (Wenger et al., 1999). Auch in einer systematischen Metaanalyse konnte in 12 Studien mit insgesamt 1848 HIV-Patienten ein besseres Adhärenzverhalten bei älteren Patienten

festgestellt werden. Hierzu wurde die Adhärenz von älteren Menschen ab 50 Jahren und jüngeren Erwachsenen verglichen. Den Ergebnissen nach zeigten ältere Patienten ein durchschnittlich 27 % geringeres Risiko für eine Non-Adhärenz als die jüngeren Patienten (Ghidei, et al., 2013).

Zudem erhöhen altersbedingte Erkrankungen die insgesamt einzunehmende Tablettenanzahl. Diese sollen sich negativ auf die Adhärenz auswirken. In vielen Studien war die Adhärenz einer HIV-Therapie mit vielen Tabletten entsprechend in allen Altersklassen eher suboptimal. Trotz verschiedener Herausforderungen wie Komorbiditäten, kognitiven Störungen, Begleitmedikamente oder komplexer Arzneimittel-Regimes befolgten ältere Patienten die Einnahmевorschriften der antiretroviralen Therapie besser als jüngere Erwachsene (Ghidei, et al., 2013). Interessant ist auch, dass ältere Erwachsene eine höhere Toleranz ihrer Therapie gegenüber aufzeigten als jüngere Erwachsene. Sie brachten weniger Gründe wie Übelkeit oder zu hohe Tablettenanzahl zum Ausdruck (Gheidi et al., 2013). Aspekte wie Unterstützung durch Pflegepersonal oder das soziale Umfeld der Patienten wurden in den Untersuchungen nicht berücksichtigt. Dabei kann das soziale Umfeld einen bedeutenden Einfluss auf das Gesundheitsverhalten haben. Soziale Unterstützung durch Angehörige, Freunde oder Pflegepersonal kann nicht nur an die Einnahme erinnern, sondern auch das Verständnis dafür fördern. Auch hier wird deutlich, wie facettenreich die Bedingungsfaktoren sein können.

#### **4.3.2 Arzt-Patienten-Beziehung**

Das Verhältnis zwischen Arzt und Patient ist ein elementarer Faktor, der die Adhärenz maßgeblich beeinflussen kann. So zeigten Patienten mit einer vollständigen Adhärenz häufig auch großes Vertrauen in ihren behandelnden Arzt (DAGNÄ; 2004, S. 6). Zudem ist die Adhärenz im Wesentlichen auch vom Wissen des Patienten über die möglichen Folgen der Nichteinnahme abhängig (Weilandt & Schüler, 2002, S. 66). Eine umfangreiche und patientengerechte Aufklärung durch den Arzt über Therapieverlauf, mögliche Nebenwirkungen und den Zusammenhang der Adhärenz mit dem Therapieerfolg können helfen die Adhärenz des Patienten zu steigern. Unverständliche Erklärungen, fehlende Empathie oder Bereitschaft andere Lebenseinstellungen zu akzeptieren, können das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient ebenfalls erheblich gefährden und einen negativen Einfluss auf die Adhärenz haben. Zusätzlich ist es hilfreich Patienten verstärkt in die Therapieentscheidung einzubinden. Je mehr der Arzt den Patienten in die Entscheidung über den Start der Behandlung und die Wahl der Medikamente mit einbezieht, umso eher bringt der Patient eine hohe Bereitschaft für die

Therapie auf (DAGNÄ, 2004, S. 6). Mit einer hohen Bereitschaft eine Therapie aufzunehmen und die Lebensumstände dementsprechend anzupassen erhöht sich gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit einer besseren Adhärenz und einer längeren Therapieausdauer (DAGNÄ, 2004 S. 6).

### **4.3.3 Psychische Gesundheit**

Weitere Faktoren, die die Medikamenteneinnahme der Patienten erheblich beeinträchtigen können, sind psychische Erkrankungen wie Depressionen. In einigen Studien zeigten Patienten mit Depressionen eine niedrigere Adhärenz als Patienten ohne psychische Gesundheitsbeeinträchtigungen. Besonders der Lebenswille, die Selbstwirksamkeit und die Selbstzufriedenheit haben in diesem Zusammenhang einen Einfluss auf die Medikamententreue (Wagner et al., 2011, Krumme et al., 2014). Auch an dieser Stelle sind Ärzte von großer Bedeutung, indem sie psychische Beeinträchtigungen der Patienten bestenfalls erkennen oder erfragen. Anschließend können sie entsprechende Behandlungsmaßnahmen einleiten.

### **4.3.4 Vergesslichkeit**

Eine relativ häufige Ursache einer unvollständigen Adhärenz ist ein Vergessen der Tabletteneinnahme. In verschiedenen Studien, beispielsweise in der Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG) Studie, gaben 66 % der Teilnehmer als Grund für eine unregelmäßige Einnahme der Medikamente „Vergessen“ an (Chesney, 2000). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Forscher von der John Hopkins Universität. Hier hatten 64 % der Teilnehmer ihre Einnahme vergessen. Bei Same et. al. waren es sogar 75 %, die ganz einfach versäumt hatten, ihre Medikamente einzunehmen (Samet et al., 1992; Bartlett, 2002, S. 5 f.). Weitere Begründungen für das Auslassen einzelner Dosen waren Abwesenheit von zu Hause, keine Medikamente zur Verfügung oder Probleme mit der Zeitzone bei der rechtzeitigen Einnahme. Des Weiteren fühlten sich einige Patienten zu müde oder zu krank, um so viele Tabletten einzunehmen (Bartlett, 2002, S. 5 f.; Same et al., 1992).

### **4.3.5 Medikamentenbeschaffenheit**

Die Beschaffenheit eines Medikamentes konnte die Wahl der Therapie in zahlreichen Studien signifikant beeinflussen. Unter anderem untersuchten Gazzard et al. den Zusammenhang zwischen den Eigenschaften einer antiretroviralen Therapie und der Entscheidung der Patienten für bzw. gegen eine bestimmte Therapie. Mithilfe von Experten konnten sieben Behandlungseigenschaften in jeweils drei Kategorien eingeteilt werden. Anschließend wurden 1582 Patienten aus verschiedenen Ländern, wie Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien und England, rekrutiert und zu diesem Thema

befragt. Dabei zeigten sich die Aspekte rasante Senkung der Viruslast und schneller Anstieg der CD4-Zellzahl als eher zweitrangig für den Patienten. Das Gleiche galt für die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Lebensmitteln. Ebenso weniger wichtig war den Teilnehmern eine lange Wirksamkeit. In erster Linie bevorzugte der Großteil der Probanden antiretrovirale Therapien ohne Symptome wie Diarrhoe oder erhebliche Langzeitnebenwirkungen (Gazzard et al., 2014). Etwa 25 % der HIV-Patienten wechseln ein Jahr nach Therapiebeginn ihre ART aufgrund dieser Nebenwirkungen (Buhk, Spinner, 2014, S. 286).

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass es weniger eine Rolle spielt, was Ärzte als wichtig empfinden, nämlich eine ausreichende Virusunterdrückung sowie eine Stabilisierung des Immunsystems. Vielmehr legen die Patienten Wert auf eine nebenwirkungsarme Therapie für subjektiv mehr Lebenskomfort. Die Präferenzen der Patienten sollten bei Entscheidungen zu aktuellen oder zukünftigen Therapiemaßnahmen möglichst berücksichtigt werden.

#### **4.3.6 Komplexe Therapieregimes**

Eine der wichtigsten Einflussgrößen der Adhärenz in der HIV-Therapie die Komplexität des Therapieregimes, das heißt die Anzahl der einzunehmenden Tabletten. Eine Vielzahl an Studien konnte nachweisen, dass komplexe Therapieregimes negativ mit der Adhärenz korrelieren. Patienten unter einer Therapie mit drei oder mehr Tabletten täglich zeigten eine niedrigere Adhärenz auf als Patienten mit einem zweimal täglichen Regime (Eldred, et al.; 1998; Wenger et al.; 1999; Paterson et al.; 2000) Doch nicht nur die Menge der täglichen Tabletten wirkte sich auf das Adhärenzverhalten aus, sondern auch die Dosierungsintervalle. Das richtige Timing einzelner Kombinationspräparate ist für die Patienten oftmals schwer einzuhalten. Kürzere Einnahmeintervalle waren daher ebenfalls mit einer niedrigeren Adhärenz verbunden (Paterson et al., 2000).

Einige Tabletten müssen zum Essen eingenommen werden und manche auf nüchternen Magen, sodass auch Nahrungsvorschriften einen Einfluss auf das Einnahmeverhalten haben können.

#### **4.4 Zwischenfazit zur Adhärenz**

Es ließen sich noch zahlreiche weitere Faktoren aufzählen, die einen Einfluss auf das Adhärenzverhalten der HIV-Patienten haben. Welche Faktoren dabei häufig zusammen auftreten und sich in ihrer Auswirkung möglicherweise gegenseitig verstärken oder schwächen, ist bisher noch nicht ausreichend untersucht. Das Phänomen der Adhärenz ist also hinsichtlich seiner komplexen Facetten bis heute nicht vollständig erforscht.

Wie die vorherigen Abschnitte zeigen konnten, lässt sich eine niedrige Adhärenz nicht einfach auf bestimmte soziale Gruppen übertragen oder anhand soziodemografischer Merkmale vorhersagen. In vielen Studien fehlen oftmals wichtige Informationen über gesundheitliche, kulturelle und andere wichtige Faktoren, die Prädiktoren für die Adhärenz darstellen können. Um diese besser zu verstehen, sind weitere Forschungen notwendig (Ghidei, et al., 2013).

Trotzdem gibt es mittlerweile zahlreiche Interventionsmöglichkeiten, die von verhaltenstherapeutischen Maßnahmen bis zu Selbstmanagementprogrammen und Erinnerungssystemen wie Anrufe oder SMS reichen. Langfristig konnte jedoch keine dieser Maßnahmen eine dauerhafte Einnahmetreue erreichen (Salzberger et al., 2011, S. 94). Eine aufschlussreichere Abklärung der Einflussfaktoren kann bei der Entwicklung von notwendigen adhärenzfördernden Maßnahmen hilfreich sein.

## **5 Aktuell verfügbare Single-Tablet-Regimes (STR)**

Wie in Kapitel 4 beschrieben, gehört zu den wichtigsten Einflussgrößen, neben den unerwünschten Wirkungen der Medikamente, die Anzahl an Tabletten, die ein Patient täglich einnehmen muss. Daher wächst zunehmend das Interesse an einfacheren und verträglicheren Therapieregimes. Während die Suche nach einem Heilmittel gegen das Virus weitergeht, ist die Forschung parallel dazu bestrebt komplexe Therapieregimes zu vereinfachen und nebenwirkungsärmere Präparate zu entwickeln.

Ein wesentlicher Fortschritt in der klinischen und pharmakologischen Entwicklung sind sogenannte Single-Tablet-Regimes (STR). Eine innovative Therapievereinfachung der antiretroviralen Therapie, die eine einmalige tägliche Einnahme ermöglicht. Diese Tabletten enthalten eine Kombination aus mehreren Wirkstoffen in nur einer Tablette. Eine derartige Reduzierung der Dosierungsintervalle wird durch die hohen Wirkspiegel und die längeren Halbwertszeiten ermöglicht. Ferner sollen diese Medikamente eine gute Verträglichkeit aufweisen. Mittlerweile gibt es vier unterschiedliche Single-Tablet-Regimes, die in Deutschland zur Behandlung eingesetzt werden (Esser, 2012, S. 19).

Behandelnde Ärzte hoffen durch diese erhebliche Vereinfachung der Einnahmевorschriften eine deutliche Verbesserung der Adhärenz. Das Risiko eines virologischen Versagens könnte durch eine höhere Adhärenz gesenkt werden, Krankheitsprogressionen zukünftig vermindert und dadurch die Lebensqualität der Patienten erhöht werden. Gleichzeitig soll ein STR den Ärzten die Behandlung erleichtern (Esser, 2012, S. 19). Mehrere nationale und internationale Leitlinien empfehlen diese Therapieform als eine geeignete Methode zur Verbesserung der Adhärenz. Mittlerweile

wird sie auch von der Europäischen AIDS Gesellschaft empfohlen (European AIDS Clinical Society, 2014, S. 8f.).

Geordnet nach dem Einführungsjahr erfolgt in diesem Kapitel eine Beschreibung der vier aktuell verfügbaren Single-Tablet-Regimes.

### **5.1 Atripla® (2007)**

Atripla® ist weltweit das erste als Single-Tablet-Regime vorliegende Medikament, das zur Behandlung von HIV-1 bei Erwachsenen eingesetzt wurde. Im Jahre 2007 wurde Atripla® in Deutschland zugelassen. Die Tablette besteht aus den drei aufeinander abgestimmten Wirkstoffen Efavirenz (NNRTI), Emtricitabin (NRTI) und Tenofoviridisoproxilfumarat (NRTI). Atripla® ist vorgesehen für Patienten, die seit mindestens drei Monaten virussupprimiert sind und unter ihrer aktuellen antiretroviralen Therapie eine Plasmakonzentration der HIV-1 RNA bis maximal 50 Kopien/ml aufweisen. Eine mögliche Behandlung mit diesem Single-Tablet-Regime setzt jedoch voraus, dass es bei dem Patient unter einer früheren antiretroviralen Therapie zu keinem virologischen Versagen kam und bislang keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe von Atripla® führen. Atripla® wird einmal täglich in oraler Form möglichst auf nüchternen Magen eingenommen (Gilead Science, 2007, S. 2).

#### **Klinische Studien zu Nebenwirkungen von Atripla®**

Atripla® wurde bei 460 therapienaiven Patienten auf Nebenwirkungen untersucht. Es wurde entweder die Fixkombination Atripla® oder die Kombination der Einzelmedikamente eingesetzt. Am häufigsten traten bis zur 48. Woche bei beiden Gruppen Nebenwirkungen wie psychische Erkrankungen (16 %), Erkrankungen des Nervensystems (13 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7 %) auf (Gilead Science, 2007, S. 26). In der SINGLE-Studie kamen bis zur 96. Woche bei 33 %, von insgesamt 414 Patienten, unter einer Therapie mit Atripla® Schwindel und bei 16 % abnorme Träume vor (Pappa et al., 2014). Wird Atripla® statt auf nüchternen Magen in Kombination mit Nahrung eingenommen, kann es unter Umständen zu einer Efavirenz-Exposition kommen, wodurch wiederum die Häufigkeiten der Nebenwirkungen ansteigen können (Gilead Science, 2007, S. 26).

### **5.2 Eviplera® (2011)**

Eviplera® ist ein Arzneimittel, das zu einer Behandlung von HIV-1 Infektionen bei Erwachsenen unter einer Viruslast von <100.000 HIV RNA-Kopien/ml angewendet wird. Damit besteht auch für therapienaive Patienten die Möglichkeit mit einer STR behandelt

zu werden. Voraussetzung ist, sie weisen keine HIV-1 Mutationen auf, die mit Resistenzen gegen die Substanzklasse der NNRTIs oder Tenofovir und Emtricitabin assoziiert sind. Das Arzneimittel besteht aus den drei Wirkstoffen, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil, die beide zu den NRTIs gehören, sowie Rilpivirin, das den NNRTIs angehört. Eviplera® wird einmal täglich zum Essen eingenommen (Gilead Science, 2011, S. 2).

### **Klinische Studien zu den Nebenwirkungen von Eviplera®**

Bei nicht vorbehandelten Patienten wurde die Kombination von Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofovir als Einzelkomponente in den Phase-III-Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) an 1350 therapienaiven Patienten geprüft. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten, Schwindelgefühl (9 %), anomale Träume (8 %), Schlaflosigkeit (5 %), Kopfschmerzen (6 %) und Diarrhoe (5 %) (Lyseng-Williamson & Scott 2012, S. 719).

Bei virologisch supprimierten Patienten, die von einer anderen antiretroviralen Therapie auf Eviplera® umgestellt wurden, traten am häufigsten Nebenwirkungen wie Müdigkeit (3 %), Diarrhoe (3 %) sowie Übelkeit (2 %) oder Schlaflosigkeit (2 %) auf (Gilead Science, 2011, S. 20).

### **5.3 Stribild® (2013)**

Stribild® ist das erste Integrase-Inhibitor basierte Single-Tablet-Regime und zugleich die erste Fixkombination mit vier Wirkstoffen in nur einer Tablette. Seit Juni 2013 ist Stribild® in Deutschland verfügbar. Bestehend aus den beiden NRTIs Emtricitabin und Elvitegravir und dem Integrase-Inhibitor Elvitegravir. Zusätzlich enthält Stribild® den „Booster“ Cobicistat. Stribild® wird wie Eviplera® ebenfalls einmal täglich jeweils zum Essen eingenommen (

### **Klinische Studien zu Nebenwirkungen von Stribild®**

Ähnliche Effekte wie Eviplera® zeigten zwei klinische Studien der Phase III (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103) des neuen Präparates Stribild®. In beiden randomisierten, doppelblinden Studien wurden jeweils etwa 700 therapienaive Patienten eingeschlossen. Die als sehr häufig bezeichneten Nebenwirkungen waren Übelkeit (16 %), Diarrhoe (12 %), anomale Träume (8 %) sowie Kopfschmerzen (7 %). Ebenfalls sehr häufig kam es zu Schwindel (3 %) (Perry, 2013, S. 90).

### **5.4 Triumeq® (2014)**

Im September 2014 wurde das vierte Single-Tablet-Regime mit dem Handelsnamen Triumeq® zugelassen. Auch Triumeq® beinhaltet drei Wirkstoffe. Den Integrase-Inhibitor Dolutegravir und die beiden nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Abacavir

und Lamivudin. Dieses STR ist zur Behandlung von HIV-Infizierten im Erwachsenenalter geeignet, ebenso für Jugendliche über 12 Jahren, mit einem Gewicht von mindestens 40 kg. Triumeq® ist die erste Tablette, die kein Tenofovir und Emtricitabin enthält (Viiv Healthcare, 2014, S. 2).

### **Klinische Studien zu den Nebenwirkungen von Triumeq®**

In der SINGLE-Studie wurden Triumeq® und Atripla® bezüglich ihrer Wirksamkeit und der Nebenwirkungen verglichen. Von insgesamt 414 Patienten, unter einer Therapie mit Triumeq®, traten bei 44 Patienten verschiedene Nebenwirkungen auf, dazu gehörten, Übelkeit (11 %), Schlaflosigkeit (10 %), Schwindel (7 %) und Kopfschmerzen (6 %) (Pappa et al., 2014). Viele dieser Nebenwirkungen kamen oftmals bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir vor. Der Hersteller empfiehlt aus diesem Grund, beim Auftreten dieser Symptome den Patienten auf eine Überempfindlichkeit auf Abacavir zu untersuchen (Gilead Science, S. 17).

Bei Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das sogenannte HLA-B\*5701-Allel tragen, sollte eine Behandlung mit dem NRTI Abacavir vermieden werden (BfArM, 2008). Bei diesem Allel handelt es sich um eine Genvariante des HLA-Systems, die für die Funktion des Immunsystems verantwortlich ist. Unter Anwesenheit des Allels kann es bei einer Anwendung von Abacavir zu einer Hypersensitivitätsreaktion mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen kommen bis zu Multiorganreaktionen. In der Regel treten zunächst unspezifische Symptome, wie Fieber, Husten oder Exantheme auf, die auch leicht mit respiratorischen Erkrankungen verwechselt werden können (Mallal et al., 2008). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte rät daher, jeden Patienten vor einer Behandlung mit dem Wirkstoff Abacavir auf das HLA-B\*5701-Allel zu testen (BfArM, 2008).

### **5.5 Wirksamkeit der Single-Tablet-Regimes**

In allen Zulassungsstudien konnte die Wirksamkeit der jeweiligen Präparate bestätigt werden. Beispielsweise erreichten bereits nach 48 Wochen 84 % der Patienten unter Atripla® eine Viruslast von <50 HIV-1 RNA-Kopien/ml. Unter Stribild® waren es 88 % der Patienten, die in dieser Zeit eine Viruslast unter der Nachweisgrenze aufweisen konnten, und 60 % davon sogar bereits nach vier Wochen. Triumeq® wiederum war sowohl Eviplera® als auch Atripla® in der SINGLE-Studie mit insgesamt 833 Patienten in Bezug auf die Viruslast überlegen. Insgesamt 88 % der Patienten erreichten unter der STR mit Triumeq® eine Viruslast unter 50 HIV-1 RNA-Kopien/ml. Bei Eviplera® oder Atripla® waren es jeweils nur 81 % der Patienten (Walmsley et al., 2013).

## **6 Langzeitnebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln**

Trotz erfolgreicher Erforschung der Medikamente stellen die Langzeitnebenwirkungen der bisher üblicherweise eingesetzten Einzelkomponenten der ART ein nicht unerhebliches Problem für die Betroffenen dar. Dadurch rücken vermehrt Komorbiditäten, wie Bluthochdruck in den Fokus der HIV-Behandlung. Behandelnde Ärzte werden daher immer mehr mit den Herausforderungen von Langzeitnebenwirkungen konfrontiert. Auch altersbedingte Erkrankungen müssen in der HIV-Therapie berücksichtigt werden. Dabei kann es zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommen (Buhk & Spinner, 2014, S. 286).

Die Langzeitnebenwirkungen und die Wechselwirkungen der STR sind bislang, aufgrund der erst kürzlich erfolgten Markteinführung, noch nicht eingehender erforscht, sind aber schätzungsweise mit denen der Einzelsubstanzen vergleichbar. Da es über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen würde jeden einzelnen Wirkstoff mit seinen detaillierten, erwarteten Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufzuführen, sollen lediglich ein paar relevante Beispiele genannt werden.

Etwa ist an der Erhöhung der Triglycerid- und Cholesterinwerte oftmals der Protease-Inhibitor Lopinavir/Ritonavir beteiligt, der überwiegend wie Cobicistat als Booster eingesetzt wird (Cohen et al., 2005). Werden daraufhin Lipidsenker zur Behandlung gestörter Blutfettwerte eingenommen, kann es zu Wechselwirkungen mit den Protease-Inhibitoren kommen. Der Grund für diese Interaktion ist die Hemmung des Cytochrom-P-450-Enzyms. Hierbei kann es bei einer Komedikation, die über dasselbe Enzymsystem in der Leber metabolisiert wird, zu erhöhten und sogar toxischen Medikamentenspiegeln kommen (Bogner, 2012, S. 1173f). Dadurch können unter anderem die oben aufgeführten Nebenwirkungen verstärkt und die Patienten an einer konstanten Einnahme gehindert werden.

Mit Dauer der antiretroviralen Therapie können darüber hinaus die Blutdruckwerte graduell ansteigen und zu einer manifesten Hypertonie führen (Bogner, 2012, S. 1172). Dadurch wächst gleichzeitig das Risiko koronarer Herzerkrankungen, die noch vor Krebs auf Platz eins der Todesursachen stehen (Statistisches Bundesamt, 2015). Damit ist zwar die bis vor einigen Jahren tödlich verlaufende HIV-Erkrankung „eingedämmt“, aber ein anderes gesundheitliches Risiko erhöht.

Durch PIs kann es bei Blutdrucksenkern wie  $\beta$ -Blockern ebenfalls zu einer erhöhten Plasmakonzentration kommen. Experten raten daher vor dem Einsatz anderer

Arzneimittel die Blockade von CYP-3A4-Enzym, einem Subtyp der Cytochrom P-450 Familie, durch Protease-Inhibitoren zu berücksichtigen (Bogner, 2012, S. 1170).

Eine ebenfalls mögliche Nebenwirkung, die durch PIs hervorgerufen werden kann, ist die Lipodystrophie<sup>11</sup>, bei der es ebenfalls zu einer Veränderung des Blutbildes kommen kann, indem sich Cholesterin- und Triglycerinwerte erhöhen (Wolf, 1999, S. 121).

Nicht nur Protease-Inhibitoren, sondern auch andere Substanzklassen der ART können zu unerwünschten Wirkungen oder zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln führen. Wie PIs werden auch NNRTIs hauptsächlich über das Cytochrom P-450 System verstoffwechselt, sodass hier ebenfalls mit zu hohen Plasmaspiegeln zu rechnen ist (Vogel & Rockstroh, 2007, S. 521).

Der in Atripla® vorhandene NNRTI Efavirenz soll ebenfalls zu erhöhten Transaminasen führen (Bogner, 2012, S. 1170). Schwangeren oder Frauen mit Kinderwunsch wird von einer Behandlung mit Efavirenz sogar abgeraten, da es zu Neuralrohrdefekten bei dem Kind kommen kann<sup>12</sup>. Bei Patienten mit psychiatrischen Grunderkrankungen, wie beispielsweise Depressionen, erhöht Efavirenz das Risiko psychischer Nebenwirkungen, wie unter anderem Suizidgedanken (Vogel & Rockstroh, 2007, S. 521).

Der NRTI Tenofovir, enthalten in Eviplera®, gilt als potenziell nephrotoxisch und kann dadurch zu Nierenschäden führen. Für Patienten mit einer HIV-assoziierten Nephropathie ist eine Therapie mit Tenofovir folglich nicht zu empfehlen. Ebenso wenig bei einer Koinfektion mit Hepatitis B, hierbei kann es durch den Wirkstoff zu akuten Verschlechterungen der Leberwerte und des Allgemeinzustandes kommen (Bogner, 2012, S. 1176).

In den vorherigen Abschnitten wurden die erwarteten Wechselwirkungen der Single-Tablet-Regimes mit anderen Medikamenten sowie mögliche Langzeitnebenwirkungen, beschrieben. Weitere Möglichkeiten sind durchaus denkbar, müssen aber mit dem weiteren Einsatz der Medikamente zunächst dokumentiert und ausgewertet werden. Der gegebene erste Einblick zeigt auf, wie komplex eine HIV-Therapie trotz vermeintlich vereinfachter Medikamentenauswahl aufgebaut ist.

---

<sup>11</sup> Die Lipodystrophie bezeichnet eine Fettumverteilungsstörung, bei der es zu einer Abnahme des peripheren subkutanen Fettgewebes und zu einer Zunahme des viszeralen Fettgewebes kommt. Dabei nehmen die meisten Betroffenen im Gesicht, an Armen und Beinen und stark ab und lagern stattdessen Fettgewebe an Bauch und Nacken an (Wolf et al., 1999, S. 119).

<sup>12</sup> Bei einem Neuralrohrdefekt handelt es sich um Entwicklungsstörungen durch einen unvollständigen Verschluss des Neuralrohrs während der Embryonalentwicklung (Pschyrembel, 2012, S. 525).

## **7 Erhöhte Adhärenz durch Single-Tablet-Regimes**

Wie bereits erwähnt, stellt die Adhärenz das Fundament für eine erfolgreiche HIV-Therapie dar. Die in Kapitel 4 dargestellten Studien konnten belegen, dass die Chance eines Therapieerfolges am höchsten ist, wenn mindestens 95 % der HIV-Medikamente dauerhaft und regelmäßig nach den Einnahmевorschriften eingenommen werden. Dass die Anzahl der täglichen Tabletten sowie die Dosierungsintervalle die Adhärenz massiv beeinflussen können, ist seit Langem bekannt. Einmal täglich eine Tablette einzunehmen ist dabei für die HIV-Patienten pauschal wesentlich einfacher und besser in den Alltag zu integrieren als eine Vielzahl von Tabletten mit unterschiedlichen Dosierungs- und Einnahmевorschriften. Derzeit überprüfen einige Forscher, zum Beispiel im Triple O Research Institute PA in den USA, inwieweit Single-Tablet-Regimes zu einem Anstieg der Adhärenz beitragen (U.S. National Institutes of Health, 2015).

Es gibt bereits erste Ergebnisse aus Studien, die die Adhärenz der Patienten unter einer Therapie mit einer STR untersuchten. Welche Ergebnisse diese Studien erbracht haben, wird in diesem Kapitel vorgestellt.

Eine nahezu vollständige Adhärenz erreichten die Probanden in der ADONE-Studie (ADherence to ONE pill). Die Studie wurde in den Jahren 2008 und 2009 durchgeführt. Hierzu wurden Probanden mit der Kombination der Einzelwirkstoffe Emtricitabin (FTC), Tenofovir (TDF), Efavirenz (EFV) oder Lamivudin (3TC) /TDF /EFV mit einer Virussuppression von HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml auf das Single-Tablet-Regime Atripla® umgestellt. Die Daten wurden mit einer visuellen Analogskala erhoben. Hierbei mussten die Patienten ihre Adhärenz auf einer Skala von 0–100 einschätzen. Die Ergebnisse basieren auf einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten. Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob ein Therapiewechsel auf eine STR die Adhärenz, die Lebensqualität und die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes verbessern kann.

Insgesamt nahmen 212 Patienten, davon 77,4 % Männer und 22,6 % Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren an dieser Studie teil. 202 Probanden setzten die Teilnahme bis zum Ende der Studie fort.

Bereits einen Monat nach der Umstellung auf STR stieg die Adhärenz von einem Ausgangswert von 93,8 % auf 96,1 % ( $p < 0,01$ ). Dieser Anstieg blieb während der gesamten Studiendauer bestehen.

Während der Untersuchungsdauer wurden zusätzlich auftretende Symptome erhoben. Zum Beispiel gaben 56,1 % der Patienten Müdigkeit an. Dies muss jedoch nicht zwangsläufig mit dem Therapiewechsel zusammenhängen, denn Müdigkeit kann zahlreiche Ursachen haben. Des Weiteren nannten zwischen 40 % und 50 % der

Teilnehmer Beschwerden wie Muskelschmerzen, Schlafanomalien, Diarrhoe, Traurigkeit oder Depression, Nervosität oder Angst. Diese nahmen jedoch alle im Verlauf der Untersuchung wieder ab ( $p < 0,0001$ ). Das Vorhandensein und die Anzahl der berichteten Symptome korrelierten stark mit der subjektiven Wahrnehmung des Gesundheitszustandes der Patienten ( $p < 0,0001$ ). Das bedeutet, je gesünder sich der Patient fühlte, umso weniger Nebenwirkungen gab er an. Der Gesundheitszustand war ein wichtiger Prädiktor für die Bewertung der Fragen, wie oft die Probanden in den letzten vier Wochen eine positive Einstellung zum alltäglichen Leben und dem sozialen Umfeld hatten und wie oft sie ein negatives Gefühl verspürten. Aus diesen drei Kategorien („positive Einstellung zum alltäglichen Leben“, „positive Einstellung zum sozialen Umfeld“ und „Verspüren negativer Gefühle“) wurde anschließend die aktuelle Lebensqualität der Probanden abgeleitet.

Die positive Einstellung erhöhte sich von anfangs 67,8 % nur gering auf 70,2 % zum Studienende. Die Anzahl der Patienten, die eine negative Einstellung hatten, sank etwas stärker von 40,3 % auf 31,5 % ( $p < 0,0001$ ).

Darüber hinaus fiel die Anzahl der subjektiv wahrgenommenen Einschränkungen der täglichen sozialen und beruflichen Aktivitäten von einem Ausgangswert von 17,3 % (95 % CI 14,3–20,3) nach sechs Monaten auf 16,5 %. Eine Reduzierung der Tablettenanzahl auf ein Single-Tablet-Regime führte zu einer subjektiv besseren Lebenseinschätzung mit einer positiveren Einstellung und mehr Teilhabe am Leben.

Die Lebensqualität verbesserte sich damit im Laufe der Untersuchung von 68,8 % auf 72,7 % ( $p = 0,042$ ) und war signifikant mit der Wahrnehmung des Gesundheitsstatus assoziiert ( $p < 0,0001$ ).

Zusätzlich konnte mit dem Wechsel auf ein STR dessen medizinische Wirksamkeit untermauert werden. In der Studienlaufzeit von sechs Monaten ließ sich gleichzeitig ein Anstieg der CD4-Zellzahl von 556 Zellen/ $\mu$ l auf 605 Zellen/ $\mu$ l verzeichnen ( $p < 0,0001$ ). Am Ende der Untersuchung hatten darüber hinaus 98 % der Patienten das Therapieziel von HIV-1 RNA  $< 50$  Kopien/ml erreicht. 100 % der Patienten waren unter  $< 400$  Kopien/ml (Airoldi, et al., 2010).

Auch Hodder et al. evaluierten den Therapiewechsel von einer Multiregime (MTR) auf eine STR (Atripla®) in einer randomisierten klinischen Studie über 48 Wochen. Hierfür wurden HIV-Patienten aus 53 Städten der USA rekrutiert, die unter ihrer aktuellen Therapie mindestens seit drei Monaten virussupprimiert waren. Es wurden insgesamt 300 Probanden ausgewählt, die eine Therapie mit einer PI-basierten ART (53 %) oder einem NRTI-basierten Multi-Regime erhielten (47 %). Insgesamt wurden 203 Probanden in den Behandlungsarm mit einem Therapiewechsel auf ein STR randomisiert und 97 behielten

ihre aktuelle Therapie bei. Die Adhärenz der Probanden wurde mit der visuellen Analogskala erfasst. Bereits einen Monat nach der Umstellung auf STR stieg die Adhärenz von einem Ausgangswert von 93,8 % auf 96,1 % ( $p < 0,01$ ). Dieser Anstieg blieb während der gesamten Studiendauer bestehen. Unerwartet war die Adhärenz in beiden Gruppen bereits zu Beginn der Studie über dem allgemeinen Durchschnitt von 70 %.

Der Anteil an Patienten, die Single-Tablet-Regimes gegenüber ihrer vorherigen ART bevorzugte, erhöhte sich in der Untersuchungszeit von 64 % in der vierten Woche auf 85 % bis zur Woche 48. Danach berichteten sogar 91 % der Probanden, die STR sei entweder „besser“ oder „etwas besser“ als ihr vorheriges Therapieregime. Zum Ende der Studie berichteten 97 % der Patienten der STR-Gruppe, dass ihr Regime „sehr einfach“ zu befolgen war im Vergleich zu der Gruppe mit Multi-Regime. Hier waren nur 81 % dieser Meinung ( $p < 0,0001$ ) (Hodder et al., 2010).

Anders als in der ADONE-Studie konnten Hodder et al. keinen signifikanten Anstieg der Lebensqualität in dem Behandlungsarm feststellen. Ein möglicher Hinweis könnte in dem Aufbau der Studie liegen. Hodder et al. verwendeten einen validierten und umfassenderen Fragebogen als die Forscher in der ADONE-Studie. Dieser Fragebogen erfasst acht Gesundheitsbereiche, einschließlich körperlicher Funktionsfähigkeit, soziale Fähigkeiten, allgemeine Gesundheit, Vitalität, körperliche Schmerzen, psychische Gesundheit, physische und emotionale Kapazitäten.

Weitere Schlüsse zur Adhärenz und den Single-Tablet-Regimes lassen sich aus einer zweijährigen Studie in den USA ziehen. Diese wurde in der Zeit zwischen 2006 und 2008 mit insgesamt 7073 Krankenversicherten mit einer HIV-Infektion unter einer ART durchgeführt. Hier wurde der Zusammenhang zwischen der Tablettenanzahl und der Einnahmetreue untersucht und ob diese mit der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten korreliert.

Die Analysen basieren auf Verschreibungsdaten. Dabei wurde der durchschnittliche Verbrauch der Tabletten zwischen den einzelnen Verschreibungen gemessen.

Die Analyse der Daten ergab, dass eine STR mit einer 59 % höheren Wahrscheinlichkeit zu einer Erzielung einer Adhärenz von 95 % führt im Vergleich zu einer MTR mit drei oder mehr Tabletten pro Tag ( $OR = 1,587$ ,  $p < 0,001$ ).

Von den Patienten, die eine Therapie mit einer Single-Tablet-Regime erhielten, erreichten 47 % (2.365) eine Adhärenz von 95 %. Patienten mit zweimal täglichen Regimes erzielten zu 41 % (411) eine nahezu vollständige Adhärenz. Deutlich schlechter war der Grad der Einhaltung ab einer Tablettenanzahl von drei oder mehr am Tag (4397). Hier erreichten nur 34 % der Patienten eine Adhärenz von 95 % (Sax et al., 2012).

Unabhängig von der Anzahl einzunehmender Tabletten ergaben sich insgesamt 40 % weniger Krankenhausaufenthalte, wenn die Adhärenz von 95 % erreicht wurde ( $p < 0,001$ ). Patienten, die eine STR bekamen und öfter eine vollständige Adhärenz erreichten, verursachten laut Autoren somit 17 % weniger Kosten für das Gesundheitswesen in den USA ( $p < 0,0001$ ) (Sax et al., 2012). Inwieweit sich die Single-Tablet-Regimes positiv auf die Kosten des deutschen Gesundheitssystems auswirken, ist bislang noch nicht untersucht. Zudem wurden die Teilnehmer der beschriebenen Studie nicht randomisiert, sodass Störfaktoren die Ergebnisse beeinflusst haben können (Sax, et al., 2012).

Des Weiteren wurde im Rahmen der Längsschnittstudie Women's Interagency HIV-Study (WIHS) die Adhärenz von 1727 Frauen unter einer Therapie mit einem Single-Tablet-Regime mit der Adhärenz unter einer Multi-Regime verglichen. Die WHIS ist eine Längsschnittstudie mit mehr als 4000 HIV-Infizierten und ungefähr 1000 Frauen ohne HIV-Infektion. In jeweils sechs Referenzzentren in den USA finden hierzu alle sechs Monate detaillierte Untersuchungen, unter anderem Blutentnahmen und strukturierte Interviews zur Beurteilung des Gesundheitsverhaltens statt.

Die Einhaltung der Einnahmевorschriften bei den 1727 Frauen wurde ebenfalls halbjährlich erfasst. Es wurde die Adhärenz jeweils für die letzten sechs Monate mit der Selbstberichtsmethode erhoben. Hierzu mussten die Teilnehmer ihre Adhärenz Kategorien zuordnen, die wie folgt vorgegeben wurden: 100 %, 95–99 %, 75–94 % und weniger als 74 %. Als potenzielle Störfaktoren wurden unter anderem der Versicherungsstatus, das Alter, das Einkommen, die ethnische Herkunft oder depressive Symptome festgelegt.

Das durchschnittliche Alter der teilnehmenden Frauen betrug 47 Jahre. Etwa 71 % der Frauen haben in der Vergangenheit sogenannte Freizeitdrogen konsumiert und 17 % konsumieren diese noch aktuell. Hierzu gehören unter anderem Cannabis oder Alkohol. Insgesamt 19 % der teilnehmenden Frauen wiesen depressive Symptome auf. Den Teilnehmerinnen unter einer Therapie mit einem STR wurde mehrheitlich Atripla® verordnet (94,6 %). Nur 5 % wurden mit Eviplera® behandelt und weniger als 1 % mit Stribild®. Dass der Mehrheit der Probanden eine Therapie mit Atripla® verschrieben wurde, lag im Wesentlichen daran, dass Eviplera® und Stribild® erst während der Untersuchungszeit zugelassen wurden. In der gesamten Untersuchungszeit der Jahre 2006 bis 2013 stieg der Anteil der mit Single-Tablet-Regimes behandelten Studienteilnehmerinnen prozentual von ausgehend 7 % auf 27 % an.<sup>13</sup> Mit dem Anstieg

---

<sup>13</sup> In den USA wurde Atripla® bereits im Jahre 2006 zugelassen (Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences und Merck & Co, 2006).

der Menge an Single-Tablet-Regimes konnte gleichzeitig der Anteil an Patientinnen mit einer hohen Adhärenz von 78 % auf 85 % gesteigert werden ( $p < 0,001$ ). Das bedeutet, 85 % der Frauen zeigten unter einer STR eine Adhärenz von 95 %. Bei etwa 50 % der Patientinnen konnte sogar eine Adhärenz von 100 % verzeichnet werden. Trotzdem wiesen auch bei einer einmal täglichen Einnahme immer noch 15 % der Frauen keine optimale Adhärenz auf (Hanna et al., 2014).

Ein weiterer entscheidender Vorteil, den die Single-Tablet-Regimes mit sich bringen, lässt sich an dem folgenden Beispiel in einer Analyse von Cohen et al. zeigen.

Da das Auslassen einzelner Wirkstoffe bei einem STR nicht möglich ist, könnte das Problem der partiellen Adhärenz mithilfe der Therapievereinfachung zukünftig gelöst werden (Cohen et al., 2012).

Von insgesamt 675 der Patienten, die ein MTR mit einem NNRTI erhielten, konnte bei etwa 7 % eine partielle Adhärenz festgestellt werden. Unter einer Therapie mit einem geboosterten Protease-Inhibitor nahmen 20 % von insgesamt 1601 Patienten nicht alle Teile ihrer Kombinationstherapie ein. Bei den Teilnehmern unter einer Therapie mit dem Integrase-Inhibitor Raltegravir waren es 11 % von 522, die eine partielle Adhärenz aufwiesen. Die Adhärenz unter einer vollständigen Therapie dieser drei Gruppen lag jeweils bei 79 %, 80 % und 85 %. Patienten, die eine Therapie mit einem STR (1751) erhielten, waren folglich signifikant häufiger unter einer vollständigen Therapie ( $p < 0,0001$ ). Darüber hinaus erreichte diese Gruppe eine Adhärenz von 90 % (Cohen et al., 2012).

Eine antiretrovirale Therapie muss ein Leben lang fortgesetzt werden. Das erfordert ein hohes Maß an Disziplin für die HIV-Patienten. Mit der Therapiedauer steigt gleichzeitig das Risiko einer abnehmenden Therapietreue. Das gilt besonders für komplexe Kombinationen, die häufig mit einem frühzeitigen Therapieabbruch assoziiert sind. Die Single-Tablet-Regimes sollen nicht nur die Adhärenz erhöhen, sondern auch Therapieabbrüche reduzieren.

In einer Untersuchung von Sweet et al. wurde die durchschnittliche Dauer der Therapietreue unter einer antiretroviralen Therapie mit Single-Tablet-Regimes im Vergleich zu einem Multi-Regime erfasst. Die Untersuchung wurde in den Jahren 2008 bis 2014 durchgeführt. Die Teilnehmer wurden aus der MarketScan® Datenbank ausgewählt. Die MarketScan® Datenbank gehört mit über 180 Millionen Patienten zu den größten Forschungsdatenbanken ihrer Branche (Truven Health Analytics, 2015).

Insgesamt wurden 8785 HIV-Patienten mit einer erstmaligen Verschreibung einer antiretroviralen Therapie identifiziert und in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurde 38 % der Patienten eine HIV-Therapie mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit mindestens drei Einzelwirkstoffen und 62 % der Teilnehmer zur Behandlung ihrer HIV-Infektion eine antiretrovirale Single-Tablet-Regime verordnet. 4409 HIV-Patienten bekamen Atripla®. Etwa 484 Patienten erhielten eine Therapie mit Eviplera® und 591 Patienten wurden mit Stribild® behandelt. Wie in der zuvor beschriebenen WIHS-Studie, wurden Eviplera® und Stribild® ebenfalls erst während der Untersuchungszeit zugelassen, sodass auch hier die Mehrheit der Patienten Atripla® zur Behandlung verschrieben bekamen. Diese Analyse basiert auf Verschreibungsdaten. Das Startdatum der entsprechenden Therapie wurde definiert als das Datum der ersten Verschreibung der ART nach der Diagnose. Die Therapiebeständigkeit wurde ab dem Startdatum der Einnahme bis zum Therapieabbruch gemessen. Ein Therapieabbruch war definiert als ein Aufbrauchen der letzten Verschreibung ohne Einlösen eines neuen Rezeptes oder das Einlösen eines Rezeptes einer anderen ART. Den Ergebnissen nach liegt die mediane Therapiedauer der Patienten unter einem Single-Tablet-Regime bei 45 Monaten. Bei einem Multi-Regime ist der Median der Therapiedauer nur etwa 15,2 Monate ( $p < 0,001$ ).

Ein STR hat zudem eine 50 %ig geringere Gefahr unterbrochen zu werden als ein MTR. Unter den Single-Tablet-Regimes waren Stribild® und Eviplera® mit deutlich mehr Durchhaltevermögen verbunden als Atripla®. An dieser Stelle ist anzumerken, dass Eviplera® und Stribild® aufgrund der späteren Zulassungen nicht den gesamten Untersuchungszeitraum zur Verfügung standen. Damit waren zum einen, wie bereits erwähnt, die Stichprobengrößen geringer als bei Atripla®. Zum anderen war die Beobachtungszeit kürzer, sodass die Ergebnisse der medianen Therapiedauer überwiegend auf Atripla® basieren (Sweet et al., 2014).

## 8 Diskussion

Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse der empirischen Analyse der vorangegangenen Kapitel der vorliegenden Arbeit diskutiert. Es gilt herauszuarbeiten, welche neuen Erkenntnisse für die Forschung gewonnen werden konnten. Diese Erkenntnisse werden besonders hinsichtlich ihrer Bedeutung für das Forschungsfeld der Gesundheitswissenschaften betrachtet.

Wie aufgezeigt wurde, stellt die Adhärenz in der HIV-Therapie einen wichtigen Beitrag zum Erfolg der Behandlung dar. Die Entwicklung der antiretroviralen Therapie erzielte bisher aber weitaus mehr Fortschritte durch verbesserte Therapiemöglichkeiten als durch die Forschung zu Verbesserung der Adhärenz.

Mannigfaltige Einflussfaktoren auf die Adhärenz lassen bisherige Untersuchungen nur schwer vergleichen. In den meisten Studien wurde überwiegend nach Zusammenhängen zwischen einzelnen Einflussfaktoren, zum Beispiel Alter und Adhärenz, gesucht. Oftmals waren die gewählten Prädiktoren ohne signifikanten Einfluss. Als mögliche Ursache kann angegeben werden, dass es sich um multiple und häufig auch wechselnde Begebenheiten und Faktoren mit unterschiedlich starken Einflüssen auf die Einnahmetreue handelt. Dazu gehören besondere Lebensumstände wie soziale Krisensituationen, hohe Belastungen im Beruf, häufiger Ortswechsel oder Zeitzonewechsel. Diese Faktoren können die regelmäßige Einnahme der Medikamente erschweren und mitunter negativ beeinflussen. Welche Faktoren tatsächlich signifikante Beiträge zur Vorhersage der Adhärenz liefern und welche Aspekte sinnvoll zu umfassenderen Faktoren aggregiert werden könnten, wurde jedoch bisher nicht eingehender erforscht. Dies stellt neben der Entwicklung verträglicher Medikamente ein weiteres wichtiges Forschungsfeld in der HIV-Forschung dar.

Die bisher durchgeführten Studien haben deutlich nachgewiesen: Je einfacher und nebenwirkungsärmer die antiretrovirale Therapie, umso höher die Adhärenz der Patienten (Paterson, et al., 2000; Sax et al.; 2012; Gazzard et al., 2014). In zahlreichen Untersuchungen konnte folglich eine signifikante Korrelation zwischen der Adhärenz und der Komplexität der Therapieregimes aufgedeckt werden. Diese Ergebnisse ließen schlussfolgern, dass eine vereinfachte Medikamenteneinnahme zu einer verbesserten Adhärenz führt und dienten damit als ein Ansatzpunkt in der Wissenschaft.

Einige Studien zur Steigerung der Adhärenz durch Single-Tablet-Regimes untermauern dieses Erkenntnis. Sie konnten bestätigen, dass einfachere Therapieregime die Adhärenz der Patienten verbessern können. Andere Untersuchungen konnten hingegen keinen Anstieg der Adhärenz verzeichnen. Die Ergebnisse der Studien zur Steigerung der Adhärenz durch Single-Tablet-Regimes fielen folglich unerwartet unterschiedlich aus.

Hierbei muss angemerkt werden, dass die Studien oftmals nicht ausreichend beschrieben wurden, um einen direkten Vergleich durchführen zu können. Überraschend waren dabei die hohen positiven Ausgangswerte der Adhärenz bei den Untersuchungen von Hodder et al. und der ADONE-Studie (Hodder et al., 2010; Airoldi et al., 2010). Diese lagen schon zu Beginn der Studie weit über dem Durchschnitt. Hanna et al. konnten hingegen in ihrer Analyse noch keine ausreichende Adhärenz bei allen Patienten unter einer Therapie mit einem Single-Tablet-Regime nachweisen. Diese differenzierten Ergebnisse können mehrere Gründe haben. Zum einen kann es an dem zuvor beschriebenen Problem der multiplen Bedingungsfaktoren liegen, die unterschiedlich stark auf das Einnahmeverhalten wirken. Zum anderen können erhebungsabhängige Faktoren die Ergebnisse verzerrt haben. Überwiegend basieren die Ergebnisse der Studien zur Erhöhung der Adhärenz mit Single-Tablet-Regimes auf den Aussagen der Probanden. In der Metaanalyse von Machtinger & Bangsberg (Kapitel 4) lag die Adhärenz der Patienten, die mit der Selbstberichtsmethode erhoben wurde, höher als die digital gemessene Adhärenz (Machtinger & Bangsberg, 2006). Als mögliche Erklärung hierfür wurde der Effekt der sozialen Erwünschtheit angeführt. Die regelmäßige Einnahme der antiretroviralen Therapie zeigt ein vorbildliches Verhalten auf und genießt möglicherweise ein hohes Ansehen bei Ärzten. Einigen Patienten ist möglicherweise unangenehm anzugeben, wie viele Medikamente tatsächlich ausgelassen wurden. Dies hat zur Folge, dass die Patienten, wenn sie direkt nach ihrer Einnahmetreue gefragt werden, dazu neigen eine höhere Adhärenz anzugeben. Anonymisierte Datenerhebungen mittels Fragebögen könnten helfen, den Effekt der sozialen Erwünschtheit zu vermeiden.

Des Weiteren muss beachtet werden, dass sich die Befragten oftmals nicht mehr erinnern, wie viele Tabletten sie tatsächlich in einem bestimmten Zeitraum eingenommen haben. Hierbei handelt es sich um den naturgemäßen Erinnerungsbias, der ebenfalls, durch Schätzwerte des Patienten, in verfälschte Aussagen mündet. Beide Faktoren lassen sich bei der Erhebung der Adhärenz kaum ausschließen, sodass es zu Verzerrungen der Ergebnisse kommen kann. Ergebnisse zur Adhärenz, die auf Aussagen der Patienten basieren, sind aus diesem Grund eher kritisch zu betrachten, denn sie werden unter Umständen nicht richtig interpretiert.

Digitale Messgeräte sollen zuverlässiger und zudem weniger manipulierbar sein als der Selbstbericht der Patienten und das Pillenzählen (Salzberger et al., 2011, S.93). Hier wird zwar der Tag der Einnahme, die Uhrzeit sowie die Zeitspanne zwischen der letzten Entnahme des Medikamentes mit jeder Öffnung aufgenommen. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die Öffnung der Pillendose nicht gleichbedeutend mit einer Tablettenentnahme zur entsprechenden Zeit ist. Auch Verschreibungsdaten auf ausgestellten Rezepten sind nicht mit einer tatsächlichen Einnahme gleichzusetzen.

Diese Methode sagt lediglich etwas darüber aus, wann ein Patient sein Rezept eingelöst hat. Ob er die Medikamente regelmäßig zur richtigen Zeit eingenommen hat, lässt sich hieraus nicht ableiten.

Die Einhaltung der richtigen Zeiten sowie die Zeitspannen zwischen den Dosierungen wurde in einigen Studien gar nicht erst erhoben, obwohl dies je nach Medikament einen ebenso wichtigen Aspekt wie die generelle Einnahme der Medikamente darstellt. Genauso wenig wurden notwendige Nahrungsrestriktionen bei der Einnahme der Medikamente in der Befragung berücksichtigt. Diese können bei Nichteinhaltung unter Umständen zu einer Verminderung der Wirkung durch eine Senkung des Wirkstoffspiegels führen. Der Grad der Adhärenz wurde in den Untersuchungen ausschließlich durch die Anzahl eingenommener Tabletten definiert. An dieser Stelle ist anzumerken, dass auch das Missachten der korrekten Einnahme eine Form der Non-Adhärenz ist, die ebenfalls die Bildung von Resistenzen begünstigen kann (Schäfer, 2011, S28).

Nicht nur die Erhebungsmethoden unterschieden sich von Studie zu Studie, auch die Konstellationen der einzelnen Analysen. Die Teilnehmer der Studie von Sax et al. waren zum Beispiel nicht randomisiert, sodass hier auch Verzerrungen der Ergebnisse durch Störfaktoren möglich sind (Sax et al., 2012). Inwieweit die Versicherten Zuzahlungen zu ihrer ART leisten mussten, war nicht ersichtlich. Solche Zuzahlungen könnten als Mediator zwischen Einkommen oder anderen sozioökonomischen Aspekten für non-adhärentes Verhalten sorgen (WHO, 2003, S 31).

Manche Erhebungen zum Adhärenzverhalten der HIV-Patienten wurden neben der Testung der Medikamente durchgeführt (Hodder et al., 2010). In erster Linie gilt es in klinischen Studien die Medikamente auf ihre Wirksamkeit und ihre Verträglichkeit zu prüfen. Darüber hinaus, werden die Teilnehmer in diesen Studien mitunter bezahlt. Probanden, die an solchen Studien teilnehmen, bringen möglicherweise eine besonders hohe Bereitschaft auf, die verabreichten Medikamente genau nach Vorschrift einzunehmen. Möglicherweise ist gerade hierbei kritisch anzumerken, dass eine Selbstauskunft zu einer auffälligen massiven sozialen Erwünschtheit führen kann.

In zwei Untersuchungen wurde neben der Therapieadhärenz die Lebensqualität der Patienten parallel zu einem Therapiewechsel auf ein STR erhoben. In der ADONE-Studie konnte ein Anstieg der Lebensqualität verzeichnet werden (Airoldi, et al, 2010). Hodder et al. stellten hingegen keinen signifikanten Anstieg fest (Hodder et al., 2010). Bei der Lebensqualität handelt es sich, ähnlich wie bei der Adhärenz, um ein multidimensionales Phänomen, das durch verschiedenste Umstände beeinflusst werden kann. Inwieweit welche Ergebnisse zu verallgemeinern sind und welches Instrument oder Verfahren zur

Messung der Lebensqualität in welcher Hinsicht geeigneter ist, bleibt an dieser Stelle fraglich.

Überwiegend basieren die Ergebnisse der Adhärenz auf dem weltweit ersten Single-Tablet-Regime Atripla®. Dieses Single-Tablet-Regime hat von allen vier Präparaten die höchsten Raten bezüglich der Nebenwirkungen (Gilead Sciences, 2007, S. 26) . Besonders problematisch sind die psychischen Erkrankungen, denn gerade diese werden häufig mit einer schlechteren Adhärenz assoziiert (Wagner et al., 2011; Krumme et al., 2014). Depressionen können den Tagesablauf und bereits kleinste Handlungen einschränken und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme erschweren. In der Studie von Hanna et al. wiesen immerhin 19 % der Frauen depressive Symptome auf (Hanna et al., 2014). Die nachfolgenden STR-Präparate Eviplera®, Stribild® und Triumeq® sind Studien zufolge verträglicher und weisen weniger psychosomatische Nebenwirkungen auf (Perry, 2013, S. 90; Pappa et al., 2014). Es ist also denkbar, dass Untersuchungen zur Adhärenz mit neueren Single-Tablet-Regimes bessere Ergebnisse erzielen werden. Dieses ist ein Ansatzpunkt für die Wissenschaft und sollte anhand von Studien zeitnah tiefergehend untersucht werden.

Offensichtlich gibt es bis heute keine Methode, die alle wichtigen Einflussfaktoren der Adhärenz erfassen kann. An dieser Stelle ist hinzuzufügen, dass es bislang auch noch kein überzeugendes Modell gibt, die Adhärenz zu standardisieren und damit objektiv, reliabel und valide messbar zu machen (Salzberger et al., 2011, S. 90). Ebenso fehlen, wie oben erwähnt, zuverlässige Instrumente zur Erfassung der Anzahl eingenommener Tabletten.

Bei der Adhärenz handelt es sich nicht nur um eine Frage der Bequemlichkeit, die im Falle eines Therapieversagens lediglich die Therapieoptionen der Betroffenen einschränkt. Vielmehr darf an dieser Stelle nicht vergessen werden, dass daraus ernsthafte Folgen für die Bevölkerung resultieren können. Neuinfizierten werden mit der Übertragung resistenter Viren schon zu Beginn ihrer Erkrankung Therapieoptionen erheblich limitiert. Die Konsequenzen reichen dabei von der Übertragung von Resistenzen bis zu einer steigenden Inzidenz.

Garcia et al. kritisierten bereits, dass das deutsche Gesundheitssystem essenzielle Ressourcen investiere, um moderne Therapien zur Verfügung zu stellen, auf der anderen Seite wenig Bemühungen aufbringe Maßnahmen zur Förderung der Adhärenz zu implementieren (Garcia et al., 2003). Doch um sinnvolle und vor allem nachhaltige Interventionsmaßnahmen erstellen zu können, müssen vorerst Methoden entwickelt werden, die die vielfältigen Faktoren der Adhärenz erfassen und signifikante

Zusammenhänge feststellen können. Dies ist ein wichtiger Ansatzpunkt für die Wissenschaft. Um die Forschungslücke zur Adhärenz zu schließen, sind weitere umfangreiche Studien von Nöten. Dabei sollten standardisierte Instrumente der qualitativen und quantitativen Methoden in einem Studiendesign Anwendung finden. Die Fragebögen der quantitativen Forschung sollten möglichst viele Faktoren abdecken, die einen Einfluss auf die Adhärenz haben. Dazu gehören neben dem Alter und dem Geschlecht auch das subjektive Gesundheitsgefühl, die Selbstwirksamkeitserwartung und das soziale Umfeld, um nur einige mögliche Faktoren zu nennen. Mithilfe von Interviews können die Einschätzungen der Patienten mit den quantitativen Daten abgeglichen werden. Wichtig ist dabei, dass auch das bisher nicht eingehend untersuchte, aber in der Literatur erwähnte Verhältnis zwischen Arzt und Patient betrachtet wird. Daraus könnten sich Implikationen für den behandelnden Arzt ergeben um die Adhärenz der Patienten zu steigern.

Je eher und umfangreicher die einzelnen Faktoren für eine mögliche partielle oder gar Non-Adhärenz erkannt werden, umso früher kann interveniert und damit schwerwiegende Folgen verhindert werden. Neigen Patienten dazu, die Einnahme der Tabletten zu vergessen, können Erinnerungssysteme helfen. Auch tägliche Routinen wie Zähneputzen können an die Medikamenteneinnahme erinnern. Sind es hingegen psychische Beeinträchtigungen oder andere schwerwiegende Gründe, die Patienten an einer regelmäßigen Einnahme hindern, müssen andere problemorientierte Interventionen entwickelt werden. Wichtig ist zu verstehen, was die Patienten davon abhält ihre Medikamente regelmäßig einzunehmen. Dabei gilt es, möglichst verschiedene Zusammenhänge der Adhärenz zu erkennen und zu verstehen. Auf dieser Basis können Ärzte und Patienten gemeinsam passende Strategien zur Verbesserung der Adhärenz entwickeln.

Die Adhärenz ist kein dauerhafter Zustand, der einmalig erhoben werden kann, sondern mehr ein wechselndes Geschehen, das zudem kontinuierlich überprüft werden sollte (DAGNÄ, 2004, S. 13). Die meisten Studien waren hierfür möglicherweise zu kurz oder es wurde nur einmalig das Einnahmeverhalten der letzten Wochen oder Monate erfragt. Besonders fraglich ist hierbei die Methode, das Einnahmeverhalten des letzten Monats zu erfragen, da dieses in der Regel kaum mehr eindeutig zu erinnern ist.

Zur Problematik der Adhärenz im Rahmen einer HIV-Therapie gab es bislang keine aufschlussreichen Langzeituntersuchungen, die die Adhärenz derselben Kohorte über einen lang anhaltenden Zeitraum gemessen haben.

Bevor jedoch Pläne gemacht und hohe Kosten in Forschungsprojekte zur Adhärenz investiert werden, sollte zunächst geprüft werden, inwieweit eine 95 %ige Adhärenz bei Single-Tablet-Regimes notwendig ist. Die bisherigen Untersuchungen zur Adhärenz in der

HIV-Therapie liegen zum Teil über zehn Jahre zurück. In neueren Untersuchungen mit geboosterten PIs oder mit neueren NNRTIs konnten auch bei niedrigeren Adhärenzen anhaltende Virussuppressionen verzeichnet werden. Cohen et al. untersuchten beispielsweise in einer Pilotstudie die Auswirkungen einer Therapieunterbrechung unterschiedlicher Therapieregimes. In einem Fünftagerhythmus wurde jeweils zwei Tage mit der Einnahme der ART pausiert. Efavirenz basierte Therapien wiesen hierbei auch nach 48 Wochen noch eine ausreichende Virussuppression auf (Cohen et al., 2007). Dies kann im Wesentlichen daran liegen, dass sich zum einen die Halbwertszeiten der Medikamente über die Zeit verlängert haben und damit der Medikamentenspiegel im Blut des Patienten länger aufrechterhalten werden kann. Besonders NNRTIs haben, wie bereits erwähnt, einen hohen Wirkspiegel. Zudem verhindern neuere Kombinationen mit einem Protease-Inhibitor als Wirkverstärker einen schnellen Abbau der Medikamente. Geboosterte PIs haben darüber hinaus die höchste Resistenzbarriere (Langmann, 2008). Trotzdem sollten die bisherigen Ergebnisse mit einer gewissen Vorsicht betrachtet werden, da ihnen noch keine langfristigen Erfahrungen zugrunde liegen. Die Wissenschaftler der jeweiligen Forschungsfelder sollten in Zusammenarbeit Wege der gesteigerten Adhärenz untersuchen. Dafür ist ein interdisziplinärer Austausch notwendig.

Die HIV-Therapie kann durch tiefgehende Forschung nahezu individuell an die Patienten angepasst werden. Durch unterschiedliche Testverfahren, wie die Bestimmung der individuellen Wirkstoffspiegel, genotypische und phänotypische Resistenztests sowie Unverträglichkeiten auf bestimmte Wirkstoffe ist es möglich die Effektivität der antiretroviralen Medikamente im Vorfeld abzuschätzen. Daraufhin kann die Kombination der antiretroviralen Therapie auf die Patienten abgestimmt werden.

Von Nachteil sind die derzeit begrenzten Optionen der Single-Tablet-Regimes. Momentan sind nur vier Präparate auf dem Markt verfügbar. Hinzu kommt, dass alle vier Präparate unterschiedliche Rahmenbedingungen voraussetzen. Diese mangelnde Flexibilität erschwert die individuelle Therapiemöglichkeit. Demgegenüber stehen momentan noch 32 Einzelwirkstoffe der antiretroviralen Therapie, die in einer Vielzahl an Kombinationen eingesetzt werden können (Hoffmann, 2014, S. 68). Problematisch ist insbesondere der in Atripla® enthaltene Wirkstoff Efavirenz, der für psychische Nebenwirkungen bekannt ist. Schwangeren oder Frauen mit Kinderwunsch wird von einer Behandlung mit diesem Wirkstoff sogar abgeraten (Bogner, 2012, S. 1170). Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sollte wiederum der Wirkstoff Tenofovir in Eviplera® vermieden werden (Bogner, 2012, S. 1176). Patienten, die diese beiden Wirkstoffe nicht vertragen, könnten zwar auf das Präparat Triumeq® zurückgreifen, Voraussetzung dafür ist wiederum, dass die Patienten nicht das HLA-B\*5701-Allel tragen, denn in diesem Fall

sollte der Wirkstoff Abacavir vermieden werden (BfAM), 2008). Außerdem sollten keine Resistenzen gegen die enthaltenen Wirkstoffe bestehen. Andernfalls müsste ein kompletter Therapiewechsel auf Multi-Regimes stattfinden. Bestehen zudem Kreuzresistenzen, gestaltet sich auch ein Therapiewechsel schwierig. Dieser muss vorab durch den behandelnden Arzt abgewogen, mit dem Patienten eine Therapieform besprochen und gemeinsam abgestimmt werden. Das erfordert eine ausreichende Weiterbildung des Arztes und ein Gefühl für das einzusetzende Medikament.

Folglich würde sich eine neue Kombinationstherapie wieder aus mehreren Medikamenten zusammensetzen und ein komplexeres Einnahmeschema beinhalten. Außerdem besteht das Risiko, dass die Folgetherapie neue unbekannte Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen in sich trägt.

HIV gilt heute als chronische Erkrankung, die sich trotz ihrer massiven Auswirkungen gut behandeln lässt. Subjektiv belastende Nebenwirkungen durch die antiretrovirale Therapie werden damit zur einzig wahrnehmbaren Belastung, die zugleich erhebliche Veränderungen im Alltag erfordert. Wie gezeigt wurde, können individuelle Wahrnehmungen der Patienten oder falsche Erwartungen an den Therapieverlauf sowie Befürchtungen von Nebenwirkungen eine erfolgreiche Therapie massiv beeinflussen (Gazzard et al., 2014). Werden diese Erkenntnisse auf die Single-Tablet-Regimes bezogen, ist zumindest für die akuten Nebenwirkungen mit einem verbesserten Adhärenzverhalten zu rechnen. Wie die klinischen Studien der einzelnen Single-Tablet-Regimes gezeigt haben, waren Nebenwirkungen weniger häufig zu verzeichnen. Treten unter einer Therapie mit einem STR doch Nebenwirkungen auf, erschweren es die Fixkombinationen zu bestimmen, welcher Wirkstoff diese unerwünschten Wirkungen tatsächlich hervorgerufen haben könnte. Ist jedoch bekannt, welche Substanz zu den unerwünschten Wirkungen führt, ist weder ein Austausch einzelner Substanzen noch eine Anpassung einzelner Wirkstoffe mehr möglich.

Wenngleich die komplexe Zusammenstellung der einzelnen Substanzen den Ärzten mit den STR zukünftig abgenommen und damit möglichen Behandlungsfehlern vorgebeugt werden würde, wird ihnen das Management von Multimorbiditäten, Wechselwirkungen und Langzeitnebenwirkungen durch diese mangelnde Flexibilität der Kompaktregimes erschwert. Mit jeder neuen Therapieoption wird die individuelle Behandlung unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen oder vorliegenden Resistenzen für die Ärzte komplizierter. Trotzdem sind Entwicklungen neuer Therapieoptionen angesichts der Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mancher Substanzen wichtig. Bislang scheinen sich unter einer Therapie mit einem STR weniger Resistenzen zu bilden und auch die akuten

Nebenwirkungen weniger auszuprägen. Oftmals bleiben jedoch seltene Nebenwirkungen in den klinischen Studien zunächst unerkannt. Um Aussagen treffen zu können, wie hilfreich und verträglich die Regimes auch über einen längeren Zeitraum sind, braucht es unter Umständen mehrere Jahre.

Komplexe Regimes sind durch die Koordination der Einnahmezeiten und die Einhaltung der richtigen Zeitabstände zwischen den einzelnen Tabletten für einige Patienten oftmals schwer in der Handhabung. Wie beschrieben, ist die Anzahl der täglichen Tabletten einer der wesentlichen Einflussfaktoren der Adhärenz. Neben den Dosierungsintervallen stellt oftmals auch die Einhaltung bestimmter Nahrungsvorschriften eine besondere Herausforderung dar (Eldred et al., 1998; Paterson et al., 2000).. Dies kann durch die neuen Medikamente erleichtert werden. Durch die Reduzierung der Dosis der STR auf eine Tablette am Tag, wird den Patienten die Einnahme erheblich vereinfacht und die Gefahr von Einnahmefehlern massiv verringert. Ganz ohne Einnahmehinweise kommen allerdings auch die neuen Präparate nicht aus. Beispielsweise ist die Einnahme zu einer festen Mahlzeit bei Eviplera® und Stribild® ratsam (Gilead Sciences, 2013). Allgemein lassen sich die STR allerdings wesentlich besser an die Lebensumstände der Patienten anpassen. Sind Patienten beruflich oder privat häufig unterwegs, müssen sie nur noch ein Medikament mitnehmen. Auch in Bezug auf die Stigmatisierung und Diskriminierung von HIV-Infizierten lässt sich eine Tablette am Tag besser im Alltag integrieren. Der Patient kann beispielsweise am Arbeitsplatz die Tablette unauffällig einnehmen und hat keine Pillendose bei sich, die auf eine schwerwiegende Krankheit hindeuten könnte. Theoretisch ist auch denkbar, dass HIV-Patienten durch die Reduzierung der täglichen Tablettenanzahl seltener an ihre Erkrankung erinnert werden. Dies könnte durchaus einen positiven Effekt auf das psychische Wohlbefinden der Patienten ausüben.

Ein weiterer Vorteil der STR bieten die hohen Wirkstoffspiegel, wenn ein STR nicht rechtzeitig zu den gewohnten Zeiten eingenommen werden kann. In diesem Fall ist es möglich die Einnahme, je nach Präparat, zwischen 12 und 18 Stunden später nachzuholen. Nach dieser Zeitspanne sollte diese Dosis jedoch ausgelassen werden und das gewohnte Einnahmeschema wieder aufgenommen werden (Gilead Sciences, 2015, Viiv Helathcare, 2015). Zeitzonewechsel oder andere Gründe, die eine rechtzeitige Einnahme oftmals verhindern, sind damit nicht mehr so problematisch. Trotzdem muss daran erinnert werden, dass ein ausgelassenes STR auch gleichzeitig eine Nichteinnahme einer kompletten antiretroviralen HIV-Therapie mit allen drei Wirkstoffen bedeutet und damit nicht verharmlost werden darf.

In den USA sind, seit der Verschreibung der STR, bereits erste Kostenreduzierungen durch weniger Krankenhausaufenthalte und Krankheitsprogressionen verzeichnet worden (Sax et al., 2012). Eine bessere Adhärenz bedeutet eine bessere Virussuppression und weniger Krankheitsprogressionen. Eine 10 %ige Erhöhung des Adhärenzgrades kann Krankheitsprogressionen um bis zu 21 % reduzieren (Bangsberg et al., 2001). Erfolgreich behandelte Patienten sind darüber hinaus nicht mehr ansteckend, sodass ein deutlicher Anstieg der Therapietreue letztendlich einen positiven Effekt auf die Inzidenzraten sowie auf die Morbiditäts- und Mortalitätsraten haben könnte. Gleichzeitig reduziert sich das Risiko der Übertragung resistenter Virenstämme in der Bevölkerung. Inwieweit die Single-Tablet-Regimes einen Einfluss auf die Kosten des deutschen Gesundheitssystems haben, ist derzeit allerdings noch nicht klar und kann erst in den nächsten Jahren erforscht werden. Eine Verbesserung der Adhärenz durch Single-Tablet-Regimes lässt jedoch weniger indirekte und intangible Folgekosten vermuten.

Für die jeweiligen Pharmaunternehmen kann eine Steigerung der Adhärenz durch Single-Tablet-Regimes gleichzeitig eine Sicherung des Umsatzes bedeuten. Durch eine erhöhte Adhärenz kommt es zu weniger Therapieversagen, sodass das eine STR über einen längeren Zeitraum verschrieben werden kann (Paterson et al., 2000). Wie in der Studie von Sweet et al. ersichtlich wurde, haben Single-Tablet-Regimes darüber hinaus ein deutlich geringeres Risiko eines Therapieabbruches als Multi-Regimes (Sweet et al., 2014).

Die beste Voraussetzung für eine vollständige Adhärenz und eine lange Therapietreue mit Erfolg wäre folglich ein über den Therapieverlauf umfangreich aufgeklärter Patient mit einem guten Arzt-Patient-Verhältnis und einer hohen Bereitschaft, das Leben an die Anforderungen und Umstände der HIV-Infektion und -Therapie anzupassen. Darüber hinaus sollte der Patient psychisch stabil sein, keine Komorbiditäten aufweisen und sozioökonomisch über genügend Ressourcen verfügen. Dass dieses hochgesteckte Ziel nicht immer erreichbar zu sein scheint, zeigen die niedrigen Durchschnittsraten der Adhärenz in der HIV-Therapie (Machtinger & Bangsberg, 2006). Während der Arzt an seiner Aufklärungsstrategie, seiner Akzeptanz oder Empathie gegenüber dem Patienten arbeiten kann und die Forschung weiterhin nach verträglicheren antiretroviralen Medikamenten mit vereinfachter Anwendung sucht, ist der wesentliche Erfolg der Therapie letztendlich von der Adhärenz des Patienten abhängig. Dies erfordert eine interdisziplinäre Forschung aus Medizin und Gesundheitswissenschaftlern, um sowohl den Einfluss der Medikamente als auch sozialer Komponenten auf die Adhärenz zu untersuchen. Diese Studien müssen genau geplant und umgesetzt werden. Dies erscheint auf den ersten Blick als kostenintensiv. Sollten sich jedoch die Prognosen der

Kostenreduzierung bestätigen, werden langfristig Kosten gesenkt und das Wohlbefinden der Patienten gesteigert. Darüber hinaus wird der wohl wichtigste Aspekt, das einst hochansteckende HI-Virus in seiner Ausbreitung zu hindern, weiter gefördert werden.

## 9. Fazit

Zunächst wurde in der vorliegenden Arbeit die Art und Weise der Vermehrung des HI-Virus betrachtet. Dabei wurden die elementaren Funktionsweisen der drei für die Vermehrung des HI-Virus essenziellen Enzyme vorgestellt. Virologisch gesehen, ist es bei der HIV-Therapie wichtig, die Funktion dieser Enzyme durch verschiedene Substanzklassen zu hemmen. Dies wird zum einen erreicht durch die Hemmung der Reversen Transkriptase, die für die Umschreibung des aus RNA bestehenden Virus-Erbguts in DNA verantwortlich ist. Zum Zweiten durch die Hinderung der Integrase ihr Erbgut in die Zelle zu integrieren. Als Drittes wird die Protease daran gehindert, Virusproteine in funktionsfähige Einheiten zurechtzuschneiden.

Der Wissenschaft ist es damit in den letzten 30 Jahren gelungen die Vermehrung des Virus auf beachtliche Weise einzudämmen. HIV-Infizierte haben dank dieser modernen Therapie heute die gleichen Lebenserwartungen wie Menschen ohne HIV-Infektion. Das Virus ist bei korrekt durchgeführter Behandlung nicht einmal mehr im Blut nachweisbar. Das bedeutet, diese Patienten sind auch nicht mehr ansteckend. Für eine erfolgreiche Therapie ist jedoch eine nahezu vollständige Adhärenz unabdingbar, das heißt es müssen mindestens 95 % der Medikamente korrekt nach Vorschrift eingenommen werden. Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, ist eine suboptimale Einnahme der antiretroviralen Medikamente einer der wichtigsten Faktoren für die Resistenzentwicklung und damit für das Versagen einer HIV-Therapie. Mit jeder Resistenzentwicklung gestaltet sich ein Therapiewechsel aufgrund begrenzter Therapieoptionen schwieriger. Trotzdem nehmen viele HIV-Patienten ihre Medikamente nicht regelmäßig ein. Aus einer Metaanalyse wurde deutlich, dass die durchschnittliche Adhärenz bei lediglich 70 % liegt. Zahlreiche Studien haben sich bereits mit der Problematik der Adhärenz befasst und sich auf die Suche nach Einflussfaktoren begeben. Sie lieferten zum Teil uneinheitliche Ergebnisse. Dass die Adhärenz mit steigender Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten abnimmt, konnte jedoch einheitlich festgestellt werden. Es gibt bereits erste Studien, die eine bessere Adhärenz durch den Einsatz der Single-Tablet-Regimes im Vergleich zu Multi-Regimes aufzeigen konnten. Auch die Therapieabbrüche ließen sich durch die innovative Therapievereinfachung verringern. Die vier betrachteten klinischen Studien zu diesen Präparaten zeigten, dass die Single-Tablet-Regimes virologisch effektive Therapien darstellen. Die Patienten waren nach 48 Wochen unter der Nachweisgrenze von 50 HIV-1 RNA-Kopien/ml. Ferner sind die Single-Tablet-Regimes im Vergleich zu früheren Therapieoptionen weitaus verträglicher, sodass Nebenwirkungen ein geringeres Hindernis für eine regelmäßige Einnahme darstellen. Welche Langzeitwirkungen zu erwarten sind, lässt sich momentan nur an denen der

Einzelsubstanzen abschätzen. Im Rahmen der Behandlung dieser Langzeitnebenwirkungen kann es jedoch zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommen, die den Therapieverlauf möglicherweise erheblich erschweren.

Die neuen Single-Tablet-Regimes sind eine erhebliche Therapievereinfachung für die Patienten. Trotzdem sind die wenigen Ergebnisse der Studien zur Erhöhung der Adhärenz durch Single-Tablet-Regimes noch nicht als optimal zu bewerten. Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, wird die notwendige Adhärenz von mindestens 95 % nach wie vor nicht von allen Patienten erreicht. Zwar verbessert sich die Adhärenz mit jeder Therapievereinfachung, dennoch scheint sie weiterhin ein massives Problem der HIV-Therapie zu bleiben. Um das Phänomen der Adhärenz zu ergründen und richtige intervenierende Maßnahmen entwickeln zu können, müssen zunächst weitere Forschungen erfolgen. Hier gilt es vor allem, widerspruchsfrei die Hintergründe für eine niedrige Adhärenz herauszufinden. Wie gezeigt werden konnte, gibt es bislang keine geeigneten Methoden, die Adhärenz zuverlässig zu erheben. Überwiegend basieren die Ergebnisse der Adhärenz auf der Selbstberichtsmethode der Patienten über ihr eigenes Einnahmeverhalten. Diese ist jedoch besonders anfällig für Störfaktoren. Darüber hinaus ist es der Wissenschaft noch nicht gelungen, Methoden zu entwickeln, um die multiplen Einflussfaktoren der Adhärenz ausreichend zu erfassen. Bis heute ist unklar, wie viele Faktoren in welchem Zusammenhang die Einnahmetreue beeinflussen. Um problemorientierte und nachhaltige Interventionsmaßnahmen entwickeln zu können, muss genau an dieser Forschungslücke angesetzt werden. Denn trotz der rasanten Fortschritte der HIV-Therapie, in der Wirkung als auch in der Vereinfachung, ist letztendlich der Erfolg einer HIV-Therapie im Wesentlichen vom Einnahmeverhalten des Patienten abhängig.

## Quellenverzeichnis

Autran, B.;Theodorou I.; Carcelain, G.; De Martin, P (Hrsg.) (2014). HIV-Infektion und AIDS: neue Daten neue Hoffnung. Paris: *ScorinForm*.

Airoldi, M.; Zaccarelli, M.; Bisi, L.; Bini, T; Antinori, A.; Mussini F.; Bai,C.; Orofino, G.; Sighinolfi, L.; Gori, A.; Suter, F.; Maggiolo, F.(2010). One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence*, 7, 115–125.

Badiee, J.; Riggs, P.K.; Rooney, A.S.; Florin, V.; Grant, I.; Atkinson, H.J.; Moore, D.J.(2012). Approaches to Identifying Appropriate Medication Adherence Assessments for HIV Infected Individuals with Comorbid Bipolar Disorder. *AIDS PATIENT CARE and STDs*, 26, 7, 388–394.

Bangsberg, D.R.; Hecht, F.M.; Charlebois, E.D.(2000). Adherence to protease inhibitors. HIV- viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*, 14, 357–66.

Bartlett, J.A. (2000). Addressing the Challenges of Adherence. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 29, 2–10

Battegay M.; Bogner, J.R.; Rockstroh J.K.(Hrsg.) (2012). HIV-Infektion. Chronische Krankheiten mit Komorbiditäten. Internist. Berlin: Springer Verlag GmbH

Buhnk, T.; Spinner, C. (2104). Management von Nebenwirkungen. In: Hoffman, C.; Rockstroh, J.K (Hrsg.) HIV 2014/2105. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. 286-287

Bristol Myers Squibb&Gilead Sciences (2007). Atripla® Efavirenz/Emtricitabin/  
Tenofoviridisoproxil Fumarate. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.  
URL.: <http://www.ema.europa.eu> Zugriff: 11.01.2015

Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (2008). Rote-Hand- Brief zu Abacavir.  
URL.:<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2008/rhb-abacavir.pdf> Zugriff: 10.12.2014

Chesney M.A.; Ickovics J.R.; Chambers D.B. (2000). Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. *AIDS Care*, 12, 255–66

Cohen, C.; Nieto-Cisnersos, L.; Zala, C. (2005), Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin*. 21, 1683–1692

Cohen, C. ICAAC (2012). San Francisco #H-21.  
URL:<http://arvt.ru/sites/default/files/ARV-Adherence-ICAAC-2012-H-211.pdf> Zugriff: 30.12.2014

Cohen, C. (2007). Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV clinical trials*, 8, 1, 19–23.

Deutsche AIDS-Hilfe (2000). Leitfaden Medizinische Behandlungsmöglichkeiten bei HIV und AIDS: Berlin: Heenemann GmbH & Co

Deutsche AIDS-Gesellschaft (2010). Laborwerte und was sie bedeuten. MED-INFO. Auflage 77.  
URL.: [http://www.aidshilfe.de/sites/default/files/medinfo\\_77\\_Laborwerte.pdf](http://www.aidshilfe.de/sites/default/files/medinfo_77_Laborwerte.pdf).  
Zugriff: 25.11.2014

Deutsche AIDS-Gesellschaft (2014). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion.  
URL.: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>. Zugriff.: 2.02.2015

- Diekmann, A. (2007). Empirische Sozialforschung: Grundlagen, Methoden und Anwendungen. Hamburg: Rowohlt Taschenbuch-Verlag
- Doerr, H. (2010). Allgemeine Virologie. In: Doerr, H, Gerlich, W.H. (Hrsg.) Medizinische Virologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag S. 3–204
- Eldred, L.J.; Wu, A.W.; Chaisson, R.E. (1998). Adherence to antiretroviral and Pneumocystis prophylaxis in HIV Diseases. *J Acquir Immune Defic. Syndr.*;18;117–25
- Esser, S. (2012). Mehr Auswahl für die komplette Therapie. MWM-Fortschritte der Medizin. Sonderheft 1. 17–19
- European AIDS Clinical Society (2014). Guidelines. Version 7.1 November 2014.  
URL.: [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_english\\_71\\_141204.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_english_71_141204.pdf) Zugriff: 15.02.2014
- Garcia, R.; Scholley, R.T.; Badaro, R. (2003). An Adherence trilogy is essential for long-term HAART success. *Braz J Infect Dis.*; 307–14
- Gazzard, B.; Ali, S., Muhlbacher, A.; Ghafouri, N.; Maggilio, F.; Golics, C.; Nozza, S.; Fuster, M.J.; Antela, A.; Parienti, J.J.; Dang, N.; Bregigeon, S.R.; Nezie, A.; Murray, M. (2007). Patient preferences for characteristics of antiretroviral therapies: results from five european countries. *J Int AIDS Soc. eCollection*
- Ghidei, L.; Simone, M.J.; Salow, M.J.; Zimmerman, K.M.; Paquin, A.M. (2013). Aging, Antiretrovirals, and Adherence: A Meta Analysis of Adherence among Older HIV-Infected Individuals. *Drugs & Aging*, 809–19.
- Gilead Sciences (2011). Eviplera® Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil Fumarate. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.  
URL.: <http://www.ema.europa.eu> Zugriff: 12.01.2015
- Gilead Sciences (2013). Stribild® Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Fumarate. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.  
URL.: <http://www.ema.europa.eu> Zugriff: 12.01.2015
- Golin, C.E.; Liu, H.; Hays, R.D.; Miller, L.G.; Beck, C.K.; Ickovics, J.; Kaplan, A.H.; Wenger, N.S.(2002). A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Intern Med*, 17, 756–65.
- Gordillo, V.; del Amo, J.; Soriano, V.; Ganzalez-Lahoz, J. (1999). soziodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS*, 13, 1763–1769
- Graefe, K.L.; Werner, K.; Bönisch, H. (2011). Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Greenberg, R.N. (1984). Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther.*, 6, 592–599.
- Hanna, D.; Hessol, N.; Kaplan, R. (2014). Increase in single-tablet regimen use and associated improvements in adherence-related outcomes in HIV-infected women. *Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes. MEDLINE*;65(5), 587–596
- Hinkin, C.H.; Barclay, T.R.; Castellon, S.A.; Levine, A.J; Durvasula, R.S.; Marion, S.D; Myers, H.F.; Langshore, D. (2007). Drug Use and Medication Adherence among HIV-1 Infected Individuals. *AIDS and Behavior*, 11(2), 185-197
- Hodder, S.L.; Mounzer, K.; DeJesus, E.; Ebrahimi, R.; Grimm, K.; Esker, S.; Ecker, J.; Farajallah, A.; Flaherty, J.F. (2010). Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1–Infected

subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of Efavirenz, Emtricitabine and Tenofovir DF. *Aids Patient Care and STDs*, 24(2), 87

Hoffmann, C. (2104). Historie. In: Hoffman, C., Rockstroh, J.K. (Hrsg.) HIV 2014/2105. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. 64

Hoffmann, C. (2104). Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffman, C., Rockstroh, J.K. (Hrsg.) HIV 2014/2105. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. 68

Hoffmann, C. (2104). Wann mit einer ART anfangen ?. In: Hoffman, C., Rockstroh, J.K. (Hrsg.) HIV 2014/2105. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. 174

Hoffmann, C. (2104). Womit eine ART umstellen ?. In: Hoffman, C., Rockstroh, J.K. (Hrsg.) HIV 2014/2105. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. 227

Hoffmann, C. (2104). Wann eine ART umstellen ?. In: Hoffman, C., Rockstroh, J.K. (Hrsg.) HIV 2014/2105. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. 225

Hoffmann, C.; Noah, C. (2104). Monitoring ART. In: Hoffman, C., Rockstroh, J.K. (Hrsg.) HIV 2014/2105. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. 260f

Horn, F. (2012). *Biochemie des Menschen. Lehrbuch für das Medizinstudium*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Kirchhoff, F. (2010). Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). In: Doerr, H.; Gerlich, W.H. (Hrsg.) *Medizinische Virologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 315–716

Krumme, A.; Kaigamba, F.; Binagwaho, A.; Murray, M.B.; Rich, M.; Franke, L.; Molly F. (2014) Depression, adherence and attrition from care in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. *J Epidemiol Community Health*, 10, 1136

Kruse, G. (2007). *Therapeutisches Drug Monitoring von Nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren*. Köln: Köllner Wissenschaftsverlag

Langmann, P.M. (2008). Compliance HIV- Resistenz URL: [http://cme.medlearning.de/compliance\\_hiv/resistenz/s3\\_4.htm](http://cme.medlearning.de/compliance_hiv/resistenz/s3_4.htm) Letzter Zugriff 17.12.2014

Lyseng-Williamson; K.A., Lesley, S (2012). Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir Disproxil Fumarate Single-Tablet-Regimen: A guide to its use in HIV-1 infections. *Clin Drug Investing*, 32, (10), 715–722

Machtinger, E.L.; Bandsberg, D.R. (2006). Adherence to antiretroviral therapy. HIV Insite Knowledge Chapter URL: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-02-09> Zugriff: 12.12.2014

Mallal, S.; Phillips, E.; Carosi, G.; Molina, J.M.; Workman, C.; Tomažič, J.; Jägel-Guedes, E.; Rugina, S.; Kozyrev, O.; Cid, J.F.; Hay, P.; Nolan, D.; Hughes, S.; Hughes, A.; R.; S.; Fitch, N.; Thorborn, D.; Benbow, A. (2008). HLA-B\*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med*, 358, 568–579

Malta, M.; Magnani, M.; Strathdee, S.; Bastos, F.I. (2008). *Adherence to antiretrovirale therapy among Drug users: A Meta Analysis* : Berlin: Springer Science + Business Media, LLC

Mannheimer, S.; Friedland G.; Matts J. Self-reported antiretroviral adherence correlates with HIV viral load and declines over time [AbstractTuOrB421]. 13th International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 2000

Möller, H.J. (2006). *Innovation und Wandel der antidepressiven Therapie in Deutschland: Compliance und Adhärenz antidepressiver Medikation*. Georg Thieme Verlag Stuttgart.

Nathan, B.; Bayley, J.; Waters, L.; Pos, F.A. (2013). Cobicistat: a Novel Pharmacoenhancer for Co-Formulation with HIV Protease and Integrase Inhibitors Infect Diseases and Therapy. Springer Healthcare Band 2 Ausgabe 2

Nieuwkerk, P.T.; Oort, F. (2005). Self-Reported Adherence to Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Virologic Treatment Response: A Meta-Analysis. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 38, 445–448

Oette, M.; Kaiser, R.; Häussinger, D. (2003). Resistenz in der HIV-Therapie-Diagnostik und Management. Bremen: UNI-MED Verlag AG

Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F. (2014). Dolutegravir + abacavir/lamivudine once daily superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz in treatment naive HIV subjects: 144-week results from SINGLE (ING114467). ICAAC 2014. Washington, DC. Abstract H-647a.

Paterson, D.L.; Swindells, S.; Mohr, J.; Brester, M.; Vergis, E.N.; Squier C.; Wagener, M.M.; Singh, N. (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann-Intern Med., 4, 133

Perry, C. (2013). Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Fumarate Single-Tablet-Regime (Stribild®): A review of its use in the management of HIV-1 Infected Adults. Springer International Publishing Switzerland

Pschyrembel, W. (2012). Klinisches Wörterbuch. Berlin; Bosten: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG

Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt. (2006). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland. Berlin: Oktoberdruck AG

Robert Koch-Institut (2014) HIVAIDS in Hamburg - Eckdaten der Schätzung. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts.  
URL.:[http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten\\_und\\_Berichte/Eckdaten.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/Eckdaten.html). Zugriff: 13.12.2014

Robert Koch-Institut (2014). Epidemiologisches Bulletin 44/2014.  
URL.: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epibull/Archiv/2014/Ausgaben/44\\_14.pdf](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Epibull/Archiv/2014/Ausgaben/44_14.pdf) Zugriff: 2.01.2015

Rockstroh, J.K. (2014). Grundlagen. In: Hoffman, C., Rockstroh, J.K. HIV 2014/2105. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. S.9

Salzberger, B.; Fakhauer, G.; Bogner, J. (2011). Aktuelle HIV-Therapie. Bremen: UNI -MED Verlag AG

Samet, J.H.; Libmann, H.; Steger, K.A.; Dhawan, R.K.; Chen, J.; Shevitz, A.H.; Dewees-Dunk, R.; Levenson, S.; Kufe, D. & Craven, D.E. Compliance with zidovudine monotherapy in patients infected with Human Immunodeficiency Virus, Typ-1: a cross-sectional study in a municipal hospital clinic. American Journal of Medicine, 1992; 92: 495–502

Sax, P.E.; Meyers, J.L.; Mugavero, M, Davis, K.L. (2012). Adherence to Antiretroviral Treatment and Correlation with Risk of Hospitalization among Commercially Insured HIV Patients in the United States. PLoS ONE, 7,(2), 31591

Schäfer, C. (2011). Patientencompliance-Messung- Typologie-Erfolgsfaktoren. Berlin: Springer Verlag GmbH

Streeck, H, Altfeld, M. (2014). Die akute HIV-1 Infektion. In: Hoffman, C., Rockstroh, J.K. HIV 2014/2105. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. S. 57

Singh, N.; Bergmann, S.M.; Swindells, S. (1999). Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clin Infect*; 29, 8824

Statistisches Bundesamt (2015). Anzahl der Todesfälle nach Todesursachen in Deutschland in den Jahren 2011 bis 2013. Statista

URL.: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/158441/umfrage/anzahl-der-todesfaelle-nach-todesursachen/> Zugriff 29.12.2014

Stone, V.E; Adelson-Mitty, J; Duefield, C.A.(1998). Adherence to protease inhibitor (PI) therapy clinical practice: usefulness of demographics, attitudes and knowledge as predictors. (abstract 32337). 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3. 1998

Stone, V.E.; Jordan, J. Tolson, J.; Miller, R.; Pilon, T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:808–816.

Sweet, D.; Song, J.; Zhong, Y.; Signorovitch, J. (2014). Real-world medication persistence with single versus multiple tablet regimens for HIV-1 treatment. *Journal Of The International AIDS Society* [serial online]. MEDLINE, 17(4 Suppl 3), 19537

Truven Health Analytics (2015). Databases and online tools. URL.:<http://truvenhealth.com/your-healthcare-focus/Life-Sciences/MarketScan-Databases-and-Online-Tools>. Zugriff.: 02.02.2015

U.S. National Institutes of Health (2015). Clinical Trials. gov. URL.: <https://www.clinicaltrials.gov>. Letzter Zugriff: 04.02.2015, 16:08 Uhr

Viiv Helath Care UK (2014). Triumeq® Dolutegravir50mg/Abacavir600mg/Lamivudin300mg. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL.: <http://www.ema.europa.eu> Zugriff: 12.01.2015 12:43 Uhr

Vogel, M.; Rockstroh, J.K. (2007). Chronische HIV-Infektion. Aktuelle Aspekte der Therapie. *Internist* 48. Berlin: Springer Medizinverlag

Walmsley, S.L.; Antela, A.; Clumeck, N.; Duiculescu, D.; Eberhard, A.; Gutiérrez, F.; Hocqueloux, L.; Maggiolo, F.; Sandkovsky, U.; Granier, C.; Pappa, K.; Wynne, B., Min, S.; Nichols, G.(2013). SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.*, 7, 369, 1807–18

Wagner, G.J; Goggin; K.; Remien, R.H.; Rosen, M.I.; Simoni, J.; Bangsberg, D. R.; Liu, H.H; MACH14 Investigators. (2011). A Closer Look at Depression and the Relationship to HIV Antiretroviral Therapie. *The Society of Behavioral Medicine*, 42, 352

Weilandt, C., Schüler, G. (2002). Adhärenz in der HIV-Therapie-was beeinflusst den Behandlungserfolg. Bonn: Wissenschaftliches Institut der Ärzte Deutschlands gem. e.V.

Wenger, N.; Gifford, A.; Liu, H. (1999). Patient characteristics and attitudes associated with antiretroviral (AR) adherence [Abstract 98]: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999

Wolf, E.; Mauss, S.; Jäger, H. (Hrsg.) (1999). Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

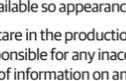
World Health Organization (2003). Adherence to long-term therapies. Switzerland: URL.: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>. Letzter Zugriff: 28.01.2015

Wutoh, A.K.; Elekwachi, O.; Veronica, M.; Powell, D.; Nadina, J.; Campusano, G. (2003). Assessment and Predictors of Antiretroviral Adherence in Older HIV-Infected Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 33, 106–114

## **Abbildungsquellen**

Abbildung 1: Langmann M.P. (2008). Genetische Barrieren. Compliance-HIV- Grundlagen. CME Modul 1 URL.: [http://cme.medlearning.de/compliance\\_hiv/resistenz/s3\\_4.htm](http://cme.medlearning.de/compliance_hiv/resistenz/s3_4.htm)

Abbildung 2: Bogner, J.R.© (2012). Modell der multifaktoriellen Einflüsse der Adhärenz. HIV & more. URL.: <http://www.hivandmore.de/archiv/2012-4/adhaerenz.shtml>

Generic name	Trade name	Formulation	Standard adult dose	Pills/day	Major side-effects	Food restrictions
<b>Single-tablet regimens</b>						
<b>Dolutegravir / abacavir / lamivudine</b>	Triumeq	 Tablet comprising 50mg dolutegravir, 600mg abacavir and 300mg lamivudine	One tablet once a day	1	See dolutegravir, abacavir and lamivudine	Take with or without food
<b>Efavirenz / emtricitabine / tenofovir</b>	Atripla	 Tablet comprising 600mg efavirenz, 200mg emtricitabine and 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	See efavirenz, emtricitabine and tenofovir	Take on an empty stomach, preferably at bedtime
<b>Elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir</b>	Stribild	 Tablet comprising 150mg elvitegravir, 150mg cobicistat, 200mg emtricitabine, 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, abnormal dreams, headache, fatigue, dizziness, insomnia, rash, flatulence, sleepiness <b>Rare:</b> Serious liver problems, kidney problems, bone thinning	Take with food
<b>Rilpivirine / emtricitabine / tenofovir</b>	Eviplera	 Tablet comprising 25mg rilpivirine, 200mg emtricitabine and 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	See rilpivirine, emtricitabine and tenofovir	Take with food
<b>Fixed-dose combinations</b>						
<b>Abacavir / lamivudine</b>	Kivexa	 Tablet comprising 600mg abacavir and 300mg lamivudine	One tablet once a day	1	See abacavir and lamivudine	Take with or without food
<b>Abacavir / lamivudine / zidovudine</b>	Trizivir	 Tablet comprising 300mg abacavir, 150mg lamivudine and 300mg zidovudine	One tablet twice a day	2	See abacavir, lamivudine and zidovudine	Take with or without food
<b>Emtricitabine / tenofovir</b>	Truvada	 Tablet comprising 200mg emtricitabine and 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	See emtricitabine and tenofovir	Best taken with food, but can be taken on an empty stomach
<b>Lamivudine / zidovudine</b>	Combivir	 Tablet comprising 150mg lamivudine and 300mg zidovudine	One tablet twice a day	2	See lamivudine and zidovudine	Take with or without food
<b>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</b>						
<b>Abacavir</b>	Ziagen	 300mg tablet	300mg twice a day or 600mg once a day	2	<b>Common:</b> Nausea, vomiting, diarrhoea, fever, headache, abdominal pain, tiredness, loss of appetite <b>Rare:</b> Hypersensitivity reaction, lactic acidosis	Take with or without food
<b>Emtricitabine</b>	Emtriva	 200mg capsule	200mg once a day	1	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, headache, raised creatine kinase levels, skin darkening <b>Rare:</b> Lactic acidosis, liver damage	Take with or without food
<b>Lamivudine</b>	Epivir	 150* and 300mg tablets	150mg twice a day or 300mg once a day	2 1	<b>Common:</b> Nausea, vomiting, diarrhoea, headache, abdominal pain, hair loss, fever, insomnia (difficulty sleeping), rash, tiredness, joint pain <b>Rare:</b> Lactic acidosis, liver damage	Take with or without food
<b>Zidovudine</b>	Retrovir	 100 and 250mg* capsules	250mg twice a day	2	<b>Common:</b> Nausea, vomiting, fatigue, headache, dizziness, weakness, muscle pain, loss of appetite, fever <b>Rare:</b> Blood disorders, lipodystrophy, lactic acidosis	Take with or without food
<b>Nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI)</b>						
<b>Tenofovir</b>	Viread	 245mg tablet	245mg once a day	1	<b>Common:</b> Nausea, vomiting, diarrhoea, flatulence, dizziness, low blood phosphate levels, weakness, rash, headache, stomach pains, fatigue, bloating <b>Rare:</b> Kidney problems, bone thinning	Take with food
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</b>						
<b>Efavirenz</b>	Sustiva Stocrin	 600mg tablet* and 200mg capsule	600mg once a day	1 or 3	<b>Common:</b> Rash, dizziness, sleep disturbance, abnormal dreams, impaired concentration, nausea, vomiting, headache, tiredness, diarrhoea, anxiety, depression, suicidal thoughts <b>Rare:</b> Psychosis, severe rash, liver problems	Take on an empty stomach, preferably at bedtime
<b>Etravirine</b>	Intelence	 100 and 200mg* tablet	200mg twice daily	2 or 4	<b>Common:</b> Rash, peripheral neuropathy <b>Rare:</b> Severe rash (Stevens Johnson syndrome)	Take with food
<b>Nevirapine</b>	Viramune	 200mg tablet	200mg once a day for two weeks then 200mg twice a day	2	<b>Common:</b> Liver toxicity, allergic reaction, rash, nausea, headache, fatigue, stomach pain, diarrhoea <b>Rare:</b> Severe rash (Stevens Johnson syndrome)	Take with or without food
<b>Nevirapine</b>	Viramune prolonged-release	 400mg tablet	400mg once a day after introductory period on non-extended-release nevirapine	1	<b>Common:</b> Liver toxicity, allergic reaction, rash, nausea, headache, fatigue, stomach pain, diarrhoea <b>Rare:</b> Severe rash (Stevens Johnson syndrome)	Swallow whole. Take with or without food
<b>Rilpivirine</b>	Edurant	 25mg tablet	25mg once a day	1	<b>Common:</b> Insomnia (difficulty sleeping), headache, rash, raised liver enzymes, depression, dizziness, stomach pains, vomiting <b>Rare:</b> At doses above 25mg may cause a disturbance to the heart rhythm	Take with a meal
<b>Protease inhibitors</b>						
<b>Atazanavir</b>	Reyataz	 150, 200 and 300mg* capsule	300mg with 100mg ritonavir once a day	2 or 3 §	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, rash, stomach ache, headache, insomnia (difficulty sleeping), vomiting, hyperbilirubinaemia, lipodystrophy, liver toxicity, diabetes <b>Rare:</b> Kidney stones, abnormal liver function, changes in heart rhythm	Take with food
<b>Darunavir</b>	Prezista	 600, and 800mg* tablet	800mg with 100mg ritonavir once a day or 600mg with 100mg ritonavir twice a day	2 to 4 §	<b>Common:</b> Diarrhoea, nausea, rash, stomach pain, vomiting, headache, lipodystrophy, liver toxicity, diabetes, fever <b>Rare:</b> Abnormal liver function, changes in heart rhythm	Take with food
<b>Fosamprenavir</b>	Telzir	 700mg tablet	700mg with 100mg ritonavir twice a day	4 §	<b>Common:</b> Raised lipids, nausea, vomiting, diarrhoea, rash, abdominal pain, headache, dizziness, tiredness, tingling around the mouth, changes in liver and pancreas function, lipodystrophy, liver toxicity, diabetes <b>Rare:</b> Severe rash, changes in heart rhythm	Take with or without food
<b>Lopinavir / ritonavir</b>	Kaletra	 Tablet comprising 200mg lopinavir and 50mg ritonavir	Two tablets twice a day or four tablets once a day	4	<b>Common:</b> Lipodystrophy, raised liver enzymes, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, weakness, heartburn, headache, raised lipids, liver toxicity, diabetes <b>Rare:</b> Changes in heart rhythm	Swallow whole. Take with or without food
<b>Ritonavir</b>	Norvir	 100mg tablet	<b>Full dose:</b> 600mg twice a day <b>To 'boost' other PIs:</b> 100 - 200mg once or twice a day	12 1 to 4	<b>Common (at full dose):</b> Raised lipid and liver enzymes, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, headache, weakness, numbness around the mouth, bad taste in mouth, lipodystrophy, liver toxicity, diabetes <b>Common (at low dose):</b> Raised lipid levels <b>Rare:</b> Changes in heart rhythm	Swallow whole. Take with food to avoid nausea
<b>Tipranavir</b>	Aptivus	 250mg capsule	500mg with 200mg ritonavir twice a day	8 §	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, vomiting, abdominal pain, tiredness, headache, fever, liver abnormalities, rash, lipodystrophy, liver toxicity, diabetes, lipid increases, flatulence <b>Rare:</b> Bleeding in brain, changes in heart rhythm	Take with food
<b>CCR5 inhibitor</b>						
<b>Maraviroc</b>	Celsentri	 150* and 300mg tablets	300mg twice a day or 150mg twice a day with ritonavir-boosted PI except tipranavir and fosamprenavir or 600mg twice a day with efavirenz or etravirine without a ritonavir-boosted PI	2 to 4	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, fatigue, headache <b>Rare:</b> Allergic reaction, liver problems	Take with or without food
<b>Integrase inhibitors</b>						
<b>Dolutegravir</b>	Tivicay	 50mg tablet	50mg once a day or 50mg twice a day if taken with efavirenz, nevirapine or tipranavir, or for HIV known to be resistant to integrase inhibitors	1 or 2	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, headache, rash, itching, vomiting, stomach pain or discomfort, insomnia, dizziness, abnormal dreams, fatigue, flatulence, increase in liver and muscle enzymes. <b>Rare:</b> Allergic reaction, liver problems	Take with or without food
<b>Elvitegravir</b>	Vitekta	 85, 150mg* tablet	85mg once a day with atazanavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir 150mg once a day with darunavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir	1	<b>Common:</b> Stomach pain, vomiting, rashes, headache, diarrhoea, nausea, tiredness <b>Rare:</b> Depression, suicidal thoughts, insomnia, problems with digestion (dyspepsia), feeling bloated, flatulence, dizziness, tingling, sleepiness, abnormal taste.	Take with food
<b>Raltegravir</b>	Isentress	 400mg tablet	400mg twice a day	2	<b>Common:</b> Headache, insomnia (difficulty sleeping) <b>Rare:</b> Severe rash, hypersensitivity reaction, extreme thirst	Take with or without food

\*Formulation(s) shown. § Includes ritonavir tablet(s).

Generic versions of some drugs are available so appearances may vary.

The editors have taken all reasonable care in the production of this publication. Neither NAM, nor the editors, can be held responsible for any inaccuracies or mis-statements of fact beyond their control. Inclusion of information on any treatment or therapy does not represent an endorsement of that treatment or therapy by NAM or the editors. The information should always be used in conjunction with professional medical advice.

This drug chart is produced by an organisation called NAM. NAM provides people working in the global fight against HIV & AIDS with up-to-date and impartial information. Please visit us at our website where you can read the latest HIV news and sign up for free email updates. We welcome your feedback on our information resources.

**NAM, Acorn House, 314-320 Gray's Inn Road, London WC1X 8DP.**  
Email info@nam.org.uk Web www.aidsmap.com

We are grateful to ViiV Healthcare for funding the development of this resource. ViiV Healthcare has had no editorial control over the content.