

Antiretrovirale Kombinationstherapie so früh wie möglich einsetzen

HIV in der Praxis

Vor 35 Jahre zum ersten Mal klinisch beschrieben hat sich die HIV-Infektion dank der antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) von einer unbehandelbaren und tödlichen chronischen Virusinfektion zu einer behandelbaren Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung gewandelt.

Die wichtigsten Erkenntnisse der letzten Jahre sind einerseits, dass es besser ist, die antiretrovirale Kombinationstherapie so früh als möglich, also schon bei asymptomatischen HIV-Infizierten ohne wesentliche Abwehrschwäche einzusetzen; und andererseits, dass eine korrekt eingenommene ART verhindert, dass die infizierte Person andere Menschen mit HIV infizieren kann.

Die HIV-spezifischen Herausforderungen in der nicht-spezialisierten Praxis in der Schweiz sind heute

- ▶ das Erkennen der HIV-Primoinfektion
- ▶ das Erkennen von Menschen mit Risiko für eine HIV-Infektion und die entsprechende Diagnosestellung im Frühstadium oder in der oligo-symptomatischen Phase, sodass möglichst alle HIV-Infizierten behandelt werden können
- ▶ die Beachtung der Eigenheiten der antiretroviralen Therapie mit ihren wichtigen, teils lebensgefährlichen, Interaktionen mit anderen Medikamenten (<http://www.hiv-druginteractions.org/>)

Herkunft und Epidemiologie des Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Die HIV-Infektion ist eine Zoonose, also eine von vielen neuen Krankheiten, bei welchen von Tieren stammende Infektionserreger auf die Menschen übertragen wurden und die sich dann innerhalb der Menschen weiter fortpflanzen konnten. Die Retroviren HIV-1 und HIV-2 überwandern um 1900 zu mehreren Zeitpunkten in Westafrika die Speziesbarriere von Primaten zu Menschen, und in den folgenden Jahrzehnten breitete sich v.a. HIV-1 über die Karibik in die USA, wo das Abwehrschwäche Syndrom AIDS um 1980 erstmals beschrieben wurde, nach Europa und den Rest der Welt aus.

Die Übertragungswege durch ungeschützten Sexualkontakt, durch Blutkontakt und vertikal definierten die Populationen, welche auch in der Schweiz überdurchschnittlich betroffen waren: Menschen mit häufig wechselnden Sexualpartnern, Empfänger von Blutprodukten und Konsumenten von intravenösen Drogen mit Spritzenaustausch sowie Kinder von HIV-infizierten Müttern. Aufgrund erfolgreicher Präventionsmassnahmen konnten in der Schweiz die Übertragungen während Schwangerschaft und Geburt, durch Blutprodukte und unsauberes Injektionsmaterial massiv und durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr deutlich reduziert werden. Neue HIV-Infektionen treten zur Zeit vor allem bei Männern, welche Sex mit Männern haben, und bei Frauen und Männern, welche sexuelle Kontakte, insbesondere käuflichen Sex, in Hochprävalenzländern gehabt haben, auf. Bei Migranten aus Hochprävalenzregionen wie Sub-Sahara Afrika und beispielsweise Teilen der ehemaligen Sowjetunion ist der Anteil an infizierten Menschen selbstverständlich auch höher.

In der Schweiz nimmt die Prävalenz der HIV-Infektion zurzeit und in den nächsten Jahren zu, da sich mehr Menschen mit HIV infizieren als mit HIV sterben und die HIV-Infektion nicht heilbar ist.



Prof. Dr. med. Hansjakob Furrer
Bern

90-90-90 – die UNAIDS – Ziele

Behandlung als Prävention

Eine optimal antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) führt zu einer Unterdrückung der HIV-Replikation und verhindert die HIV-Transmission. Dies konnte erstmals bei HIV-infizierten Schwangeren gezeigt werden: Die ART während der Schwangerschaft verhindert die Ansteckung des Neugeborenen. Neuere Studien zeigten, dass optimal behandelte HIV-infizierte Menschen das Virus auch bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr nicht auf ihre Sexualpartner übertragen.

Wenn also alle HIV-Infizierten antiretroviral gut behandelt sind, gibt es keine HIV-Transmission mehr, d.h. die HIV-Epidemie endet. In der kürzlich abgeschlossenen START Studie konnte gezeigt werden, dass eine frühe Behandlung der HIV-Infektion auch für den individuellen Patienten gesundheitliche Vorteile gegenüber einem Zuwarten mit der Therapie bis eine messbare Abwehrschwäche vorliegt (CD4-Lymphozyten im Blut < 350/µL) bringt. Deshalb hat UNAIDS das ehrgeizige Ziel 90-90-90 definiert. Im Jahre 2020 sollten

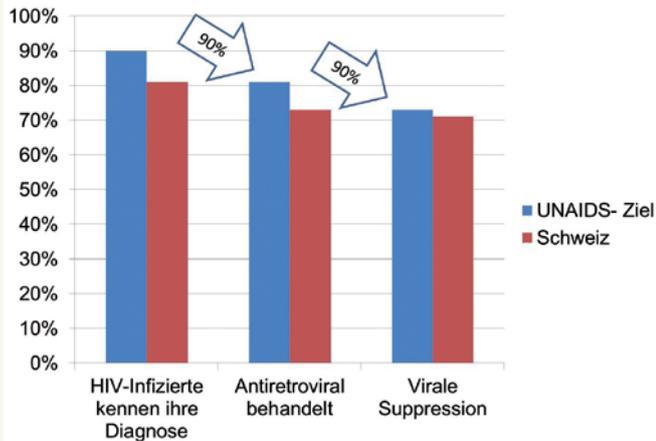
- ▶ 90% der HIV-Infizierten ihre HIV-Diagnose kennen
- ▶ 90% der diagnostizierten HIV-Infizierten antiretroviral behandelt sein
- ▶ 90% der antiretroviral behandelten Menschen eine unterdrückte HIV-Replikation aufweisen (HIV RNA im Plasma < 50 Kopien/mL)

Wichtigkeit der frühen Diagnose der HIV-Infektion in der Schweiz

Während aufgrund von Berechnungen von 2013 in der Schweiz mehr als 90% der bekannten HIV-Infizierten antiretroviral behandelt werden und innerhalb des Netzwerkes der Schweizerischen HIV Kohortenstudie (www.shcs.ch) über 90% der Behandelten eine virale Suppression aufweisen, gehen wir davon aus, dass nur etwa 80% der ca. 16000 in der Schweiz lebenden HIV-Infizierten ihre Diagnose kennen (Abb.1). Dies widerspiegelt sich auch in der Tatsache, dass in der Schweiz die HIV-Diagnose bei der Hälfte der Infizierten erst entdeckt wird, wenn schon eine deutliche Immunschwäche (CD4-Lymphozyten im Blut < 350/µL) vorhanden ist und/oder opportunistische Krankheiten aufgetreten sind.

Für den Praktiker: Grundversorger und Spezialärzte in Praxis und Spital sollten Patienten, welche ein Risiko für und/oder Zeichen einer HIV-Infektion haben, erkennen und ihnen einen HIV-Test anbieten. Dies gilt insbesondere für Patienten mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Daneben sollte die Primäre HIV-Infektion (s. unten) erkannt und alle Schwangeren sollten auf HIV getestet werden. Eine Zusammenstellung von Krankheiten, welche auf eine HIV-Infektion hindeuten findet sich im BAG Bulletin 2015; Nr 21: 239ff. Eine kürz-

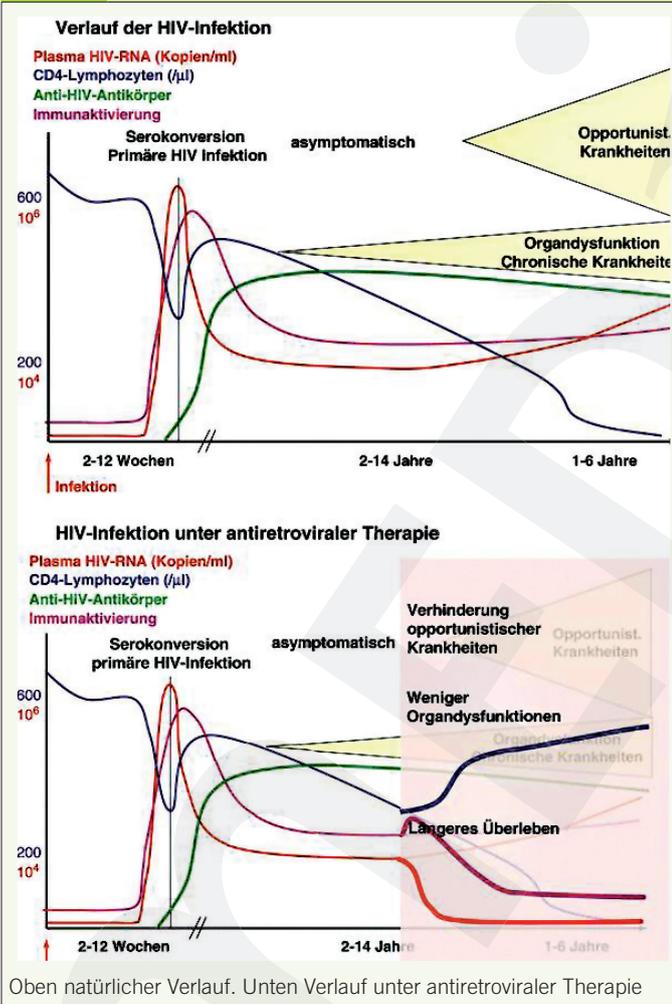
ABB. 1 90-90-90



Die UNAIDS Ziele 2020 zur Bekämpfung der HIV-Epidemie. In der Schweiz wird das Ziel zurzeit nicht erreicht, weil zu viele HIV-Infizierte ihre Diagnose nicht kennen. (Adaptiert nach Kohler P. et al, AIDS, 2015;29:2509-15)

Urheberrecht Hansjakob Furrer

ABB. 2 Der Verlauf der HIV-Infektion



Urheberrecht Hansjakob Furrer

Diagnose der HIV-Infektion

Bei Verdacht auf eine HIV-Infektion oder zum Ausschluss einer HIV-Infektion wird ein HIV-Suchtest durchgeführt. Er fällt positiv aus, falls HIV-Antikörper oder das p24-Antigen des HIV im Serum der Patienten nachweisbar ist. Der Suchtest ist auch als Schnelltest (Streifen-test) verfügbar, dieser kann eine mögliche HIV-Infektion innert 30 Minuten anzeigen. Dieser Suchtest ist hoch spezifisch (>99.5%) und nach den ersten Tagen der HIV-Primoinfektion (s. unten) hochsensitiv (>99.5%). Zwischen Ansteckung und möglichem Nachweis der HIV-Infektion vergehen individuell unterschiedlich 2 bis 8 Wochen. Werden Menschen mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von kleiner als 1:1000 getestet, fällt der Suchtest trotz der hohen Spezifität in ca. 50% der Fälle falsch positiv aus. Deshalb muss die HIV-Infektion bei einem reaktiven HIV-Suchtest, immer mittels Immunoblot und Plasma HIV-RNA in einer zweiten Blutprobe in einem Referenzlabor bestätigt werden. Ist auch der Bestätigungstest positiv, liegt eine HIV-Infektion vor. Die weitere Abklärung (u.a. Resistenztestung, Standortbestimmung mittels CD4-Lymphozyten, Ausschluss einer latenten Tuberkulose) und die Einleitung der antiretroviralen Therapie sollte durch in HIV-Medizin erfahrene Ärzte erfolgen.

Der natürliche Verlauf der HIV Infektion

Wichtige Laborparameter zur Beurteilung der HIV-Infektion sind die HIV-Antikörper kombiniert mit dem p24 Antigen des Virus im HIV-Suchtest, die Plasma HIV-RNA als Marker der Virus Replikation und die CD4 positiven Lymphozyten im Blut (CD4 Zellen). Der Verlauf dieser Marker im natürlichen Verlauf der HIV-Infektion ist in Abbildung 2 oben dargestellt. Die Geschwindigkeit des Verlaufs ist individuell sehr unterschiedlich.

Wenige Wochen nach der HIV Infektion kommt es bei einem Grossteil der Infizierten zu einem Krankheitsbild, welches «HIV-Primoinfektion» oder «Akute HIV-Infektion» oder «HIV-Serokonversionskrankheit» genannt wird. Von der Ansteckung bis zur Primoinfektion ist die HIV-Infektion nicht nachweisbar; dieses «serologische Fenster» ist individuell unterschiedlich lang, dauert aber sehr selten länger als 8 Wochen. Dieses meist mit Fieber einhergehende Krankheitsbild kann verschiedene klinische Manifestationen haben (Tabelle 1). Während dieser Phase ist die virale Replikation besonders hoch (HIV-RNA im Plasma) während in den ersten paar Tagen der Symptome der HIV-Suchtest noch negativ sein kann. Eine Diagnose kann dann mittels HIV-RNA im Plasma gestellt werden.

Für den Praktiker: Es ist sehr wichtig, dass die HIV-Primoinfektion erkannt wird, denn diese Patienten sind aufgrund der hohen Viruslast hochinfektiös. Man schätzt, dass rund ein Drittel der HIV-Übertragungen während oder innerhalb weniger Wochen der HIV-Primoinfektion stattfinden.

Während der nächsten Jahre kommt es bei asymptomatisch bis oligosymptomatischen Patienten bei kontinuierlicher HIV Replikation zu einer **progressiven Immunschwäche** mit abfallenden Werten der CD4-Lymphozyten. Gleichzeitig findet eine massive, ineffiziente Immunaktivierung statt, da eine immunologische Kontrolle der HIV-Infektion nicht möglich ist: «Viral Escape», d.h. das HIV entflieht der immunologischen Kontrolle durch kontinuierliche Mutationen der antigenetisch wichtigen Strukturen. Dies ist wie jeder chronische Entzündungszustand mit Organdysfunktion assoziiert, welcher als «schnelleres Altern» umschrieben werden kann (Abb. 3).

Unbehandelt nimmt die Abwehrschwäche zu und es kommt zu **opportunistischen Krankheiten**, Infektionen und Neoplasmen (AIDS), deren Auftreten durch die Abwehrschwäche begünstigt werden (Abb. 4) und die unbehandelt zum Tod führen. Falls die CD4 Zellen

liche Untersuchung hat gezeigt, dass die meisten HIV-Infizierten, bei welchen die Diagnose spät gestellt wurde, in den Monaten und Jahren vorher multiple Kontakte mit unserem Gesundheitssystem hatten.

Symptome und Zeichen der HIV-Primoinfektion	
TAB. 1	Die HIV-Primoinfektion kann auch oligosymptomatisch verlaufen
Syndrom	Zeichen und Symptome
«Mononukleose»	Fieber, Pharyngitis, Lymphadenopathie, reaktive Lymphozyten, Myalgie, Arthralgie, Nausea, Diarrhoe, Hepatosplenomegalie, Abdominalschmerzen
«Hautmanifestationen»	Makulopapulöses Exanthem, Akneiforme Eruptionen, Roseola, orale und genitale aphthöse Ulzerationen
«Neurologisch»	Meningoenzephalitische Zeichen: Kopfschmerzen, Meningismus, Desorientiertheit, fokale ZNS Symptome, Koma. Akute Hirnnervenausfälle

unter 200/μL abfallen, ist eine antimikrobielle Prophylaxe gegen die häufigsten opportunistischen Krankheiten indiziert, bis die Immunlage sich unter ART wieder verbessert.

Antiretrovirale Therapie (ART)

Seit 1996 ist es möglich mittels ART mit meistens drei Komponenten, die HIV-Replikation praktisch vollständig zu unterdrücken. In den letzten Jahren sind viele neue antiretrovirale Medikamente auf den Markt gekommen, welche eine individualisierte, meistens einfache und gut verträgliche Kombinationstherapie mit einer meist einmal täglichen Dosierung zulassen. Wie erwähnt, sollten alle HIV-infizierten Menschen antiretroviral behandelt werden. Die Medikamente hemmen verschiedene Stadien des Replikationszyklus des Virus (Abb. 5). Es sind über 20 verschiedene Medikamente für den klinischen Gebrauch zugelassen.

Die Medikamente werden aufgrund des **getesteten Resistenzprofils** des HIV, möglicher Ko-Medikation und Interaktionen, allfälliger vorliegender Krankheiten oder Risikofaktoren für Organtoxizität ausgesucht und kombiniert. Zurzeit wird am häufigsten eine Kombination von zwei Hemmern der Reversen Transkriptase und eines Hemmers der Integrase eingesetzt. Die europäischen Richtlinien zur Behandlung der HIV Infektion (EACS Guidelines) werden kontinuierlich aktualisiert und sind online über <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> erreichbar, wo auch eine App heruntergeladen werden kann.

Da die Medikamente über Jahre, wohl lebenslang, mit hoher **Adhärenz** eingenommen werden müssen, damit eine Resistenzentwicklung verhindert werden kann, muss vor jeder Behandlung die Adhärenz besprochen und kurzfristig kontrolliert werden. Der wichtigste Faktor für das Gelingen der antiretroviralen Therapie ist die Bereitschaft («**Readiness**») des Patienten: Die HIV-infizierte Person muss diese Behandlung wollen! Bevor diese Bereitschaft nicht glaubwürdig vorhanden ist, sollte mit der Behandlung zugewartet werden.

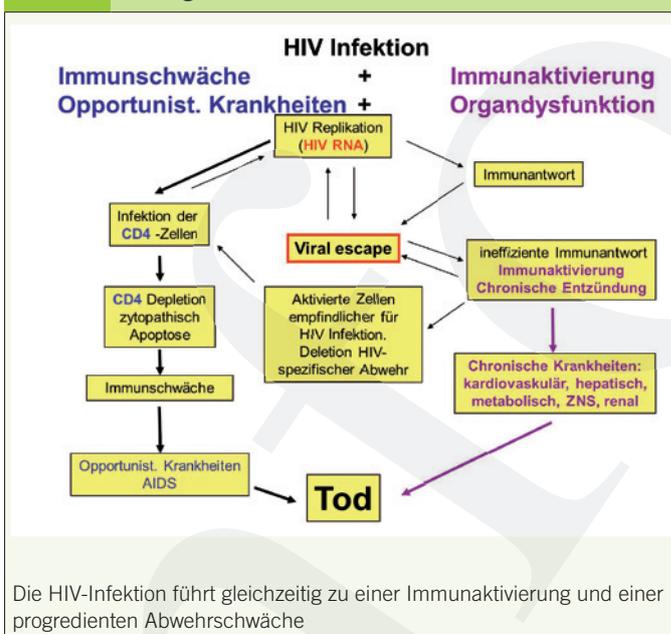
Neben den Nebenwirkungen und Interaktionen werden im Verlauf die virologische (Absinken der HIV-RNA im Plasma auf nicht messbare Werte) und immunologische (Anstieg der CD4-Zellen) Wirksamkeit regelmässig kontrolliert.

Prognose der behandelten HIV-Infektion

Wird eine HIV-Infektion behandelt bevor eine schwere Abwehrschwäche vorhanden ist, ist die Lebenserwartung mit der der nicht-HIV-infizierten Bevölkerung vergleichbar, falls die ART zuverlässig und ohne Nebenwirkungen eingenommen werden kann. Die Mortalität und die Lebensqualität sind heute vor allem von der Ko-Morbidität abhängig.

Die HIV-Infektion ist immer noch eine gesellschaftlich stark stigmatisierte Krankheit und viele Patienten haben Schwierigkeiten,

ABB. 3 Pathogenese der HIV-Infektion



Urheberrecht Hansjakob Furrer

mit dieser Infektion sozial akzeptiert zu werden. So ist die Depressionsrate bei HIV-Patienten hoch. Dies kann die Therapieadhärenz und den Behandlungserfolg stark beeinträchtigen.

Herausforderungen in der Praxis bei antiretroviral behandelten Patienten

Dank der antiretroviralen Behandlung haben HIV-infizierte Menschen eine gute Lebenserwartung, werden älter und haben zunehmend Ko-Morbiditäten. Dies führt zu Behandlungsteams von HIV-Spezialisten, Primärversorgern und Spezialärzten. Die Kommunikation ist in diesem Behandlungsteam ausserordentlich wichtig. Alle involvierten Ärzte müssen die Adhärenz zur ART unterstützen.

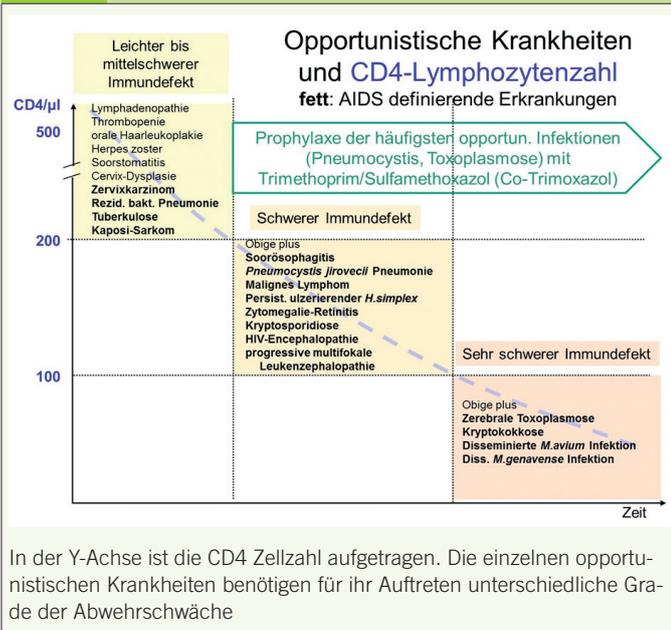
Ko-Morbidität, Ko-Medikation und Arzneimittel-Interaktionen

Antiretrovirale Substanzen werden unterschiedlich metabolisiert und eliminiert und haben grösstenteils eine eher schmale therapeutische Breite. Veränderungen der Nierenfunktion und den Metabolismus verändernde Ko-Medikationen können zu Wirkungsverlust oder Toxizität der ART führen. Veränderungen des Magen-pHs oder Verabreichung von bivalenten Kationen (Magnesium, Calcium etc.) können die Aufnahme von antiretroviralen Medikamenten hemmen und zu einem Therapieversagen der ART führen. Andererseits sind einige antiretrovirale Substanzen starke Induktoren und vor allem auch Hemmer der hepatischen Enzymsysteme, insbesondere der Cytochrom-P450-Familie.

Jedes neu eingesetzte Medikament bei einem Patienten auf ART muss deshalb mit jeder Komponente der ART auf Interaktionen evaluiert werden. Die Webseite <http://www.hiv-druginteractions.org> ist dabei eine sehr gute Hilfe, welche von uns in jedem dieser Fälle konsultiert wird.

Einige antiretrovirale Protease- und Integraseinhibitoren werden fix mit Ritonavir oder Cobicistat «geboostet». Diese Substanzen gehören zu den stärksten Hemmern des Cytochrom P450 3A4 und werden verabreicht, um die Halbwertszeit der antiretroviralen Substanzen zu verlängern und eine einmal tägliche Dosierung zu ermöglichen. Die gleichzeitige Verabreichung von anderen Medikamenten, welche über dieses System abgebaut werden, kann

ABB. 4 Opportunistische Krankheiten bei HIV-Infektion

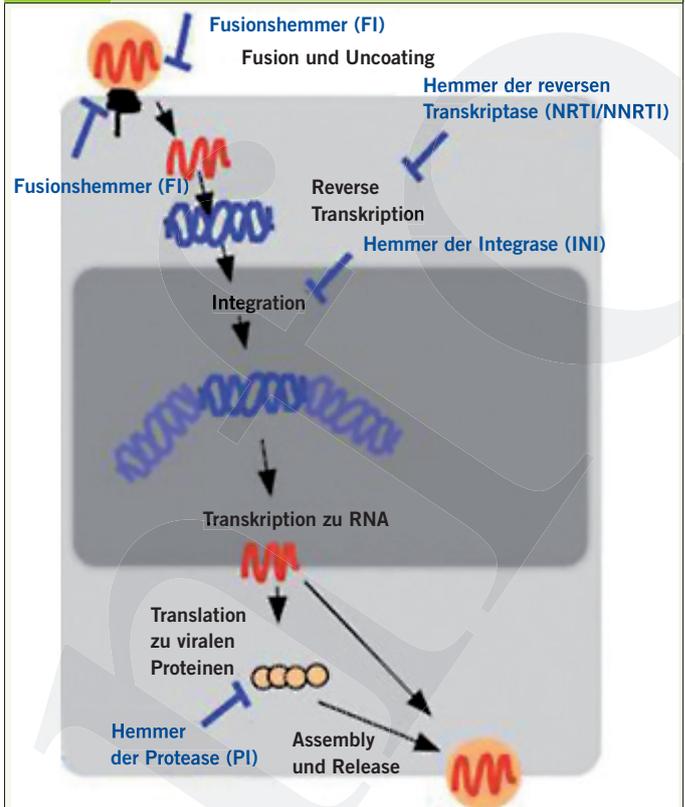


Urheberrecht Hansjakob Furrer

TAB. 2 Empfohlene Medikamente zur Postexpositionsprophylaxe

Tenofovir/Emtricitabin (Truvada®) 1x täglich	Raltegravir (Isentress®) 400mg 2 x täglich
plus	Alternativen zu Raltegravir: – Dolutegravir (Tivicay®) 50mg 1 x täglich oder – Darunavir (Prezista®) 800mg + Ritonavir (Norvir®) 100mg 1 x täglich

ABB. 5 HIV-Replikationszyklus und Angriffspunkte der antiretroviralen Medikamente



Das HIV kann nur Zellen befallen, welche den Rezeptor CD4 und einen Ko-Rezeptor (CCR5 oder CXCR4) auf der Oberfläche exprimieren. Dann sind eine Fusion mit der Zellmembran und das Uncoating möglich. Die antiretroviralen Medikamente hemmen die viralen Enzyme Reverse Transkriptase, Integrase und Protease.

Urheberrecht Prof. Andri Rauch, Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern

zu (lebens)gefährlichen Interaktionen führen. Dies beispielsweise auch in Situationen, in welchen niemand daran denkt:

- Die Verabreichung von lokal wirksamen Steroiden, z. B. inhalatives Budesonid (z. B. Symbicort® oder intra-artikuläres Triamcinolon (z. B. Kenacort®) können nach kurzer Behandlung oder einer einzigen Injektion zu einem medikamentösen Cushingsyndrom führen.
- Bei der Behandlung eines akuten Koronarsyndroms/Myokardinfarktes kann die Verwendung von Ticagrelor (z. B. Brilique®) oder Rivaroxaban (z. B. Xarelto®) zu unstillbaren Blutungen führen.
- Der Einsatz von einigen Statinen wie z.B. Simvastatin kann zu schweren Myopathien und Rhabdomyolysen führen.

Postexpositionsprophylaxe

Das Risiko einer HIV-Infektion wird durch eine ART für 4 Wochen, welche möglichst innert sechs aber nicht später als 48 Stunden nach Exposition begonnen wird, deutlich reduziert: Postexpositionsprophylaxe (PEP). Dies gilt für Expositionen innerhalb des Medizinalbereichs (z. B. Stichverletzungen) als auch für sexuelle Risikosituationen. Eine PEP ist nicht indiziert, wenn die Quellenperson unter ART keine nachweisbare Plasma HIV-RNA aufweist.

Im Medizinalbereich soll deshalb nach signifikanter Exposition bei der Quellenperson ein Notfall-HIV-Suchtest durchgeführt werden, dessen Resultat innerhalb von 4–6 Stunden vorliegen muss, sodass rechtzeitig eine PEP begonnen werden kann. Falls das Resultat nicht innerhalb von 6 Stunden vorliegt, wird mit einer PEP begonnen, welche dann bei Vorliegen eines nicht-reaktiven Suchtestes gestoppt wird. Die empfohlenen Medikamente sind in Tabelle 2 ersichtlich.

Ist die Quellenperson bekannt HIV-infiziert aber unter erfolgreicher ART (nicht nachweisbare Plasma HIV-RNA) ist eine PEP nicht indiziert. Für die Risikobeurteilung nach sexueller Exposition sei auf das BAG Bulletin 2014/Nr. 48; 835ff verwiesen.

+ **Interessenskonflikt:** Die Institution von Hansjakob Furrer hat Grants von Gilead, Abbvie, ViiV, MSD, BMS und Janssen erhalten.

Prof. Dr. med. Hansjakob Furrer

Universitätsklinik für Infektiologie
 Inselspital, 3010 Bern
 hansjakob.furrer@insel.ch

+ **Literatur** Auf Anfrage beim Verfasser

Take-Home Message

- ◆ Die ART hat die tödliche HIV-Infektion innert weniger als einer Ärztgeneration in eine chronische behandelbare potentiell nicht infektiöse Krankheit verwandelt. Sämtliche HIV-infizierten Menschen sollten deshalb antiretroviral behandelt werden. Ca. 20% der HIV-infizierten Menschen in der Schweiz wissen nicht, dass sie diese Infektion in sich tragen.
- ◆ Wenn Primärversorger und Spezialärzte in Praxis und Spital vermehrt Risikopatienten für eine HIV-Infektion identifizieren, die Diagnose stellen und die Therapie dieser Patienten im Team mittragen, kann nicht nur viel Leid verhindert, sondern auch die HIV-Epidemie gestoppt werden.
- ◆ Ein besonderes Augenmerk ist auf Medikamenteninteraktionen mit der ART zu legen.