

AIDS-HILFE KÖLN

MED-INFO

Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

Ausgabe 60

Dezember 2006

Therapiepausen

Zu dieser Ausgabe

Das Bild der HIV-Infektion hat sich in den vergangenen Jahren durch die erfolgreiche Behandlung mit der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie (HAART) nachhaltig verändert. Die Häufigkeit an Erkrankungen durch HIV und die Sterblichkeit haben deutlich abgenommen. Entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung ist allerdings eine möglichst genaue und regelmäßige Einnahme der HIV-Medikamente, was verständlicherweise nicht allen leicht fällt. In diesem Zusammenhang wurde in den vergangenen Jahren über kaum ein Thema so viel diskutiert wie über Therapiepausen. Die Gründe für Therapiepausen sind vielfältig. In diesem Heft wird der aktuelle Wissensstand über Therapiepausen zusammengefasst.

Einleitung

Das medizinische Wissen bezüglich HIV ist im stetigen Wandel. So war es zum Beispiel Mitte der 90er Jahre üblich, die HIV-Medikamente so früh wie möglich einzusetzen („hit hard and early“). Erfahrungen aus dem letzten Jahrzehnt haben aber gezeigt, dass der Beginn der HIV-Therapie bei hohen Helferzellzahlen (höher als 350) den Patienten nicht nur Vorteile bringt, sondern auch gewisse Gesundheitsrisiken in Form von Langzeitnebenwirkungen. Einen ähnlichen Wandel haben die Therapiepausen in den letzten Jahren erlebt.

Vor dem Hintergrund einer lebenslangen HIV-Therapie ist es nicht nur für Patienten, sondern auch für Ärzte und Forscher wünschenswert, die regelmäßige Einnahme der Medikamente durch geplante Pausen zu unterbrechen. Viele verschie-

dene Studien sind zum Teil zu gegensätzlichen Erkenntnissen darüber gekommen, ob HIV-Therapiepausen wirklich vorteilhaft sind. Vor kurzem musste die bisher größte Studie zu Therapiepausen vorzeitig gestoppt werden, weil es den Patienten, die ihre Therapie unterbrochen hatten, schlechter ging, als denen, die ihre Therapie ohne Unterbrechung eingenommen hatten. Die Erkenntnisse aus dieser großen Studie werden sicher die Therapiestrategien in den kommenden Jahren stark beeinflussen, was jedoch nicht heißen muss, dass Therapiepausen zukünftig kein Thema mehr in der HIV-Behandlung sein werden. Deswegen beschäftigt sich diese Ausgabe sowohl mit den theoretischen Überlegungen zu Therapiepausen als auch mit den Risiken, die tatsächlich mit Therapiepausen einhergehen können.

Was sind Therapiepausen?

Wer sich mit Therapiepausen auseinandersetzen will und nicht nur „einfach mal eine Zeit lang“ seine Medikamente nicht nehmen will, der kommt nicht umhin, sich mit einigen Grundlagen vertraut zu machen. Es ist nämlich ein großer Unterschied, ob man lediglich die Medikamente absetzt, oder eine geplante, strukturierte Therapiepause vornimmt. Dazu müssen eine Reihe von Faktoren berücksichtigt werden: Zu welchem Zeitpunkt hört man auf? Wie lange sollte die Therapie unterbrochen werden? In welcher Reihenfolge sollten die einzelnen Medikamente abgesetzt werden? Gibt es Regeln für den Wiederbeginn? Wie oft sollte eine Unterbrechung wiederholt werden?

Hierbei geht es nahezu ausschließlich um so genannte „strukturierte Therapieunterbrechungen“ oder auch „strategische Therapieunterbrechungen“. Diese Begriffe werden mit dem Kürzel „STI“ abgekürzt. Die Abkürzung stammt aus dem Englischen und heißt dort „structured treatment interruption“. Alle Begriffe bezeichnen eine kontrollierte und genau definierte Unterbrechung der Therapie.

Bei Wissenschaftlern und Ärzten gibt es sehr unterschiedliche Vorstellungen zu Therapiepausen.

Es gibt keine allgemein gültigen Aussagen dazu, wie lange und wie oft die Behandlung unterbrochen werden kann oder soll. In einem Punkt allerdings herrscht Einigkeit: Das gelegentliche Auslassen von Medikamenten (z. B. am Wochenende) oder das unkontrollierte Absetzen und Wiedernehmen (z. B. im Urlaub) fallen **nicht** unter den Begriff einer **strukturierten** oder **strategischen** Therapieunterbrechung.

Heute werden im Wesentlichen zwei verschiedene Arten von strukturierten Therapiepausen unterschieden:

Die Therapiepausen, bei denen die Helferzellzahl ausschlaggebend ist.

Bei dieser Form der Therapiepause soll ein bestimmter Wert für die Helferzellen nicht unterschritten werden, damit keine durch HIV-bedingte Erkrankungen auftreten. Beispielsweise werden die Medikamente abgesetzt, wenn die Helferzellzahl größer als 350 ist. Dann wird so lange mit der Einnahme der Medikamente pausiert, bis die Helferzellen einen kritischen Wert unterschreiten (z. B. 250). Dann nimmt man wieder Medikamente, bis die Helferzellen wieder über den oberen

Wert angestiegen sind. Die Pausen können von Mal zu Mal unterschiedlich lang sein. Ebenso sind die Phasen der Unterbrechungen sehr individuell, also bei jedem Patienten unterschiedlich lang. Eine wesentliche Voraussetzung dieser Form der Therapiepause ist die regelmäßige und engmaschige Kontrolle der Helferzellzahl.

Therapiepausen nach festen Zeitplänen.

Bei dieser Form werden die Pausen in festen Zeitintervallen durchgeführt. Dabei spielt es keine Rolle, wie die Werte für Helferzellen und Viruslast sind. Ein Beispiel dafür ist eine Behandlung, bei der man die Therapie für zwei Monate einnimmt und für einen Monat absetzt. Bei dieser Form der Therapiepause sind die Zeitabstände immer gleich.

Wann können Therapieunterbrechungen durchgeführt werden?

Es ist wichtig zu berücksichtigen, in welcher Phase der HIV-Behandlung man sich gerade befindet. Es werden im Prinzip drei verschiedene Situationen unterschieden:

- Chronische HIV-Infektion, die mit einer stabilen HIV-Therapie erfolgreich behandelt wird. Die Viruslast ist also unter der Nachweisgrenze. Eine HIV-Infektion gilt als chronisch, wenn sie länger als drei Monate besteht.
- Chronische HIV-Infektion, die zwar mit der HIV-Therapie behandelt wird, bei der die Viruslast aber nicht unter der Nachweisgrenze liegt. Die Therapie ist also nicht erfolgreich, weil es das Ziel der HIV-Therapie ist, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu bringen. Gelingt dies nicht, hat sich das Virus vermutlich an die Medikamente gewöhnt (ist resistent geworden).
- Akute (= frische) HIV-Infektion. Dies ist eine absolute Rarität! Es bedeutet nämlich, dass man sich vor ganz kurzer Zeit (wenige Tage bis Wochen) infiziert hat. Der normale HIV-Test ist in dieser Phase noch negativ! Es bedarf schon vieler Zufälle und eines guten Arztes, dass die HIV-Infektion in dieser frühen Phase erkannt wird. Selbst Forschergruppen, die sich speziell mit diesem Thema beschäftigen, haben in vielen Jahren nur ein gutes Dutzend an Patienten zusammenbekommen. Die akute HIV-Infektion wird daher in einem eigenen Abschnitt am Ende des Heftes behandelt.

In aller Regel sollte es kein Problem sein, sich selbst einer der drei Gruppen zuzuordnen. Es muss aber noch einmal betont werden, wie wichtig diese Unterscheidung ist, da man nur so die verschiedenen Überlegungen und wissenschaftlichen Untersuchungen verstehen kann.

Welche Hoffnungen sind mit Therapiepausen verbunden?

Vorteile, die man sich von einer Therapiepause erhofft bzw. früher erhoffte:

- psychologische Erholung
- weniger Nebenwirkungen
- Stärkung des Immunsystems („innere Impfung“)
- Rückbildung von Resistenzen

Psychologische Erholung

Der Wunsch, eine Therapie nicht ein Leben lang nehmen zu müssen, ist naheliegend. Die strikten Einnahmeregeln empfinden viele Patienten als anstrengend und zermürend. Diese Menschen fühlen sich entlastet, wenn das enge Zeitkorsett der Therapie während einer Pause entfällt. Hinzu kommt, dass die Patienten nicht ständig durch die Tabletteneinnahme an die Infektion erinnert werden.

Weniger Nebenwirkungen

Eine Hauptmotivation für Therapiepausen ist die Hoffnung, dass weniger Tabletten auch weniger Nebenwirkungen verursachen. Das gilt besonders für die Langzeitnebenwirkungen wie das Lipodystrophiesyndrom. Da die Medikamente nach gegenwärtigem Kenntnisstand 20, 30, ja sogar 40 Jahre und länger eingenommen werden müssen, könnte – so die Hoffnung – durch Phasen ohne Medikamente die Verträglichkeit über so einen langen Zeitraum verbessert werden.

Stärkung des Immunsystems

Es gab einmal die Hoffnung, dass sich die HIV-spezifische Immunantwort durch wiederholte Therapieunterbrechungen verbessern lassen könnte. Unter „Immunantwort“ wird im Allgemeinen die Fähigkeit des Immunsystems verstanden, das HI-Virus zu erkennen und zu bekämpfen. Man überlegte, dass HIV sozusagen einen Reiz für das Immunsystem darstellt, den es benötigt, um überhaupt eine gegen HIV gerichtete Immunantwort aufzubauen oder aufrecht zu erhalten. Wenn man jetzt mit einer Behandlung die Vermehrung von HIV unterdrückt, wird dieser Reiz weggenommen. Mit jeder Unterbrechung der Therapie aber wird dem Immunsystem dieser Reiz wieder geboten und mit jeder Unterbrechung lernt das Immunsystem besser gegen HIV vorzugehen. So könnten Therapiepausen möglicherweise wie eine „innere Impfung“ wirken.

Rückbildung von Resistenzen

Patienten, deren Therapie versagt und deren Virus Resistenzen gebildet hatte, hofften auf eine Rückbildung der Resistenzen durch Therapiepausen. In diesem Fall könnte dann leichter eine neue Medikamentenkombination gefunden werden, die besser funktioniert.

Was geschieht während einer Therapiepause ?

Viruslast und Helferzellen

Bei fast allen Patienten, die ihre Therapie absetzen, steigt die Viruslast an. Das heißt, dass bereits nach etwa zwei Wochen wieder Viren nachweisbar sind. Auch wenn die Viruslast mehrere Jahre unter der Nachweisgrenze lag, wird sie voraussichtlich wieder ansteigen. Sie steigt in aller Regel auf die gleiche Höhe wie vor Beginn der Therapie. Manchmal kann sie sogar kurzfristig höher steigen.

Die Helferzellen fallen innerhalb kurzer Zeit wieder auf den alten Stand vor Therapie (meist ungefähr nach einem halben Jahr). Der Nutzen der HIV-Therapie für das Immunsystem geht also schnell wieder verloren. Ein Abfall der Helferzellen in den ersten Wochen um 200 bis 300 ist durchaus möglich. Dabei werden große Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten beobachtet. Je niedriger die Helferzellen einmal lagen, umso schneller fallen die Helferzellen in der Regel. Je schneller der Anstieg der Helferzellen nach Einleitung der HIV-Therapie war, umso schneller können sie auch wieder abfallen. Bei älteren Patienten kann die Zahl der Helferzellen schneller sinken sein als bei jüngeren Patienten. Es gibt leider nur eine ganz kleine Gruppe von Patienten, bei denen die Helferzellen nicht fallen. Die Wahrscheinlichkeit dazuzugehören ist extrem gering.

Und das Wichtigste: Wer mit weniger als 200 Helferzellen eine Pause beginnt oder wer während der Pause unter 200 Helferzellen fällt, läuft Gefahr, an opportunistischen Infektionen zu erkranken! Man kann sich ein wenig davor schützen, wenn man die so genannten Prophylaxen nimmt (z. B. Cotrimoxazol gegen eine PCP). Man sollte sich aber schon überlegen, wo dann eigentlich noch der Sinn einer Therapiepause liegt, wenn das eigentliche Ziel der HIV-Therapie – die Verbesserung des Immunstatus – verloren geht und man gleichzeitig regelmäßig andere Medikamente nehmen muss, um sich vor den Folgen des schlechten Immunstatus zu schützen.

Verschlechterung der Erkrankung

Die größte Sorge bei einem Absetzen der Therapie ist immer, dass die HIV-Infektion voranschreitet und gefährliche Erkrankungen auftreten. Nach aktuellem Wissensstand kann man heute sagen: **Das Risiko, an HIV oder Aids zu erkranken oder zu versterben, steigt bei einer Therapiepause um das 2,5-fache an!**

Dieses Wissen stammt vorwiegend aus der so genannten SMART-Studie (SMART ist die Abkürzung für „Strategies for Management of Antiretroviral Therapy“). Das ist die wichtigste und größte Studie zu Therapiepausen, die bislang durchgeführt wurde. Es handelt sich dabei um eine Studie, bei der für die Therapiepausen die Helferzellzahl zugrunde gelegt wurde. In dieser Studie wurden fast 5500 Patienten untersucht. Dabei wurden zwei Gruppen verglichen. Die eine nahm die Medikamente kontinuierlich mit dem Ziel, eine anhaltende Unterdrückung der Viruslast unter die Nachweisgrenze zu erreichen. Die andere Gruppe setzte die Medikamente zwischenzeitlich ab. Die Pausen wurden immer dann gemacht, wenn die Helferzellen über 350 lagen. Rutschte die Helferzellzahl wieder unter 250, wurde wieder mit der Einnahme der HIV-Therapie begonnen.

Obwohl insgesamt – gemessen an der Gesamtzahl der Patienten – nicht viele Erkrankungen auftraten, war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen so eindeutig, dass die Untersuchung zur Sicherheit der Patienten abgebrochen wurde. Dieses Ergebnis war in seiner Deutlichkeit für viele überraschend.

Darüber hinaus zeigten sich auch einige unerwartete Ergebnisse:

- Das Risiko für eine Verschlechterung der HIV-Infektion war besonders für diejenigen Patienten erhöht, deren Viruslast bei Beginn der Pause nicht nachweisbar war. Das heißt, dass gerade bei Patienten, deren Infektion un-

ter Therapie gut kontrolliert war, das Risiko größer war.

- Die beobachteten Aids-Erkrankungen und Todesfälle traten auch bei guten Helferzellzahlen auf. Eine hohe Helferzellzahl zu Beginn einer Pause schützt also nicht unbedingt vor einer Verschlechterung der Erkrankung.
- Überraschend war auch, dass Patienten, die früher einmal sehr niedrige Helferzellen hatten oder bereits an Aids erkrankt waren, kein höheres Risiko für eine Verschlechterung ihrer Erkrankung hatten als andere Patienten.

Neben der SMART-Studie gibt es natürlich noch eine Reihe von anderen Studien, die sich mit Therapiepausen beschäftigt haben. Die Ergebnisse dieser Studien sind teilweise widersprüchlich. So gibt es durchaus einige kleinere Studien, wo bei den Patienten während der Pausen keine wesentlichen Verschlechterungen festgestellt wurden. Möglicherweise sind die Schwellenwerte für die Helferzellen zu niedrig, die in der SMART-Studie gewählt wurden. In anderen Studien mit „besseren“ Ergebnissen wurde beispielsweise ein Wert von 350 Helferzellen als Schwellenwert für den erneuten Beginn mit Medikamenten angewendet (in SMART 250). Es könnte auch sein, dass während einer Therapiepause die Werte häufiger kontrolliert und die Patienten anders betreut werden müssen. Es ist daher denkbar, dass es künftig neue Erkenntnisse über Therapiepausen geben wird, und dass der Stellenwert der Therapiepausen in einigen Jahren anders eingeschätzt wird als heutzutage.

Allerdings wird es sehr schwer werden, Studien durchzuführen, deren Qualität und Größe mit der SMART-Studie vergleichbar sind. Die ungünstigen Ergebnisse der SMART-Studie sind derzeit Stand der Dinge, auch wenn viele auf ein anderes Resultat gehofft hatten.

Wie oben erläutert gibt, es neben den Therapiepausen, deren Maßstab die Helferzellzahl ist, auch Pausen, die nach festen Zeitintervallen durchgeführt werden. Für eine sehr kurze Unterbrechung von wenigen Tagen gibt es derzeit zu wenige Studien, um die Konsequenzen dieser Art von Therapiepausen einschätzen zu können.

Mehrwöchige Pausen im Rahmen einer starren Therapie scheinen ungünstig zu sein. Ein besonderes Problem ist hier die Entstehung von Resistenzen, ohne dass ein klarer Vorteil durch die Pausen zu erkennen ist. Daher dürfte dieses Konzept in der Praxis keine große Bedeutung erlangen (siehe Abschnitt „Entstehung von Resistenzen beim Absetzen“).

Ein weiteres Risiko bei einer Pause ist das so genannte „akute retrovirale Syndrom“. So nennt man die Symptome, die häufig ganz zu Anfang einer HIV-Infektion auftreten. Wenn man die HIV-Therapie absetzt, kann das Virus wieder aktiv werden. In dieser Phase werden manche Patienten richtig krank. Die Symptome ähneln einer akuten HIV-Infektion mit Lymphknotenschwellungen, Fieber, allgemeiner Schwäche, Hautausschlag und Krankheitsgefühl. Diese Erkrankung kann bei einzelnen Patienten so stark ausgeprägt sein, so dass sie eine Zeit lang stark eingeschränkt sind und zum Beispiel nicht arbeiten gehen können.

Ein Sonderfall liegt bei HIV-Positiven vor, die gleichzeitig eine chronischen Hepatitis B haben. Einige HIV-Medikamente wirken gleichzeitig auch gegen Hepatitis B (z.B. Efavirenz, Emtriva, Viread oder Truvada). In diesem Fall können beim Absetzen der Tabletten auch die Hepatitis-B-Viren wieder aktiv werden. Dadurch kann sich eine akute Hepatitis entwickeln – also ebenfalls so wie bei einer Neuinfektion. Dabei können die Betroffenen unter Umständen richtig schwer krank werden.

Wie entstehen Resistenzen?

Die Entstehung von Resistenzen ist einer der wichtigsten Gründe, warum die Therapie nicht mehr funktioniert.

Im Körper von HIV-positiven Menschen werden täglich Milliarden neue Viren produziert. Bei der Vermehrung treten laufend auch Fehler auf, d.h. einige neue Kopien des Virus unterscheiden sich geringfügig von den anderen. Hier spricht man von „Mutanten“. Diese haben manchmal andere Eigenschaften als das Ausgangsvirus, der so genannte „Wildtyp“. HIV kann sich auch an den Stellen verändern, an denen die Medikamente eigentlich die Vermehrung unterbinden sollen (wenn z.B. nicht genügend Wirkstoff im Blut

vorhanden ist). Es „passen“ die antiretroviralen Medikamente nicht mehr richtig und die Wirkung versagt. Diese Mutanten vermehren sich dann ungehindert weiter, obwohl man Medikamente einnimmt. Dies bedeutet, dass man Resistenzen gegen bestimmte Medikamente entwickelt hat. Wenn sich Resistenzen entwickelt haben, wird sich HIV wesentlich schneller (weil ungehindert durch Medikamente) vermehren und der Gesundheitszustand wird sich wahrscheinlich verschlechtern.

Unregelmäßigkeit bei der Medikamenteneinnahme (also schlechte Compliance) ist eine der Hauptursachen für die Entwicklung von Resistenzen.

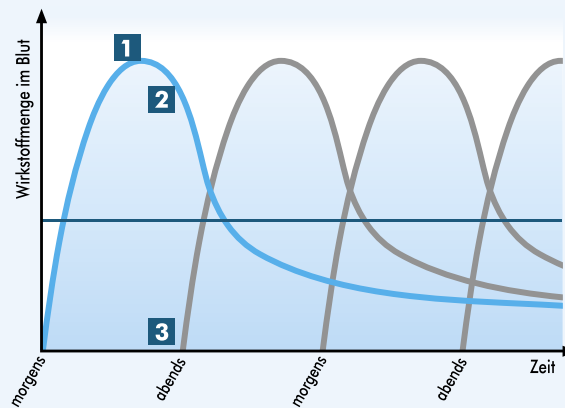


Abb. 1a: Einnahme nach Vorschrift

Wirkstoffmenge die minimal benötigt wird, um die Virusvermehrung zu unterdrücken

Unter Anwesenheit des Medikamentes kann es zur Virusvermehrung und Bildung von Resistenzen kommen

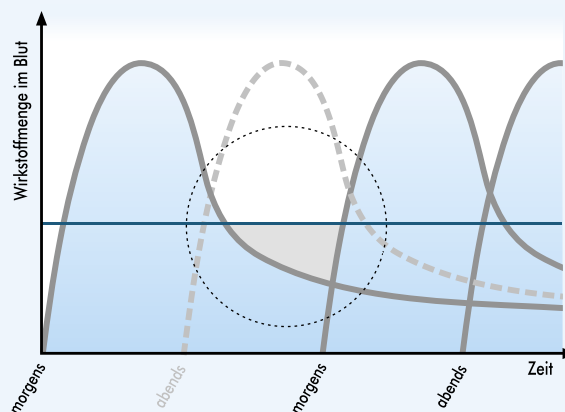


Abb. 1b: Auslassen einer Dosis

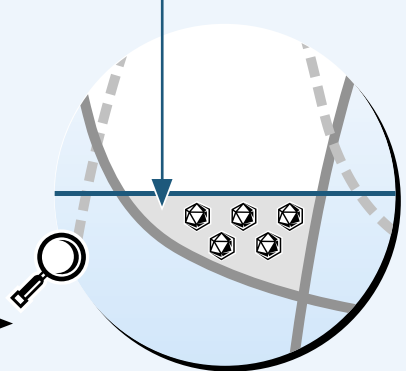


Abb. 1: Einnahme von Medikamenten

- 1** Kurz nach der Einnahme des Medikamentes ist die Konzentration im Blut maximal hoch
- 2** Das Medikament wird im Körper abgebaut, die Konzentration sinkt ab
- 3** Zeit für die nächste Einnahme damit die Medikamentenmenge im Blut nicht so niedrig wird, dass die Vermehrung von HIV nicht mehr ausreichend gebremst wird

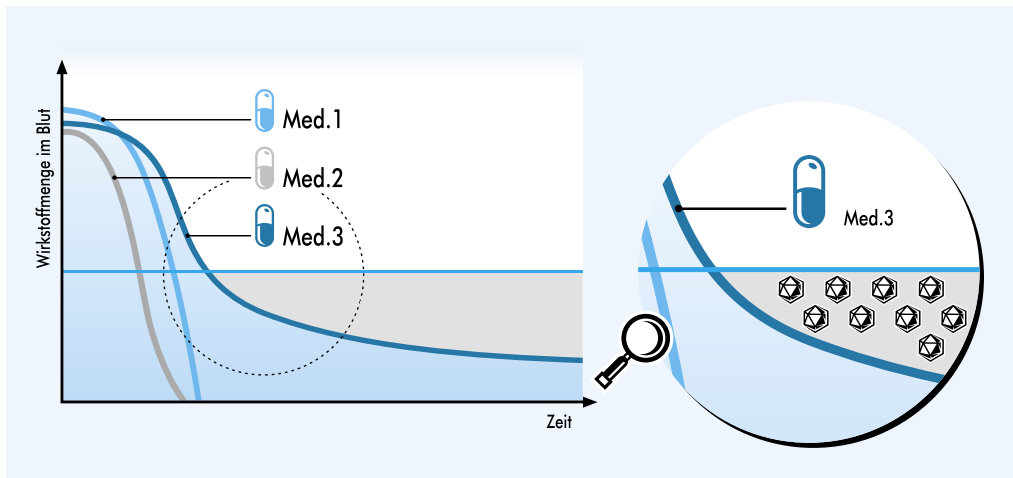


Abb. 2: Unterschiedlicher Abbau von Medikamenten in einer Kombinationstherapie

Entstehung von Resistenzen beim Absetzen

Wenn man eine HIV-Therapie nimmt, die „funktioniert“, sollten eigentlich keine Resistenzen des Virus bestehen. HIV-Positive, die noch keine Resistenzen haben, wollen oft wissen, ob sie nach einer Therapiepause die gleichen Medikamente nehmen können. Erfahrungen haben gezeigt, dass bei Therapiepausen selten neue Resistenzen entstehen, d.h., es kann meistens die gleiche Kombination wie vorher wieder eingenommen werden.

Es gibt allerdings auch einige Studien, in denen durch das Absetzen der Medikamente neue Resistenzen entstanden sind. Noch ist es nicht möglich vorherzusagen, wer nun eine Resistenz entwickeln wird und wer nicht. Es gibt Faktoren, die eine Resistenzentwicklung durch eine Therapiepause begünstigen können:

- Je häufiger eine Pause gemacht wird, desto größer ist das Risiko, dass sich Resistenzen entwickeln werden.
- Wer schon verschiedene Kombinationen einnehmen musste, weil sich früher Resistenzen gebildet hatten, hat ein größeres Risiko durch die Therapieunterbrechung weitere Resistenzen zu entwickeln.
- Es gibt einige HIV-Medikamente, zum Beispiel Sustiva, bei denen eine einzige kleine genetische Veränderung des Virus ausreicht, um nicht mehr zu wirken. Solche kleinen Veränderungen werden durch Schwankungen des Medikamentenwirkspiegels (siehe Kasten S. 7), also auch bei Therapiepausen, begünstigt.

- Medikamente, die langsam vom Körper abgebaut werden und daher länger im Körper verweilen, sind problematischer bei Therapiepausen als Medikamente, die schnell abgebaut werden. Das liegt hauptsächlich daran, dass beim Absetzen der Therapie die (drei) Medikamente der Kombination nicht gleich lange im Körper bleiben. Das führt dazu, dass am Ende nur noch ein einziges Medikament im Blut ist. Und dann können Resistenzen entstehen, weil ein Medikament alleine nicht „stark genug“ gegen das Virus ist (siehe Abbildung 2).

- Unklar ist es derzeit, welchen Einfluss Begleiterkrankungen auf die Resistenzbildung haben können. Wenn beispielsweise eine Hepatitis vorliegt, könnte es sein, dass sich die Geschwindigkeit verändert, mit der die Medikamente aus dem Körper abgebaut werden. Möglicherweise ist in einer solchen Situation die Wahrscheinlichkeit größer, dass es dann zu einer Resistenzbildung kommt.

Größere Ansteckungsgefahr durch erhöhte Viruslast

Wenn man eine Therapiepause macht, steigt die Viruslast wie oben erläutert an. Damit steigt auch die Ansteckungsgefahr für andere! In allen Untersuchungen und Diskussionen zu Therapiepausen wird immer wieder betont, dass eine erhöhte Ansteckungsgefahr für andere kein Argument gegen eine Therapiepause sein könne, da man sich auch bei nicht nachweisbarer Viruslast so verhalten sollte, als könne es zu einer Ansteckung kommen. Dennoch ist es wichtig, dass man sich zumindest über diese Tatsache klar wird.

Gibt es denn jetzt einen Nutzen durch Therapiepausen?

Bessert sich die psychische Situation?

So nahe liegend die Vermutung auch ist, dass es einem „ohne Tabletten“ besser geht: In den Studien ließ sich eine Verbesserung der Lebensqualität oder Verbesserung der psychischen Situation bislang nicht generell nachvollziehen. In der SMART-Studie hatten Patienten, die Therapiepausen machten, tendenziell sogar eine schlechtere Lebensqualität! Das gilt für das allgemeine Befinden, die körperliche Leistungsfähigkeit und das Energieniveau. Auch eine Verbesserung des psychischen Wohlbefindens konnte überraschenderweise nicht beobachtet werden.

Das schließt natürlich nicht aus, dass eine Pause im Einzelfall eine große psychische Erleichterung sein kann und einem die notwendige Luft schafft, um neue Kraft zu schöpfen. Auch wer eine Abneigung gegen seine Pillen hat, schadet sich vermutlich weniger, wenn er sie in Absprache mit seinem Arzt eine Zeitlang absetzt, als dass er sie nicht vorschriftsmäßig nimmt und sich dadurch viele Resistenzen „einfängt“. Leider bleibt die Hoffnung einer Verbesserung des psychischen Befindens oder der Lebensqualität nur auf einzelne Personen beschränkt.

Treten weniger Nebenwirkungen auf?

Manche Nebenwirkungen, wie Durchfälle, Magen-Darm-Probleme, Geschmacksstörungen etc. bilden sich natürlich durch ein Absetzen der Medikamente relativ schnell zurück. Sie sollten bei der Überlegung zu Therapieunterbrechungen nicht die einzige Rolle spielen. Viele der Nebenwirkungen lassen sich gut behandeln oder durch einen Austausch von Medikamenten in den Griff bekommen. Viele Patienten und Ärzte hatten besonders gehofft, durch Therapieunterbrechungen die Häufigkeit und Schwere der Langzeitnebenwirkungen zu verringern. Solche Langzeitnebenwirkungen sind vor allem Schäden an den inneren Organen und das Lipodystrophiesyndrom. Diese Hoffnung hat sich leider nicht erfüllt.

In der SMART-Studie wurden als Maß für Nebenwirkungen Lebersversagen, Herzversagen und Nierenversagen untersucht. Das sind die ausgeprägtesten Nebenwirkungen, die denkbar sind. **Unerwarteterweise traten alle genannten Organschäden häufiger bei den Patienten auf, die Pausen gemacht hatten!** Die Ursache dafür ist noch nicht ganz klar. Vermutlich liegt es daran, dass HIV auch zum Beispiel die Leber befällt, dort eine eigenständige Entzündung hervorruft und sie dadurch schädigen kann.

Auf der anderen Seite normalisieren sich erhöhte Leberwerte und Blutfette nach Absetzen der Therapie relativ rasch, so dass es vielleicht doch einzelne Situationen geben könnte, in denen eine Pause sinnvoll sein mag. Allerdings sind diese Situationen nicht klar definiert. Derzeit scheint es aber mehr als fraglich, ob mit einzelnen oder auch wiederholten Pausen so viel an Medikamenten gespart werden kann, dass dadurch Schädigungen an Organen langfristig verhindert werden können. Es ist bislang ebenfalls nicht bewiesen, ob sich die sichtbaren Veränderungen bei einer Lipodystrophie bessern.

Wird das Immunsystem gestärkt?

Nach allen bislang vorliegenden Ergebnissen lässt sich eine wesentliche Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort durch Therapiepausen nicht erkennen. Im Gegenteil: Es gibt Anzeichen dafür, dass sich die Immunantwort durch Therapiepausen sogar verschlechtert! Die Uhr würde durch Therapiepausen sozusagen wieder zurückgedreht werden. Im schlimmsten Fall könnte man sich mit einer Therapiepause von nur wenigen Wochen die mühsam in mehrjähriger HIV-Therapie „erarbeitete“ Wiederherstellung der Immunfunktionen zunichte machen. Das Therapiepausen das Immunsystem stärken, konnte wissenschaftlich nicht belegt werden, möglicherweise sind sie sogar gefährlich.

Bilden sich Resistenzen während einer Therapiepause zurück?

Patienten, die bereits viele verschiedene Medikamente genommen und dadurch zahlreiche Resistenzen angehäuft hatten, sind die ersten gewesen, bei denen Therapiepausen durchgeführt wurden. Grund dafür war oft, diesen Patienten eine Phase der Erholung vor der weiteren, manchmal sehr belastenden Behandlung zu gönnen (z. B. der so genannten Mega-HIV-Therapie, einer Kombination aus fünf, sechs oder mehr Medikamenten). In der Tat scheint ein Teil der resistenten Viren in einer solchen Therapiepause zu „verschwinden“. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist das ungefähr acht Wochen nach Absetzen der Therapie der Fall (das bedeutet allerdings auch, dass bei der anderen Hälfte der Patienten die resistenten Viren nachweisbar bleiben). Tatsächlich verschwinden resistente Viren in einer Therapiepause aber nicht aus dem Körper, das heißt, **Resistenzen bilden sich nie wirklich zurück**. Das erklärt sich folgendermaßen:

Was viele nicht wissen, ist, dass Viren mit Resistenzen und Viren ohne Resistenzen gleichzeitig im Körper vorhanden sein können. Das Verhältnis von resistenten und nicht-resistenten Viren im Körper wird unmittelbar durch die Medikamenteneinnahme beeinflusst:

- Wenn man Medikamente einnimmt, dann werden die Viren ohne Resistenzen zurückgedrängt – sie können sich nicht mehr vermehren. Viren jedoch, die Resistenzen gegen die eingenommenen Medikamente haben, können sich dagegen ungehindert vermehren. Bei einer Resistenztestung in diesem Fall wird man fast ausschließlich resistente Viren finden.
- Wenn man jetzt die Medikamente weglässt, können sich die Viren ohne Resistenzen wieder ungehindert vermehren. Gleichzeitig nimmt die Vermehrung der resistenten Viren meistens ab (das liegt unter anderem daran, dass resistente

Viren generell nicht so „fit“ sind und sich schlechter vermehren können als Viren ohne Resistenzen). Führt man jetzt eine Resistenzbestimmung durch, wird man vorwiegend Viren ohne Resistenzen nachweisen. **Die Viren mit Resistenzen schlummern aber noch im Körper!**

- Wenn man jetzt Medikamente wieder einnimmt, gegen die Resistenzen vorhanden sind, kommen die resistenten Viren wieder hervor und vermehren sich.

➔ Es ist daher bei einer Resistenztestung sehr wichtig, dass sie noch zu einem Zeitpunkt durchgeführt wird, zu dem die Medikamente eingenommen werden und nicht nach Absetzen der Medikamente!

Bei Patienten, die mehrfach die Therapie wegen Resistenzen gewechselt haben, scheint es also **nur** in ganz ausgewählten Fällen sinnvoll zu sein, eine Therapiepause zu machen. **Denn: Erstens ist das Risiko zu groß, in einer Therapiepause an AIDS zu erkranken. Zweitens gibt es für die meisten Patienten, die resistente Viren haben, neue Medikamente, mit denen häufig eine erfolgreiche Behandlung möglich ist.**

Insgesamt sind die Ergebnisse zu den erhofften Vorteilen von strukturierten Therapiepausen enttäuschend. Bis auf Einzelfälle konnte keine der Hoffnungen, die mit Therapiepausen verbunden sind, bestätigt werden. Therapiepausen als Teil einer Strategie der Behandlung der HIV-Infektion sind auf längere Sicht out!

Und wie ist das bei Patienten mit einer akuten HIV-Infektion?

Anders ist die Situation bei Patienten mit einer akuten HIV-Infektion. Wichtig als Vorbemerkung: von einer akuten HIV-Infektion spricht man, wenn die Ansteckung erst sehr kurze Zeit zurückliegt (wenige Tage bis Wochen), und der Körper noch keine Antikörper gegen das Virus gebildet hat. Wenn bereits Antikörper gegen HIV im Blut vorhanden sind, gilt die HIV-Infektion als chronisch. Es ist allein aufgrund des engen Zeitrahmens sehr unwahrscheinlich, dass eine akute HIV-Infektion tatsächlich diagnostiziert wird. Außerdem sind die Symptome einer akuten HIV-Infektion (die auch nicht alle HIV-Positiven bekommen) so allgemein, dass man denkt, man habe eine Grippe. Wenn das erste Mal auf HIV getestet wird, handelt es sich meistens um eine chronische HIV-Infektion, weil die Ansteckung bereits längere Zeit zurückliegt.

Für Wissenschaftler ist die Phase der akuten Infektion dennoch besonders interessant: An Patienten mit einer tatsächlich akuten HIV-Infektion ist beobachtet worden, dass sie – im Gegensatz zu Patienten mit chronischer Infektion – nach einer oder mehreren Therapiepausen und schließlich dem endgültigen Absetzen der HIV-Therapie in

der Lage sind, ihre Viruslast über einen längeren Zeitraum niedrig zu halten. Die Viruslast bei ihnen ist wesentlich niedriger als vor Beginn der Therapie und auch niedriger als bei einem natürlichen Verlauf der HIV-Infektion, wenn in der sehr frühen Phase keine Behandlung durchgeführt wird.

Leider scheint es so zu sein, dass sich dieser Erfolg der strukturierten Therapiepausen bei frisch-Infizierten nicht langfristig halten lässt und dass nach einigen Jahren auch bei diesen Patienten die Viruslast wieder ansteigt und die HIV-Infektion einen „normalen“ Verlauf nimmt. Ein langfristiger Vorteil dieses Behandlungskonzeptes ist daher unklar.

Ebenfalls ist unklar, wie lange die Zeitspanne zwischen der Infektion und dem Beginn der Medikamenteneinnahme sein darf. Angesichts dieser offenen Fragen stellen Therapiepausen bei Patienten mit einer akuten HIV-Infektion keinen Standard dar. Wenn möglich, sollte eine Behandlung in der akuten Infektionsphase im Rahmen einer Studie erfolgen.

Welche anderen Gründe für Therapiepausen gibt es?

Jeder, der eine HIV-Therapie einnimmt und/oder sich mit der Behandlung der HIV-Infektion beschäftigt, weiß, dass es viele Situationen gibt, in denen die Medikamente abgesetzt werden, vielleicht sogar abgesetzt werden müssen. Solche Pausen sind fast immer aber **keine** strukturierten Therapiepausen und nicht Teil eines Behandlungskonzeptes. Es sind Pausen, die aus anderen Gründen durchgeführt werden. Solche Pausen sind immer Einzelfallentscheidungen! Generell gelten in diesen Situationen natürlich die gleichen Überlegungen hinsichtlich Helferzellen, Viruslast, Resistenzen usw. wie bei einer strukturierten Therapiepause. Grundsätzlich ist also auch hier das Absetzen der Therapie mit nicht immer kalkulierbaren Risiken verbunden. Das Entscheidende ist jedoch, dass der Grund für die Unterbrechung der Therapie ein anderer ist: Wer beispielsweise wegen einer großen Operation die Medikamente absetzen muss, hat in der Regel gar keine Alternative. Auch das Absetzen der Medikamente wegen heftiger Nebenwirkungen hat einen ganz anderen Hintergrund als das Absetzen um einer Pause willen. Es ist also wichtig, sich über den Grund für eine Therapiepause klar zu werden. Die häufigsten Situationen, in denen eine (nicht strukturierte) Unterbrechung der Therapie durchgeführt wird, sind:

Nebenwirkungen der Medikamente

Neben den unbestrittenen Erfolgen der HIV-Therapie, die man nicht vergessen sollte, kann die Einnahme der Medikamente bei einem mehr beim anderen weniger mit Nebenwirkungen verbunden sein. Manchmal ist die Verträglichkeit der Medikamente so schlecht, dass die Behandlung unterbrochen werden muss, bevor mit anderen Medikamenten die Therapie erneut begonnen wird. Das Spektrum möglicher Nebenwirkungen der HIV-Medikamente ist sehr groß. Dementsprechend vielfältig sind die Möglichkeiten zum Umgang mit diesen Nebenwirkungen (nähere Infos hierzu gibt es in dem MED-INFO-Heft Nr. 43 „HIV-Therapie“).

Einige Dinge sollte man sich klar machen, bevor man überlegt, wegen der Verträglichkeit der Therapie eine Pause einzulegen: So genannte Kurzzeitnebenwirkungen wie z. B. Durchfall, trockener Mund, Übelkeit, Blutarmut oder viele andere sind fast immer in den Griff zu bekommen – entweder durch eine Änderung der Einnahmeweise, durch unterstützende Medikamente oder vielleicht sogar durch den Austausch eines der HIV-Medikamente. Zwar wird eine Therapiepause kurzfristig die Nebenwirkungen beenden – eine längerfristige Lösung ist es aber nicht, denn die Nebenwirkungen werden ja wieder anfangen, wenn man mit den (gleichen) Medikamenten wieder beginnt. Sind also die Nebenwirkungen wirklich so schwerwiegend, dass ich eine Pause brauche? Oder ist es nicht viel besser, dass die Therapie so angepasst wird, dass ich damit zurechtkomme?

An dieser Stelle muss noch einmal betont werden, dass nach derzeitigem Stand des Wissens Therapiepausen für die Langzeitnebenwirkungen wahrscheinlich keine Lösung darstellen. Diese Langzeitnebenwirkungen sind nicht über Nacht gekommen, sondern haben sich über viele Jahre entwickelt. Es muss daher angenommen werden, dass es auch lange Zeit braucht, bis sie sich wieder (wenn überhaupt) zurückbilden.

Dennoch kann es im Einzelfall auch heute schon sinnvoll sein, eine Therapiepause einzulegen. Wenn beispielsweise die psychischen Beeinträchtigungen durch die Therapie sehr gravierend sind, kann eine Therapiepause vielleicht die notwendige Kraft für einen neuen Start geben.

Bei Unsicherheiten im Umgang mit Nebenwirkungen sollte man sich unbedingt mit seinem behandelnden Arzt besprechen.

Begleiterkrankungen

Wenn man unter einer laufenden HIV-Therapie erkrankt, insbesondere wenn es sich um eine opportunistische Infektion handelt, kann es notwendig sein, die HIV-Therapie zu unterbrechen.

Zwei Aspekte sind dabei wesentlich: Zum einen können Wechselwirkungen mit den Medikamenten zur Behandlung der neuen Erkrankung und den HIV-Medikamenten auftreten, die es erforderlich machen, dass die HIV-Therapie unterbrochen wird. Das gilt zum Beispiel besonders für Tuberkulose-Medikamente. Zum anderen gilt das Auftreten einer opportunistischen Infektion unter einer laufenden HIV-Therapie als Versagen dieser Therapie. Damit ist es möglicherweise ein Grund, die Medikamente zu ändern.

Und nicht zuletzt: Wer sehr schwer erkrankt, ist vielleicht gar nicht in der Lage, die aufwendige HIV-Therapie weiter einzunehmen. Es ist allerdings wichtig zu wissen, dass für sehr viele der Erkrankungen, die im Laufe der HIV-Infektion auftreten können, gerade die HIV-Therapie die wichtigste Behandlungsform darstellt, weil nur sie die eigentliche Grunderkrankung, die Immunschwäche, behandelt.

Operationen

Viele Positive fragen sich vor einer bevorstehenden Operation, wie sie ihre Therapie fortsetzen können. Es ist kaum möglich, allgemeine Empfehlungen zu geben, da die Situationen zu verschieden sind. Man sollte aber bedenken, dass es ausgeprägte und manchmal gefährliche Wechselwirkungen zwischen den meisten HIV-Medikamenten und den Narkosemitteln gibt. Weil dieses Risiko nicht immer eindeutig einzuschätzen ist, ist es oft empfehlenswert, die HIV-Medikamente aus Sicherheitsgründen abzusetzen. Die Risikoeinschätzung hängt sehr von der Art der Operation und den verwendeten Narkosemitteln ab. Man muss dieses Problem deswegen mit seinem behandelnden Arzt besprechen und von Fall zu Fall entscheiden.

Urlaub/Reisen:

Die Fortführung der HIV-Therapie auf Reisen kann sehr schwierig sein. Formale Gründe für eine Therapieunterbrechung sind in erster Linie Einreiseverbote für Menschen mit einer HIV-Infektion, wie es beispielsweise für die USA gilt. Andere Schwierigkeiten können klimatische Extrembedingungen sein (hohe Temperaturen zerstören manche Medikamente), die Zeitumstellung bei Flugreisen, Versorgungsprobleme mit Medika-

menten vor Ort oder ungenügende medizinische Versorgung im Reisegebiet. Viele HIV-Positive nutzen Urlaube seit langem als „Gelegenheit“ und auch als „Alibi“ für eine Therapiepause. Es ist ein willkommener Grund, die Therapie für eine Weile auszusetzen und „Urlaub von der Therapie“ zu machen. Sofern nicht echte Schwierigkeiten vorliegen, sollte man sich aber klar machen, dass eine Therapiepause immer mit Risiken verbunden ist, die in einer ungewohnten Umgebung noch komplizierter werden können! Wie in allen anderen Situationen sollte man es sich gut überlegen und mit seinem Arzt besprechen, ob man die Therapie wirklich unterbrechen möchte. Natürlich gibt es auch Menschen, die aus einem „Medikamenten-Urlaub“ soviel neue Kraft schöpfen, dass Ihnen die Fortsetzung der Therapie danach leichter fällt.

Wer als HIV-Positiver verreist, sollte die Reise gut planen und sich die notwendige Zeit dafür nehmen. Es gibt mittlerweile ausreichend Informationsmöglichkeiten, die es vor einer Reise ermöglichen, den zu erwartenden Schwierigkeiten vorzubeugen. So sollte man nicht nur ausreichend Medikamente einpacken, sondern auch klären, wo sich am Reiseort der nächste HIV-Spezialist befindet, falls man ernsthaft erkrankt. Außerdem sollte man sich über Einreisebestimmungen, Versicherungsstatus und Kosten im Fall einer Krankheit informieren. Ausführliche Informationen hierüber bietet die MED-INFO-Broschüre Nr. 54 „HIV und Reisen“.

Versorgungs-/Versicherungsprobleme bei Migranten

Obwohl wir in einem der weitest entwickelten und reichsten Länder der Erde leben, gibt es auch bei uns immer wieder Patienten, denen man nicht helfen kann, weil sie illegal in Deutschland sind oder die Behörden aus verschiedenen Gründen versuchen, die kostspielige Behandlung zu beenden. Auch auf diese Weise können Therapiepausen „erzungen“ werden.

„Pillenmüdigkeit“

Bei manchen HIV-Positiven entwickelt sich im Laufe der Zeit eine Abneigung gegen die Einnahme der HIV-Medikamente. Manche haben schlichtweg keine Lust mehr, die Medikamente zu

nehmen. Nebenwirkungen, das ständige Erinnertwerden an die Erkrankung, die Einschränkung des Lebensrhythmus (s. MED-INFO-Heft Nr. 53 „Umgang mit der HIV-Therapie“), Verheimlichung vor Verwandten und Freunden, häufige Arztbesuche – diese und viele andere Faktoren können dazu führen, dass sich die so genannte Pillenmüdigkeit entwickelt. Es gehört zu einer der großen Herausforderungen für die Betroffenen und ihre behandelnden Ärzte, wie man dieser Pillenmüdigkeit begegnet und die Motivation zur Fortführung der Therapie wieder findet. Dies kann

aber nur im gemeinsamen Gespräch festgestellt werden. Eine Möglichkeit könnte vielleicht sogar eine Therapiepause sein. Aber auch hier sei noch einmal betont: Eine Therapiepause ohne Wissen des behandelnden Arztes ist ziemlich sicher keine gute und dauerhafte Lösung. Andere Möglichkeiten der Pillenmüdigkeit entgegenzuwirken, sind zum Beispiel eine begleitende Psychotherapie oder Compliance-Gruppen, die in verschiedenen Aidshilfen oder HIV-Schwerpunktpraxen angeboten werden.

Schlussbemerkung

Leider haben sich die Hoffnungen in strukturierten Therapiepausen als Teil eines Behandlungskonzeptes nicht erfüllt. Dies ist das ernüchternde Ergebnis der bisher größten wissenschaftlichen Studie zu diesem Thema. Dennoch entscheiden sich einige HIV-Positive aus unterschiedlichen persönlichen Gründen, mit den Medikamenten eine Zeit lang auszusetzen. Wer sich dafür entscheidet, sollte sich der Risiken bewusst sein, und seine Überlegungen unbedingt mit dem behandelnden Arzt besprechen. Es gibt nämlich keinen Grund, nicht mit seinem Arzt über eine Therapiepause zu sprechen – außer man hat Angst vor ihm. Dann ist es aber die Frage, ob es der richtige Arzt ist.

Auch aus purem Eigeninteresse sollte man von einer Therapiepause berichten: Spätestens bei der nächsten Laboruntersuchung, bei der mögli-

cherweise eine erhöhte Viruslast gemessen wird, muss der Arzt Bescheid wissen, um die Laborwerte richtig deuten zu können.

Es ist auch wichtig, dass man sich gemeinsam über die Motivation klar wird, die hinter einer Therapiepause steht. Vielleicht sind es in Wirklichkeit ja Nebenwirkungen, die das Hindernis für eine weitere Einnahme darstellen. Dann wäre es viel wichtiger, diese Nebenwirkungen in den Griff zu bekommen. Aber das kann nur geschehen, wenn man die Sorgen und Schwierigkeiten offen miteinander bespricht. Nur im gemeinsamen Gespräch zwischen Patienten und seinem behandelnden HIV-Schwerpunktarzt kann also ein sinnvoller und akzeptabler Weg für das weitere Behandlungskonzept gefunden werden.

IMPRESSUM

MED-INFO, Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

herausgegeben von der

AIDS-Hilfe Köln e.V.
Beethovenstraße 1
Tel.: 0221/20 20 30

in Zusammenarbeit mit der
Deutschen AIDS-Hilfe Berlin e.V.

Text:

Dr. Jan-Christian Wasmuth, Uniklinik Bonn

Grafik:

CHECK UP, Köln

Redaktionsgruppe

Leitung:

Carlos Stemmerich

Ehrenamtliche Mitarbeit:

Andrea Czekanski

Eckhard Grützediek

Daniela Kleiner

Rebecca Poage

Christine Schilha

V.i.S.d.P.:

Carlos Stemmerich

Gesamtherstellung:

Prima Print, Köln

Auflage:

4000

Hinweis:

Das MED-INFO
ist bei der Deutschen AIDS-Hilfe e.V. zu bestellen
Tel: 030/69 00 87-0
Fax: 030/69 00 87-42
www.Aidshilfe.de

Das MED-INFO dient der persönlichen Information und
ersetzt nicht das Gespräch mit einem Arzt des Vertrauens.

Geschützte Warennamen, Warenzeichen sind aus Gründen
der besseren Lesbarkeit nicht besonders kenntlich
gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises
kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen
freien Warennamen handelt. Wie jede Wissenschaft
ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen.
Alle Angaben in dieser Ausgabe entsprechen dem
Wissensstand bei Fertigstellung des Heftes.

Bestellnummer dieser Ausgabe: 140060

Folgende Ausgaben der MED-INFO-Reihe sind aktuell:

- Nr.32: PCP
- Nr.33: Toxoplasmose
- Nr.34: Kaposi-Sarkom
- Nr.35: Zytomegalie (CMV)
- Nr.37: Lymphome (Bestellnummer: 140001)
- Nr.38: Sexuelle Störungen (Bestellnummer: 140002)
- Nr.39: Resistenzen (Bestellnummer: 140003)
- Nr.40: Magen-Darm-Beschwerden
(Bestellnummer: 140004) Neuauflage 2004!
- Nr.41: Haut und HIV (Bestellnummer: 140005)
- Nr.42: Feigwarzen, HPV und AIDS
(Bestellnummer: 140007)
- Nr.43: HIV-Therapie (Bestellnummer: 140010)
- Nr.44: HIV und Hepatitis B (Bestellnummer: 140009)
- Nr.45: Fettstoffwechselstörungen
(Bestellnummer: 140011)
- Nr.46: HIV und Depressionen (Bestellnummer: 140012)
- Nr.47: Neurologische Erkrankungen
(Bestellnummer: 140013)
- Nr.48: Lipodystrophie (Bestellnummer: 140014)
- Nr.49: Medikamentenstudien (Bestellnummer: 140015)
- Nr.50: Laborwerte (Bestellnummer: 140016)
- Nr. 51: HIV und Hepatitis C (Bestellnummer: 140017)
- Nr. 52: HIV und Niere (Bestellnummer: 140018)
- Nr. 53: Compliance -Umgang mit der HIV-Therapie -
(Bestellnummer: 140019)
- Nr. 54: HIV und Reisen (Bestellnummer 140054)
- Nr. 55: HIV und Immunsystem (Bestellnummer 140055)
- Nr. 56: Wechselwirkungen der HIV-Therapie mit
freiverkäuflichen Medikamenten
(Bestellnummer 140056)
- Nr. 57: HIV und Kopfschmerz (Bestellnummer 140057)
- Nr. 58: Stress, Stressbewältigung und HIV
(Bestellnummer 140058)
- Nr. 59: Mund, Rachen, Zähne und HIV
(Bestellnummer 140059)
- Nr.60: Therapiepausen (Bestellnummer 140060)
- Nr.61: Müdigkeit, Fatigue, Burn out bei HIV/Aids
(Bestellnummer 140061)

Alle MED-INFO-Broschüren sind auf der
neuen Homepage:

www.HIV-MED-INFO.de

einzusehen und als PDF-Datei zu laden.