

Konsequenzen für die Praxis

Fortschritte in der HIV-Therapie

Das BAG geht per Ende 2010 von schweizweit ca. 19'000–26'000 mit dem humanen immundefizienzvirus (HIV) infizierten Menschen aus, von denen zwischen 3000 und 4500 Personen noch nichts von ihrer Infektion wissen. Gleichzeitig wurden im Jahr 2010 in der Schweiz 609 neue HIV-Infektionen gemeldet. Insgesamt ist im Verlauf der letzten 10 Jahre ein leichter Rückgang von Neuinfektionen zu beobachten, wobei hier vor allem im Bereich der i.v. Drogenkonsumenten (intravenous drug users, IDU) sowie der heterosexuellen Ansteckungen ein klarer Rückgang zu sehen ist. Gleichzeitig infizierten sich prozentual deutlich mehr Männer bei homosexuellen Kontakten (Männer die Sex mit Männern haben, MSM), am ehesten im Zusammenhang mit gesteigertem Risikoverhalten und weniger konsequent umgesetzten Safer Sex Regeln, so dass dieser Ansteckungsweg aktuell für ca. die Hälfte aller Neuinfektionen verantwortlich ist.

HIV-Primoinfektion – Schlüsselsituation für Patient und Prävention

Die akute symptomatische HIV-Infektion (Primoinfektion) ist meist ein unspezifisches mononukleoseähnliches Krankheitsbild, das häufig mit Fieber, Lymphadenopathie und Hautausschlägen einhergeht, bei 30% der Patienten aber auch oligosymptomatisch

verläuft und ca. 1–4 Wochen nach dem vermuteten Infektionszeitpunkt auftritt [1]. Frisch infizierte Patienten sind um das 20–100 fache infektiöser als Patienten mit älteren Infektionen. Dies führt dazu, dass ein Drittel bis die Hälfte der Neuansteckungen von Patienten ausgehen, die sich eben erst selbst infiziert haben und sich die HIV-Epidemie so vorwiegend in kleinen „Mikroausbrüchen“ fortpflanzt [2]. Daher ist es aus präventivmedizinischer Sicht äusserst wichtig akute HIV-Infekte zu erkennen und durch entsprechende Beratung eine Verminderung des Risikoverhaltens und somit von weiteren Ansteckungen zu erreichen.

Auch für den individuellen Patienten ist die Primoinfektion ein entscheidender Zeitpunkt, da innert kurzer Zeit entscheidende Umbauprozesse des Immunsystems stattfinden. In den ersten Tagen der HIV-Infektion befällt das Virus mit den CD4+ Th-Zellen genau die T-Zell-Subpopulation, die eigentlich eine wichtige Rolle bei der Initiierung der virusspezifischen Immunreaktion spielt. Die zelluläre Immunantwort zerstört in der Folge die T-Helferzellen, was letztlich nach Jahren zum erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS) führt.

Vermutlich noch wichtiger ist, dass im Rahmen der HIV-Primoinfektion das gesamte intestinale Immunsystem weitgehend zerstört wird. In der Folge werden durch die laufende HIV-Replikation Memoryzellen gebildet, welche zwar inaktiv sind, das HIV jedoch in ihrem Genom integriert haben. Die derart latent infizierten Zellen bilden einen Zellpool, der letztendlich dafür verantwortlich ist, dass das Virus nach Absetzen einer jahrelangen Therapie sofort wieder nachweisbar wird.

Diese Vorgänge können durch frühzeitigen, praktisch notfallmässigen Beginn einer ART wirksam unterbunden werden. Falls

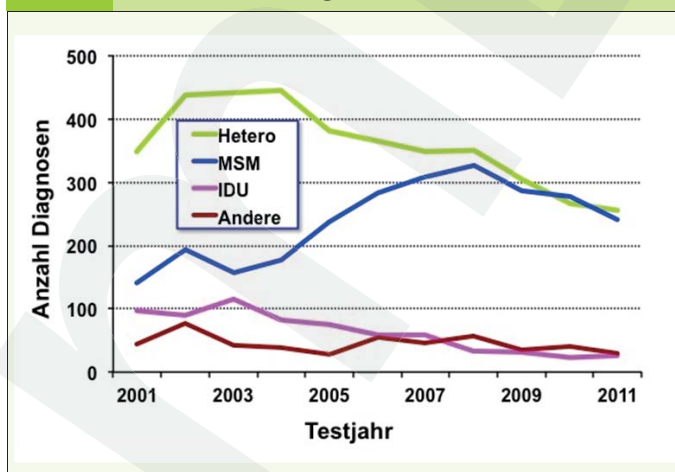


Dr. med. Matthias von Kietzell
St. Gallen



Prof. Dr. med. Pietro Vernazza
St. Gallen

ABB. 1 Jährlich gemeldete neue HIV-Diagnosen in Abhängigkeit vom Ansteckungsmodus



Quelle: BAG

Methoden zur Elimination des HI-Virus und somit zur Heilung der Infektion entwickelt werden, ist anzunehmen, dass die Patienten, die im Primoinfekt eine rasche ART erhalten haben am ehesten von einer Strategie eines sofortigen Therapiebeginns profitieren könnten.

PICT hilft HIV-Infektionen diagnostizieren

Leider werden jedoch nur ca. 20% der HIV-Diagnosen innerhalb der ersten 6 Monate nach Ansteckung gestellt und der durchschnittliche CD4-Wert bei Diagnosestellung liegt bei den in der Schweizer HIV-Kohorte (SHCS) eingeschlossenen Patienten bei ca. 300/ul, was bereits einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit einer mittelschwer eingeschränkten zellulären Immunität entspricht. Dies ist bei ca. 350'000 jährlich in der Schweiz durchgeführten HIV-Tests ein sicherlich suboptimales Ergebnis, das darauf hindeutet, dass überwiegend Personen mit eher gering ausgeprägtem Risikoverhalten getestet werden. Neben dem durch Aufklärungskampagnen geförderten freiwilligen HIV-Test nach Risikosituationen (voluntary counselling and testing, VCT) spielen durch den Arzt initiierte HIV-Tests in Standardsituationen eine äusserst wichtige Rolle (provider initiated counseling and testing, PICT). Hierbei sollte routinemässig bei Krankheitsbildern die mit HIV assoziiert sind, eine HIV-Testung durchgeführt werden. Eine wichtige Gruppe von solchen Leitsymptomen sind solche, welche an eine akute HIV-Infektion denken lassen, wie z.B. eine Mononukleose-ähnliche Erkrankung oder eine virale Meningitis (Tab. 1). Die Frühdiagnose der akuten Infektion ist insbesondere wegen deren hohen Infektiosität von grosser Bedeutung. Aber auch Diagnosen, welche gehäuft mit HIV auftreten (z.B. Geschlechtskrankheiten, Hepatitis, Tuberkulose, Lymphom, Zoster <50 J., etc) sind eine zwingende Indikation für einen HIV-Test.

Der Nutzen dieser PICT-Teststrategie in Standardsituationen ist durch eine HIV-Prävalenz von > 1% bei solchen Erkrankungen in der Europaweit durchgeführten HIDES-Studie belegt [3].

Antiretrovirale Therapie 2012 – möglichst wirksam und verträglich

In der Schweiz sind mittlerweile 28 verschiedene antiretroviral wirksame Medikamente und Kombinationspräparate aus fünf verschiedenen Wirkstoffklassen zugelassen.

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten kann heutzutage, auch wenn bereits einzelne Resistenzen vorliegen bei entspre-

TAB. 1	Klinische Situationen, in denen routinemässig ein HIV-Test durchgeführt werden soll
Triggersituationen für HIV-Test	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mononukleoseähnliches Krankheitsbild ▶ Sexuell übertragbare Krankheiten (Chlamydien, Gonorrhoe, Syphilis, Herpes genitalis, Condylomata accuminata, Hepatitis B&C) ▶ Tuberkulose ▶ Hämatologische Erkrankungen (Reaktive Lymphozytose, Lymphom, ITP) ▶ Neurologische Erkrankungen (Demenz, virale Meningitis) ▶ Ungewöhnliches (Zoster<40J, Mundsoor, Seborrhoische Dermatitis, unklare Exantheme, orale Haarleukoplakie, Analkarzinom) ▶ Schwangerschaft ▶ Aidsdefinierende Erkrankungen 	

chender Therapieadhärenz die Replikation des HI-Virus erfolgreich komplett unterdrückt werden.

Neben der antiretroviralen Wirksamkeit konnte auch die Verträglichkeit der neueren Substanzen entscheidend verbessert werden, so dass die schwerwiegenden Nebenwirkungen wie beispielsweise die vorwiegend mit älteren NRTI assoziierte mitochondriale Toxizität mit Lipodystrophie und Laktatazidose heute praktisch nicht mehr vorkommt.

Auch die Einnahmemodalitäten sind mittlerweile stark vereinfacht worden, so dass fast immer eine Therapie mit einmal täglicher Medikamenteneinnahme möglich ist.

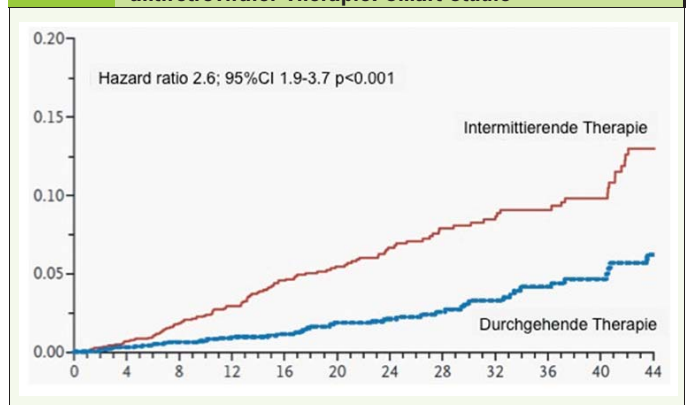
Unverändert sind die Medikamentenkosten für eine ART sehr hoch und betragen in der Schweiz mindestens ca. 14'000 CHF pro Jahr, wobei in komplexeren Situationen mit Unverträglichkeiten und resistenten HIV-Stämmen schnell ein Vielfaches an Therapiekosten entstehen kann.

Trotz der hohen Kosten und natürlich weiter vorhandenen Nebenwirkungen sind die positiven Wirkungen einer ART eindrucklich und überwiegen bei gegebener Therapieindikation klar. Dies wurde in der 2006 erschienenen Smart-Studie gezeigt, in der randomisiert durch eine intermittierende anhand der CD4-Werte gesteuerte antiretrovirale Therapie versucht wurde Kosten und kumulative ART-Toxizität gegenüber einer durchgehenden Therapie zu verringern [4]. Diese Therapiestrategie führte jedoch zu signifikant gehäufte Gesamt mortalität und Auftreten opportunistischer

ABB. 2 Häufigkeit einer HIV-Infektion in Standardsituationen: HIDES-Studie

	HIV test	HIV+	Prevalence	(95% CI)
Total	3588	66	1.84	(1.42-2.34)
STI	764	31	4.06	(2.78-5.71)
Malignant lymphoma	344	1	0.29	(0.01-1.61)
Cervical or anal dysplasia	542	2	0.37	(0.04-1.32)
Herpes Zoster <65yo	207	6	2.89	(1.07-6.21)
Hepatitis B/C	1099	4	0.36	(0.10-0.93)
On-going mononucleosis-like illness	441	17	3.85	(2.26-6.10)
Leuko/thrombocytopaenia	94	3	3.19	(0.66-9.04)
Seborrhelic dermatits/exantheme	97	2	2.06	(0.25-7.24)

ABB. 3 Kombiniertes Endpunkt (Tod, opportunistischer Infekt) bei intermittierender oder durchgehender antiretroviraler Therapie: Smart Studie



Quelle: Sullivan et al. EACS Belgrad, 2011

Infektionen und, überraschenderweise in der Gruppe der intermittierenden Therapie, auch zu vermehrten kardiovaskulären, hepatischen und renalen Ereignissen.

Die erfolgreiche antiretrovirale Therapie führt dazu, dass die Rate der an AIDS verstorbenen Patienten in Industrienationen deutlich rückläufig ist. Mathematische Modelle gehen bei rechtzeitig diagnostizierten und suffizient antiretroviral behandelten Patienten von einer mit der übrigen Bevölkerung nur gering eingeschränkten Lebenserwartung aus [5].

Bei der zunehmend alternden Population HIV-infizierter Patienten kommt es oft zu zusätzlichen chronischen Erkrankungen. Bei den gleichzeitig notwendigen medikamentösen Therapien ist das Potential an möglichen Interaktionen unübersichtlich, so dass hier am besten entsprechende Online-Datenbanken zum Interaktionscheck verwendet werden sollten.

Swiss-Statement

“HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös”[6]. Dieses Statement der Eidgenössischen Kommission für Aids Fragen (EKAF) sorgte bei der Veröffentlichung 2008 international für einigen Wirbel, da die bisherigen Präventionsstrategien grundsätzlich auf Barriere-Schutzmassnahmen (vor allem Kondome) setzten. In der HPTN 052 Studie konnte 2011 erstmals in einem prospektiv randomisierten Studiendesign gezeigt werden, dass eine suffiziente ART tatsächlich ein wirksamer Transmissionsschutz ist [7]. Die Studie musste sogar aufgrund der erhöhten Übertragungsrate in der nicht behandelten Gruppe vorzeitig abgebrochen werden. Häufig ist der Transmissionsschutz für Patienten eine wesentliche Motivation eine ART zu beginnen.

Dr. med. Matthias von Kietzell

Prof Dr. med Pietro Vernazza

Chefarzt Infektiologie/Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen
pietro.vernazza@kssg.ch

+ Onlinetool für Interaktionen:

www.hiv-druginteractions.com

Literatur:

1. Cohen, M. S., Shaw, G. M., McMichael, A. J. & Haynes, B. F. Acute HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med.* 364, 1943–1954 (2011).
2. Lewis, F., Hughes, G. J., Rambaut, A., Pozniak, A. & Leigh Brown, A. J. Episodic Sexual Transmission of HIV Revealed by Molecular Phylodynamics. *PLoS Medicine* 5, (2008).
3. Sullivan AK et al. HIV indicator diseases across Europe study (HIDES I): results from the pilot phase. Thirteenth European AIDS Conference, Belgrade. Abstract S8/5. 2011.
4. El-Sadr, W. M. et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N. Engl. J. Med.* 355, 2283–2296 (2006).
5. Zwahlen, M. et al. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 38, 1624–1633 (2009).
6. Vernazza, P., Hirschel, B., Bernasconi, E. & Flepp, M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Bull Med Suisses* 2008; 89: 165–69
7. Cohen, M. S. et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 110718073018079 (2011).

Take-Home Message

- ◆ **PICT:** Das routinemässige Durchführen von HIV-Tests in Standardsituationen hilft HIV-Infektionen frühzeitig zu erkennen
- ◆ **Primoinfektion:** Das grösste HIV-Transmissionsrisiko geht von frisch infizierten Personen aus, die Erkennung und sofortige Betreuung von HIV-Primoinfektionen hat grösste epidemiologische Bedeutung.
- ◆ **ART:** Die antiretrovirale Therapie hat vielfältige positive Auswirkungen und senkt die Gesamt mortalität wie auch die kardiovaskuläre, hepatische und renale Morbidität HIV-infizierter Personen
- ◆ **Lebenserwartung:** Bei früher HIV-Diagnosestellung und wirksamer ART kann von einer annähernd uneingeschränkten Lebenserwartung ausgegangen werden
- ◆ **Swiss-Statement:** Die Infektiösität der Patienten ist unter wirksamer antiretroviraler Therapie nicht mehr nachweisbar, so dass unter bestimmten Voraussetzungen nichts gegen Geschlechtsverkehr ohne Kondom spricht