



Nr. 01\_02/2014

Januar\_Februar 2014

- S. 2 ..... HIV-Medikament: Dolutegravir in Europa zugelassen
- S. 3 ..... HCV-Medikament: Sofosbuvir in Europa zugelassen
- S. 4 ..... Nachgefragt: Medikamente und ihre Zulassung
- S. 5 ..... Film-Tipp: Dallas Buyers Club
- S. 5 ..... Nachgefragt: AZT, DDC, Peptide T, Interferon Alpha

Liebe LeserInnen,

wieder einmal engagierten sich prominente MusikerInnen mehr als erfolgreich im Kampf gegen HIV/AIDS:

Die Band U2 präsentierte am Sonntag, den 02. Februar 2014 in einer Werbepause des US-amerikanischen Super Bowl ihren neuen Song "Invisible" und zwar als Teil einer weltweiten Anti-AIDS-Kampagne. Anschließend wurde der Track bei iTunes für 36 Stunden zum kostenlosen Download bereitgestellt.

Und für jeden abgeschlossenen Download spendete die Bank of America als Kooperationspartnerin einen Dollar.

Der Spendenerlös war gewaltig: für die Gratisdownloads in diesen 36 Stunden kamen mehr als 3 Millionen US-Dollar zusammen. Und auch jetzt wird sich die Summe noch weiter erhöhen – der Download kostet nun zwar 1,29 US\$, doch auch dieser Erlös wird zur Verfügung gestellt.

Alle Erlöse der Aktion gehen an die von U2-Sänger Bono mitbegründete gemeinnützige Organisation namens (RED). Bereits seit 2006 setzt sich (RED) im Kampf gegen HIV/AIDS ein und konnte mittlerweile 240 Millionen US-Dollar akquirieren. Die Gelder stammen unter anderem aus dem Verkauf von unterschiedlichsten Produkten und Sondereditionen bekannter Marken – zu finden unter [www.red.org](http://www.red.org).

Mit freundlichen Grüßen,  
Mag. Birgit Leichsenring  
Med. Info / Doku der AIDS-Hilfen Österreichs

Falls sich Ihre E-Mail -Adresse ändert oder Sie das med update nicht mehr erhalten möchten, schicken Sie bitte eine E-Mail an: [leichsenring@aids.at](mailto:leichsenring@aids.at)  
Medieninhaber: Die AIDS-Hilfen Österreichs, c/o Aids Hilfe Wien, Mariahilfer Gürtel 4, 1060 Wien  
© Die AIDS-Hilfen Österreichs, 2014  
Text: Mag. Birgit Leichsenring



Am 21. Januar 2014 wurde, wie bereits erwartet, die antiretrovirale Substanz Dolutegravir unter dem Handelsnamen Tivicay® von der europäischen Arzneimittelagentur EMA zugelassen.

Erst vor kurzem hatte das CHMP eine diesbezügliche Empfehlung abgegeben (med update 12/2013), in den USA ist Dolutegravir bereits seit August 2013 zugelassen.

Dolutegravir ist nun das dritte zugelassene HIV-Medikament aus der Klasse der sogenannten Integrase-Inhibitoren (INIs). Diese Substanzen hemmen den Einbau der HIV-Erbinformation in das Erbgut der infizierten Zelle – für die Vermehrung der Viren ein entscheidender Schritt. Integrase-Inhibitoren zeigen sich, seit der Zulassung des ersten INIs namens Raltegravir im Jahr 2007, als sehr verträglich und wirksam. Letztes Jahr wurde die Wirkstoffgruppe der INIs mit Elvitegravir erweitert. Dolutegravir macht nun das „INI-Trio“ vollständig.

In Studien hatte sich Dolutegravir bereits als sehr effizient und verträglich bewiesen.

Die runde gelbe Tablette (50mg) wird ein Mal pro Tag, unabhängig vom Essen und der Tageszeit, eingenommen und mit anderen antiretroviralen Substanzen kombiniert. Zugelassen ist das Medikament für die Behandlung einer HIV-Infektion bei Erwachsenen, bzw. Kindern über 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 40kg.

Die Verträglichkeit ist sehr gut, am häufigsten auftretende Nebenwirkungen waren laut Produktinformation Übelkeit (15%), Durchfall (16%) und Kopfschmerzen (14%).

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen mehrerer Studien:

„SPRING-2“ verglich 1-mal tägliches Dolutegravir mit 2-mal täglichem Raltegravir, jeweils in Kombination mit einem NRTI-Backbone bei 822 HIV-positiven Personen, die noch nie eine HIV-Therapie eingenommen hatten (therapienaiv).

„SINGLE“ verglich die Kombination von Dolutegravir und Kivexa® (Abacavir/Lamivudin) mit der Kombination Atripla® (Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabin) bei 833 ebenfalls therapienaiven PatientInnen.

„SAILING“ inkludierte 719 PatientInnen, deren aktuelle Therapie versagte, die allerdings bislang noch keinen Integrase-Inhibitor erhalten hatten. Die TeilnehmerInnen nahmen entweder 1-mal täglich Dolutegravir oder 2-mal täglich Raltegravir ein, jeweils in Kombination mit zwei NRTIs.

„VIKING-3“ hingegen inkludierte 183 PatientInnen, die bereits mehrere Medikamentenresistenzen aufwiesen, allerdings inklusive einer Resistenz gegen die anderen Integrase-Inhibitoren, also Raltegravir und/oder Elvitegravir.

Dolutegravir (Tivicay®) erweitert damit die HIV-Therapie um einen sehr interessanten Wirkstoff, der sich voraussichtlich gut etablieren wird.

[http://www.gsk.com/media/press-releases/2014/viiv-healthcare\\_s-new-hiv-medicine-tivicaytm--dolutegravir--is-a.html](http://www.gsk.com/media/press-releases/2014/viiv-healthcare_s-new-hiv-medicine-tivicaytm--dolutegravir--is-a.html)



Am 17. Januar 2014 wurde der Wirkstoff Sofosbuvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion bei Erwachsenen unter dem Handelsnamen Sovaldi® für Europa zugelassen.

Auch hier hatte erst vor kurzem das CHMP eine diesbezügliche Empfehlung abgegeben (med update 12/2013), in den USA und in Kanada besteht die Zulassung seit Dezember 2013.

Bei dem Medikament handelt es sich um einen sogenannten HCV-Polymerase-Inhibitor. Die HCV-Polymerase ist für die Vervielfältigung der Virus-Erbinformation (in Form einer RNA) zuständig und spielt somit für die Entstehung neuer Hepatitis C-Viren (die ja jeweils eine neue Kopie der Erbinformation benötigen) in einer infizierten Leberzelle eine essentielle Rolle.

Die einmal täglich einzunehmende Tablette (400mg) wird in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp unterschiedlich eingesetzt und entweder mit Ribavirin alleine, oder mit Ribavirin und Peginterferon zusammen, kombiniert. Eine Monotherapie ist nicht empfohlen. Die Therapiedauer beträgt entweder 12 oder 24 Wochen.

Die Zulassung beruht auf Daten von mehreren klinischen Studien (NEUTRINO, FISSION, POSITRON, FUSION, VALENCE, PHOTON-1), an denen insgesamt etwa 3.000 PatientInnen teilgenommen hatten. In diesen Studien wurde die Wirksamkeit von Sofosbuvir bei PatientInnen mit einer HCV Genotyp 1-4 Monoinfektion, bei PatientInnen die auf eine Lebertransplantation warten und auch bei HIV/HCV-koinfizierten PatientInnen nachgewiesen. Daten für HCV-Infektionen des Genotyps 5 und 6 sind laut Presseaussendung des Herstellers allerdings noch gering.

Die häufigsten Nebenwirkungen (bei mehr als 10% der PatientInnen) der Kombination Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon waren Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Juckreiz (Pruritis) und Anämie.

Sofosbuvir (Sovaldi®) ist somit das erste der neuen Hepatitis C-Medikamente die zurzeit in der Pipeline sind, welches in Europa zugelassen wurde. Mit diesem Wirkstoff und den in nächster Zeit noch folgenden weiteren HCV-Medikamenten, werden die Behandlungsmöglichkeiten, Behandlungsdauer und die Therapie-Erfolgsraten einer chronischen Hepatitis C Infektion voraussichtlich drastisch verbessert werden.

<http://investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-newsArticle&ID=1891746&highlight>



Bis zu einem tatsächlichen Produkt beschreiten Arzneimittel einen langen Weg. Der Endverbraucher registriert von diesem Prozess meist nur Name und Verpackung, bzw. ob es ein rezeptpflichtiges oder rezeptfreies Medikament ist. Dabei steckt hinter jeder Substanz ein enormer Aufwand, so z.B. auch in Bezug auf die Zulassung.

In einem Zulassungsverfahren wird die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität eines Arzneimittels überprüft. Es wird nur dann zugelassen, wenn das vorgelegte „Nutzen-Risiko-Profil“ angemessen ist, d.h. wenn der Nutzen die Risiken übertrifft und ein Vorteil für PatientInnen erzielt werden kann.

Solche Zulassungen können auf nationaler oder europäischer Ebene erfolgen. Bei HIV-Medikamenten handelt es sich immer um die europäische Ebene. Diese „zentralen Zulassungen“ sind für mehrere Wirkstoffe vorgeschrieben und werden z.B. bei Medikamenten gegen Krebs, Diabetes oder Autoimmunerkrankungen ebenso gehandhabt.

Der Hersteller beantragt bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) die Zulassung. Hierfür müssen Daten zu Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit des Produktes vorliegen. Diese Daten werden vorher durch klinische Studien erhoben. Die EMA wiederum beauftragt dann ein Fachkomitee namens CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) mit der Begutachtung der Daten.

Neben strikten Vorgaben für Quantität und Qualität der einzureichenden Daten, gibt es z.B. auch Vorgaben zur Benennung eines Arzneimittels:

Jedes Arzneimittel hat einen sogenannten „Wirkstoffnamen“. Er lautet international gleich und wird bei der WHO (Weltgesundheitsbehörde) unter Angabe der chemischen Eigenschaften, der Wirkungsweise und der geplanten Anwendung beantragt. Dieser Name ist oft schon Jahre vor der Zulassung bekannt. Er besteht meist aus mehreren Wortteilen, wobei eine gleichbleibende Endung deutlich machen soll, zu welcher Substanzklasse der Wirkstoff gehört. Viele HIV-Wirkstoffe enden daher ebenfalls mit dem gleichen Kürzel, z.B. die Integraseinhibitoren: Dolutegravir, Elvitegravir und Raltegravir.

Zum Wirkstoffnamen kommt der „Handelsname“, welcher patentrechtlich geschützt und mit dem Trademark-Zeichen gekennzeichnet ist. Beim Handelsnamen ist vor allem darauf zu achten, dass es zu keinen Verwechslungen mit anderen Medikamenten kommt. An Hand von HIV-Medikamenten aus der Gruppe der NRTIs, sieht man gut den Unterschied: Emtriva®, Viread®, Epivir® und Ziagen® sind Handelsnamen von 4 Einzelmedikamenten – die zwei Kombinationspräparate dieser Medikamente heißen Truvada® und Kivexa®. Verwechslungen sind also eher unwahrscheinlich. Im Gegensatz zu den Wirkstoffnamen können Handelsnamen weltweit unterschiedlich sein. Auch bei HIV-Medikamenten gibt es Beispiele hierfür: Eviplera® z.B. heißt in den USA Complera® und Kivexa® heißt hier Epzicom®. Manchmal ist auch nur die Schreibweise leicht verändert, so heißt das europäische Celsentri® in den USA Selzentry®.

Wurden nun Daten und Namenswahl etc. überprüft, gibt das CHMP eine positive Bewertung ab. Damit erstellt die Europäische Kommission in Brüssel den endgültigen Zulassungsbescheid. Diese Zulassung ist für den Europäischen Wirtschaftsraum rechtswirksam, gilt also in allen EU-Mitgliedsstaaten plus Island, Liechtenstein und Norwegen. (Für die Schweiz ist übrigens eine eigene Zulassung notwendig.) Erst jetzt kommt das Medikament offiziell auf den Markt.



## Filmtipp: Dallas Buyers Club

---

Am 02. März 2014 finden in Los Angeles die 86. Oscar-Verleihungen statt. Ein Film, der schon im Vorfeld für Aufsehen sorgt, ist „Dallas Buyers Club“.

Um keinesfalls einem Kinobesuch vorzugreifen, möchte das med update hier nur kurz aus der offiziellen Filmbeschreibung zitieren:

„Dallas 1985: Die Diagnose „HIV-Positiv“ stellt das exzessive, von Rodeos, Alkohol, Koks und Frauen bestimmte Leben des homophoben texanischen Cowboys Ron Woodroof völlig auf den Kopf. Die Verfilmung der wahren Story, wie Woodroof das Gesetz umgeht, um gemeinsam mit dem Schwulen Rayon illegale Medikamente ins Land zu schaffen und sie lukrativ zu vertreiben, hat sowohl Matthew McConaughey als auch Jared Leto einen Golden Globe sowie dem Film insgesamt sechs Oscar-Nominierungen eingebracht.“

„Dallas Buyers Club erzählt die außergewöhnliche Geschichte eines Mannes, der sich vom hedonistischen und homophoben Cowboy zu einem mutigen und lebensbejahenden Aktivisten wandelt.“

Was das med update jedoch durchaus kommentieren darf: Der Film beleuchtet das Thema HIV/AIDS und die ersten Therapieversuche ohne pathetischen Hollywood-Kitsch und erzwungenen Tränendrüsen-Emotionen und ist (natürlich auch ob der unglaublichen schauspielerischen Leistung) wirklich zu empfehlen!



## Nachgefragt: AZT - DDC - Peptid T – Interferon Alpha

---

Der Kinofilm „Dallas Buyers Club“ spielt zu einer Zeit, in der es noch keine wirksame HIV-Therapie gab. Der damalige Kampf der BehandlerInnen und Betroffenen gegen HIV/AIDS beschränkte sich auf jene geringen Mittel, die zur Verfügung standen: Vom Einsatz des ersten Medikaments, über alternative Arzneistoffe, bis hin zu Vitaminpräparaten und Ernährungsumstellungen. Heute, fast 30 Jahre später, haben sich die Therapiemöglichkeiten dramatisch weiterentwickelt und die HIV-Infektion stellt dank der medizinischen Fortschritte (sofern medizinische Behandlung und Betreuung in Anspruch genommen werden können) kein Todesurteil mehr dar.

Der Film beleuchtet einige dieser ersten (medizinischen und alternativen bzw. zugelassenen und nicht zugelassenen) Therapieversuche aus den 80er Jahren, die hier kurz aufgegriffen werden sollen:

### AZT:

Hinter dem Kürzel AZT steht der Wirkstoff Zidovudin (auch Azidothymidin), welcher unter dem Handelsnamen Retrovir® im Jahr 1987 als erstes Medikament für die HIV-Therapie zugelassen wurde.

AZT ist ein sogenannter NRTI, ein „nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor“. Nachdem ein HI-Virus eine Zelle infiziert hat, wird als erster Schritt die Erbinformation des Virus in eine andere Form umgeschrieben (von RNA in DNA). Dieser Vorgang wird von einem

Enzym namens Reverse Transkriptase durchgeführt. Ein NRTI (so auch AZT) sieht nun den natürlich vorkommenden Bausteinen in der Zelle so ähnlich, dass er quasi versehentlich von der Reversen Transkriptase verwendet wird. Wird so ein NRTI in die neu entstehende Virus-Erbinformation eingebaut, wird der Vorgang jedoch gestoppt und kann nicht weiter fortgeführt werden. Dadurch hemmt ein NRTI die Vermehrung von HI-Viren in der Zelle.

Ursprünglich wurde AZT in den 60er Jahren entwickelt und sollte gegen Krebs eingesetzt werden, was aber nicht erfolgreich war. Als sich zeigte, dass AZT die Vermehrung von HI-Viren hemmen kann, wurde es als erstes HIV-Medikament eingesetzt und zugelassen. Die anfänglich viel zu hohe Dosierung brachte massive Nebenwirkungen mit sich, was keinesfalls das Vertrauen in Medizin und HIV-Therapie bestärkte.

Heutzutage wird AZT selten eingesetzt und dies selbstverständlich in einer sehr viel geringeren Dosis mit dementsprechend geringeren Nebenwirkungen.

In Österreich nahmen Anfang 2013 (Quelle: 23. AHIVCOS) von 3.597 PatientInnen mit HIV-Therapie in den 7 großen Behandlungszentren 98 Personen den Wirkstoff AZT im Rahmen einer HIV-Kombinationstherapie ein.

### **DDC:**

Die Abkürzung DDC steht für den Wirkstoff Zalcitabin (auch Dideoxycytidin), welcher unter dem Handelsnamen Hivid® in der HIV-Therapie verwendet wurde. Das 1992 von der FDA (US-amerikanische Arzneimittelbehörde) zugelassene Medikament wurde wegen der schwachen Wirkung sowie Problemen mit Nebenwirkungen 2006 wieder vom Markt genommen und wird nicht mehr verwendet.

Zalcitabin gehört ebenfalls in die Gruppe der NRTI und ist also ein „nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor“. (Wirkungsweise der NRTI siehe Absatz oben bei AZT).

DDC wurde in den 60er Jahren vom Chemiker Jerome Horwitz hergestellt, nur kurz nachdem er bereits AZT und D4T (Stavudin) synthetisiert hatte. Alle drei Wirkstoffe (AZT, DDC und D4T) sollten ursprünglich gegen Krebs eingesetzt werden, zeigten jedoch hier keine Wirkung. Stavudin (D4T) wurde ebenfalls in der HIV-Therapie unter dem Handelsnamen Zerit® verwendet, wird aber wie AZT und DDC heutzutage nicht mehr, bzw. nur in Ausnahmefällen verwendet.

In Österreich nahmen Anfang 2013 (Quelle: 23. AHIVCOS) von 3.597 PatientInnen mit HIV-Therapie in den 7 großen Behandlungszentren 2 Personen den Wirkstoff D4T und (da gänzlich vom Markt genommen) keiner mehr den Wirkstoff DDC im Rahmen einer HIV-Kombinationstherapie ein.

### **Peptide T:**

„Peptide T“ wurde Mitte der 80er Jahre entwickelt und ist ein sogenannter HIV-Entry-Inhibitor.

Damit sich ein HI-Virus vermehren kann, muss es zuerst eine menschliche Zelle infizieren. Um tatsächlich in die Zelle zu gelangen, sind mehrere Schritte notwendig. Zuerst heftet sich ein bestimmter Teil der HIV-Oberfläche (gp120) an den sogenannten CD4-Rezeptor, eine Struktur auf manchen menschlichen Immunzellen. Wenn sich CD4 und gp120

verbunden haben, ändert gp120 seine Form. Das hat zur Folge, dass das Virus quasi näher an die Zelloberfläche herangezogen wird und so auch den sogenannten Korezeptor auf der Zelloberfläche erreichen und binden kann. Ein weiteres HIV-Protein namens gp41 kann sich dann an die Zelloberfläche anheften und verändert ebenfalls seine Form, wodurch im Endeffekt die beiden Oberflächen miteinander verschmelzen. So kann das Virus in die Zelle gelangen und sich hier vermehren.

Wirkstoffe, die die Bindung und Verschmelzung zwischen HIV und Zelle verhindern, werden Entry-Inhibitoren genannt. Es gibt unterschiedliche Arten von Entry-Inhibitoren, je nachdem, an welchem Schritt sie ansetzen.

Auch „Peptid T“ sollte als Entry-Inhibitor die Infektion der Zelle hemmen. Studien zeigten jedoch keine Wirkung und „Peptid T“ wurde dementsprechend nie zugelassen. Interessanterweise zeigte sich zwar keine Wirkung, jedoch gab es Anzeichen, dass sich mögliche kognitive Einschränkungen bei Gabe von „Peptid T“ verbesserten. Auch Versuche zum Einsatz bei Alzheimer wurden daher durchgeführt.

Zurzeit sind 2 Entry-Inhibitoren zugelassen und im Einsatz:

Enfuvirtide (auch T-20) unter dem Handelsnamen Fuzeon® heftet sich an gp41 und verhindert damit das Verschmelzen von Virus und Zelle. Es ist also ein Fusionsinhibitor und seit 2003 zugelassen. Als einziges HIV-Medikament muss T-20 subkutan injiziert werden, was eine besonders hohe Anforderung an die PatientInnen stellt.

Maraviroc mit dem Handelsnamen Celsentri® verhindert die Bindung an den Korezeptor und wird dementsprechend Korezeptor-Antagonist genannt. Maraviroc ist seit 2008 für die HIV-Kombinationstherapie zugelassen.

### **Interferon Alpha:**

Interferone sind körpereigene Proteine, die das Immunsystem stimulieren und damit vor allem eine Wirkung gegen Virusinfektionen (aber auch gegen Tumorzellen) haben. Man unterscheidet beim Menschen drei unterschiedliche Gruppen: Alpha-, Beta- und Gamma-Interferon, die in bestimmten Zellen des Immunsystems produziert werden.

Interferon-Alpha aktiviert virusinfizierte Zellen dazu, die Vermehrung der Viren in der Zelle zu hemmen. Gleichzeitig präsentieren aktivierte Zellen mehr Virusbestandteile auf ihrer Oberfläche, wodurch wiederum die Immunantwort gegen die Infektion angekurbelt wird. Zusätzlich aktiviert Interferon Alpha auch sogenannte NK-Zellen (= Natürliche Killerzellen). Das sind bestimmte Zellen des Immunsystems, die infizierte andere Zellen erkennen und gezielt abtöten können und damit die Virusvermehrung stoppen.

Der Name Interferon stammt übrigens von dem lateinischen Wort „interferre“ ab, also interagieren, eingreifen, einmischen.

Vor allem in der Behandlung einer chronischen Hepatitis C und in der Krebstherapie spielt Interferon Alpha eine Rolle.

Eine Therapie mit Interferon kann zu starken Nebenwirkungen führen. Neben grippeartigen Symptomen mit Fieber, Kopf- und Gelenkschmerzen, können auch psychische Nebenwirkungen, etwa in Form von Depression, auftreten. Viele Therapien mit Interferon werden wegen der Schwere der Nebenwirkungen abgebrochen. Vor allem wegen der starken Belastung durch Interferon, wird heutzutage versucht den Einsatz zu vermeiden. Aktuelles Beispiel sind die neuen Hepatitis-C-Medikamente, die für eine Therapie ohne Interferon geplant sind.