

Update 2015 für Hausärzte

HIV-Infektion

Philip Tarr^a, Patrick Schmid^b, Enos Bernasconi^c, Marcel Stoeckle^d, Helen Kovari^e

^a Infektiologie und Spitalhygiene, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Baselland, Bruderholz; ^b Infektiologie und Spitalhygiene, Departement Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen; ^c Infektiologie, Regionalspital Lugano; ^d Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel;

^e Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich

Quintessenz

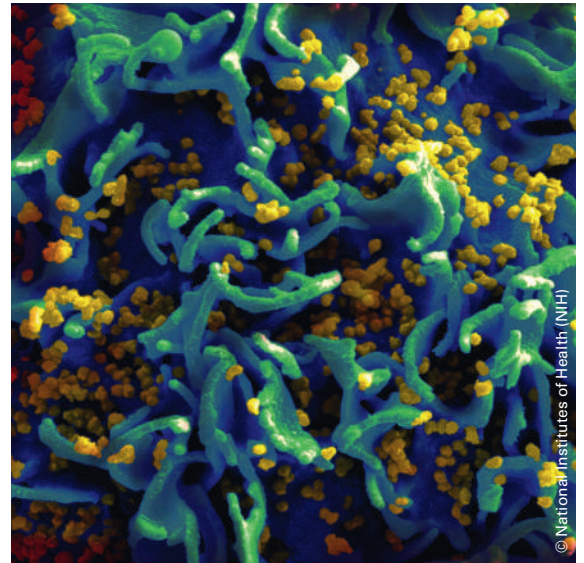
- Hausärzte sollen HIV-Tests grosszügig durchführen, denn oft wird die Diagnose spät gestellt, wenn bereits opportunistische Komplikationen vorliegen. Ein HIV-Test ist empfohlen bei Verdacht auf akute Mononukleose, prolongierten oder unklaren Symptomen, bei Männern, die Sex mit Männern haben, Immigranten aus Hochendemiegebieten, IV-Drogenkonsum.
- Es genügt der mündliche Hinweis, dass die Ärztin einen HIV-Test machen wird. Selten wird ein Patient den Test ablehnen. Es braucht weder eine schriftliche Einverständniserklärung noch eine aufwendige Beratung oder Exploration des sexuellen Verhaltens.
- Es gibt heute zahlreiche Kombinationen der antiretroviralen Therapie (ART), die hochwirksam sind, sehr gut vertragen und einmal täglich (eine oder wenige Pillen) eingenommen werden.
- Die Lebenserwartung scheint bei HIV dank ART vergleichbar zu sein mit der HIV-negativen Bevölkerung; opportunistische Erkrankungen sind heute selten. Altersbezogene Komorbiditäten scheinen im Vergleich zu HIV-negativen Personen gehäuft aufzutreten.
- Eine hervorragende Therapieadhärenz ist die Voraussetzung zum langfristigen Therapieerfolg und verhindert die Entwicklung von resistenten HIV-Mutanten. Mehr und mehr Spezialisten empfehlen einen ART-Beginn bald nach Diagnosestellung: Unter wirksamer Therapie und supprimierter Viruslast sind HIV-positive Menschen nicht mehr sexuell ansteckend; sie dürfen ungeschützten Sex haben.
- Bei HIV-Neudiagnose soll der Patient einem HIV-Spezialisten zugewiesen werden. Vor jeder neuen Medikamentenverordnung müssen allfällige Interaktionen mit der ART abgeklärt werden – Rücksprache mit dem HIV-Spezialisten oder auf www.hiv-druginteractions.org.
- HIV-positive, schwangere Frauen haben heute unter wirksamer ART ein vernachlässigbares Übertragungsrisiko auf das Neugeborene. Vom Stillen unter ART wird nach wie vor abgeraten.



Philip Tarr

Jährlich noch immer fast 600 neue HIV-Diagnosen in der Schweiz

In der Schweiz wird jedes Jahr bei ca. 600 Personen eine neue HIV-Infektion diagnostiziert, wovon rund ein Viertel Frauen. Das Bundesamt für Gesundheit stellt seit ca. 2009 einen erfreulichen, leichten Abwärtstrend bei den Neudiagnosen fest. Demgegenüber ist in den letzten Jahren die Inzidenz anderer



© National Institutes of Health (NIH)

Geschlechtskrankheiten wie Gonorrhoe oder Syphilis deutlich angestiegen – es scheint, dass eine HIV-Infektion dank der hochwirksamen Therapien für viele ihren Schrecken verloren hat und darum das sexuelle Risikoverhalten zunimmt. Besonders gefährdet, sich mit HIV anzustecken, sind Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), dies im Fall einer hohen Zahl von Sexpartnern, mehr anonymen Partnern, mehr ungeschütztem und traumatisch ablaufendem Sex und bei Vorliegen von anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Nicht alle diese Männer bezeichnen sich als homo- oder bisexuell, und nicht wenige leben in einer stabilen heterosexuellen Partnerschaft.

Antiretrovirale Therapie (ART)

Unter einer wirksamen antiretroviralen Therapie (ART) ist die Lebenserwartung von HIV-positiven Menschen annähernd normal – das Risiko altersbezogener Komorbiditäten scheint erhöht zu sein im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung.

Die Einführung hochwirksamer antiretroviraler Kombinationstherapien (ART) gegen HIV im Jahr 1996 bedeutete eine Revolution in der HIV-Behandlung. Zuvor starben auch in der Schweiz Tausende junger Menschen an HIV-assoziierten opportunistischen Infektionen und Neoplasien. Mit der hochwirksamen Kombinationstherapie darf bei den meisten HIV-

positiven Menschen von einer annähernd normalen Lebenserwartung und guter Lebensqualität ausgegangen werden. Ausnahmen sind iv-Drogenkonsumenten (Stichworte: Endokarditis, chronische virale Hepatitis, andere Komplikationen) und Personen, bei denen die HIV-Diagnose zu spät gestellt wurde (Stichwort: opportunistische Komplikationen).

HIV-positive Personen werden dank ART also älter. Nun beobachten wir bei ihnen in den letzten Jahren ein gehäuftes Auftreten von altersbezogenen Komorbiditäten: HIV scheint chronische Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Nieren- und Leberkrankheiten, Osteoporose, gewisse Neoplasien und neurokognitive Dysfunktionen zu begünstigen. Diese neuen

Neurokognitive Dysfunktion

- Davon betroffen sind 20-60% der HIV+ Personen, je nach Definition (symptomatisch oder durch neurokognitive Testung aufgedeckt)
- Pathogenese unklar, es werden diskutiert: zytopathischer oder pro-inflammatorischer Effekt von antiretroviralen Medikamenten
- dies entspricht nicht einer ZNS Neurodegeneration; HIV Demenz in 90er Jahren gefürchtete Komplikation bei AIDS, heute selten
- Neurokognitive Funktion bessert oft nach ART Beginn

Kardiovaskuläres Risiko

- HIV+ Personen haben gemäss aktuellem Wissensstand ein ca. 50% erhöhtes Herzinfarktrisiko
- HIV+ Personen rauchen deutlich häufiger als HIV-negative Personen
- Dyslipidämie kann unter Therapie von gewissen Protease Inhibitoren oder Efavirenz auftreten
- Abacavir erhöht vermutlich Herzinfarkt Risiko, Mechanismus unklar
- Koronar-CT Studien zeigen eine mögliche Beschleunigung der koronaren Atherosklerose Progression, eine grosse Schweizer Studie ist im Gang

Leberzirrhose

- ca. 30% der HIV+ Personen haben eine chronische Hepatitis C – meist in 80er und 90er Jahren durch Drogeninjektion erworben
- ca. 5% der HIV+ Personen in der Schweiz haben eine chronische Hepatitis B
- Schädlicher Alkoholgebrauch auch ein Faktor
- Erfolgsquoten mit früheren Interferonhaltigen Hepatitis C Therapien waren durchwegs schlechter als bei HIV-negativen Personen
- Moderne interferon-freie Hepatitis C Therapien scheinen bei HIV aber gleich wirksam

Niereninsuffizienz

- HIV-assoziierte Nephropathie (bessert sich unter ART) und Bluthochdruck v.a. bei Personen afrikanischer Abstammung häufig
- Verminderung der Nierenfunktion kann als Komplikation gewisser antiretroviraler Medikamente auftreten (v.a. Tenofovir und Lopinavir)
- Akute Niereninsuffizienz ab und zu wegen anderen Medikamenten (z.B. hochdosiertes Trimethoprim-Sulfamethoxazol, nichtsteroidale Antirheumatika)
- Nierensteine gelegentlich unter Atazanavir

Adipositas, Diabetes mellitus

- Prävalenz von Übergewicht heute in der Schweiz bei HIV gleich wie in Allgemeinbevölkerung
- Rasche Gewichtszunahme unter antiretroviraler Therapie hängt v.a. mit CD4<100 vor Therapiebeginn ab
- Insulinresistenz unter Protease Inhibitoren Therapie gut dokumentiert, aber Diabetesrisiko scheint bisher bei HIV nicht höher verglichen mit Allgemeinbevölkerung

Osteoporose

- Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von Osteoporose und atraumatischen Frakturen
- Pathogenese multifaktoriell: Drogeninjektion in Vergangenheit, Untergewicht, Rauchen, Bewegungsmangel
- Dauer der Therapie mit gewissen ART Medikamenten (Tenofovir, Lopinavir) erhöhen Frakturrisiko ca. 2-fach pro 10 Jahre Exposition
- HIV+ Personen haben zudem häufig Vitamin D Mangel → Vitamin D Substitution heute routinemässig
- Regelmässige Knochendichtemessung mittels DEXA heute routinemässig

Hauptillustration: www.randyduburke.com, Organillustrationen: berigoli@yahoo.com

Abbildung 1: Altersbezogene Komorbiditäten bei HIV-Infektion. Altersbezogene Komorbiditäten scheinen bei HIV häufiger als in der Allgemeinbevölkerung aufzutreten.

Probleme bei HIV-positiven Menschen werden in Abbildung 1 erläutert. Als Ursachen dieser Erkrankungen werden diskutiert: die deutlich höhere Prävalenz von Rauchen und Substanzkonsum bei HIV-positiven Menschen, gleichzeitige Infektion mit Hepatitis C und die potentielle Langzeittoxizität gewisser HIV- und Nicht-HIV-Medikamente. Zudem kann eine HIV-assoziierte chronische Entzündung (auch bei kompletter Virussuppression!) mit Hyperkoagulabilität, suboptimalem Anstieg der CD4-Zellzahl und Verlust von immunregulatorischen Zellen einhergehen. Denn die unkontrollierte HIV-Infektion führt neben direkten viral bedingten Schäden zur dauerhaften Aktivierung des Immunsystems mit ungünstigen Auswirkungen auf die Organe. Dementsprechend konnte in grossen

internationalen Studien gezeigt werden, dass die genannten Komplikationen unter wirksamer ART wesentlich seltener sind als ohne Behandlung.

Die charakteristische Lipoatrophie (subkutaner Fettverlust im Gesicht, Gesäss und Extremitäten) war durch die Toxizität älterer HIV-Medikamente bedingt, die heute kaum mehr verschrieben werden (v.a. Zidovudin und Stavudin). Leider ist die Lipoatrophie trotz Absetzen dieser Medikamente nicht oder nur langsam reversibel. Heute steht eher die (manchmal als übermässig empfundene) Gewichtszunahme erfolgreich behandelter HIV-Patienten im Vordergrund. In den ersten ein bis zwei Jahren einer ART nehmen Patienten oft mehrere Kilos zu, die sie vor Therapiebeginn verloren hatten. Ob gewisse ART-Medikamente langfristig mehr Gewichtszunahme als andere verursachen, ist ungenügend geklärt.

Tabelle 1: Indikationen für einen HIV-Test.

1. Asymptomatischer Patient

- Mann, der Sex mit Männern hat (MSM)
- Sexuell aktiver Patient, der zu einem Check-up erscheint – ein HIV-Test gehört hier dazu
- Immigrant aus HIV-Hochendemiegebiet (Subsahara-Afrika, Südostasien usw.)
- Wunsch des Patienten, einen HIV-Test zu machen
- Multiple Sexualpartner
- Schwangerschaft
- Nach Nadelstichverletzung im Gesundheitswesen oder nach ungeschütztem Sex mit HIV-positivem Partner ohne ART
- Blut-, Samen-, Organspende

2. Symptome und Erkrankungen, die auf eine HIV-Infektion hinweisen können

- Jede sexuell übertragbare Erkrankung (Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien, Herpes, Genital-/ Anal-Kondylome, Hepatitis B oder C)
- AIDS-definierende Erkrankungen: aktive Tuberkulose, Pneumocystis-Pneumonie, Lymphom usw.
- Jede seltene Infektion, jede längerdauernde Krankheit bei vorher gesunden Patienten
- Herpes Zoster, immer bei Personen <50 Jahren, oder falls multidermatomal oder rezidivierend
- Mukokutane Kandidose ohne vorherige Antibiotika oder inhalierte Kortikosteroide
- Rezidivierende bakterielle Pneumonie
- Analkarzinom, Dysplasie des Gebärmutterhalses

3. Unklare Situationen

- Unklare oder atypisch verlaufende Hautkrankheit
- Unklarer Gewichtsverlust, Durchfall
- Unklares oder persistierendes Fieber
- Persistierende Lymphadenopathie
- Unklare Thrombopenie, Leukopenie, Anämie
- Unklare neurologische Krankheitsbilder (Demenz, Meningitis, Enzephalitis, Fazialisparese, Polyneuropathie)

4. Akutes (virales) Syndrom, das mit einer HIV-Primoinfektion vereinbar ist

- Jeder schwere oder längerdauernde (virale) Infekt
- Akutes, Mononukleose-ähnliches Syndrom (evtl. mit Fieber, Ausschlag, Halsweh, Myalgien, Lymphadenopathie, oralen Ulzera, aseptischer Meningitis, Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall)

Schlüsselrolle der Hausärzte

Die Hausärztinnen und Hausärzte spielen eine Schlüsselrolle bei der Diagnose der HIV-Infektion – bei akuter «Mononukleose» oder unklarem Krankheitsbild an HIV denken.

AIDS-bedingte Todesfälle kommen in der Schweiz leider noch immer vor. Häufig sind dies Personen, bei denen die HIV-Diagnose zu spät gestellt wurde: Denn bei einem Viertel der HIV-Neudiagnosen besteht bereits eine deutliche Immunsuppression ($CD4 < 200/\mu l$), und bei 15–20% liegen AIDS-definierende opportunistische Krankheiten vor. Retrospektiv gibt es oft Hinweise auf verpasste Gelegenheiten, auf HIV zu testen, sowohl in der Arztpraxis als auch im Spital. Es geht also darum, eine HIV-Infektion frühzeitig zu diagnostizieren, den Patienten vor dem Auftreten von opportunistischen Komplikationen antiretroviral zu behandeln und mittels suppressiver ART die Übertragung auf weitere Personen zu vermeiden. HIV-Tests sollen daher unbedingt grosszügig durchgeführt werden (Tab. 1).

Die HIV-Testung wird in der Schweiz mittels einer sogenannten HIV-Serologie der 4. Generation gemacht (20 Taxpunkte), die sowohl HIV-Antikörper wie auch das p24-Antigen des Virus nachweist. Meist wird die Serologie innert vier Wochen nach HIV-Ansteckung positiv – um seltene spätere Serokonversionen nicht zu verpassen, soll die Serologie zudem immer drei Monate nach Exposition wiederholt werden. Die Viruslastbestimmung (HIV-RNA-Messung mittels PCR) wird aus Kostengründen (180 Taxpunkte) nur als Bestätigungstest empfohlen, ausser bei Symptomen einer «HIV-Primoinfektion». Denn hier ist die HIV-RNA bereits nachweisbar, während die HIV-Serologie noch negativ sein kann.

Eine symptomatische Primoinfektion tritt in mehr als der Hälfte der HIV-Neuansteckungen auf. Innerhalb zwei bis drei Wochen nach Ansteckung entwickeln die Patienten grippe- oder mononukleoseartige Symptome, Fieber mit oder ohne Ausschlag, Schleimhautaphten oder eine aseptische Meningitis. Die neue LOVE-LIFE-Kampagne des *Bundesamtes für Gesundheit* (2015) betont dementsprechend die Wichtigkeit der HIV-Testung bei Personen, die ausserhalb der Grippe-saison nach ungeschütztem Sex Grippe-symptome bekommen. Bei jeder ungewöhnlichen oder prolongierten «viralen» Symptomatik, insbesondere, wenn an eine Mononukleose gedacht wird, soll also ein HIV-

Tabelle 2: Abklärungen bei HIV-Neudiagnose.

Anamnese

- Sexualanamnese
- Drogenkonsum
- Impfungen
- Tuberkulose-Exposition
- Reiseanamnese
- Symptome opportunistischer Komplikationen



Kompletter internistischer Status mit Schwerpunkt auf

- Gewicht
- Orale Soor
- Lymphadenopathie
- Hepatosplenomegalie
- Neurologischen Status
- Hautbefunde



Laboruntersuchungen

- CD4-Lymphozytenzahl, HIV-RNA (Virämie/Viruslast)
- Genetischer HIV-Resistenztest
- HLA-B*5701-Typisierung (falls positiv, ist Abacavir wegen genetischer Prädisposition für eine schwere Hypersensitivität kontraindiziert)
- Serologien Hepatitis A, B, C
- Serologien *Toxoplasma gondii*, CMV, Syphilis
- Mantoux-Test oder Interferon Gamma Release Assay zum Nachweis einer latenten Tuberkulose
- Blutbild, INR, Glucose, Kreatinin, Urinsediment, Leberwerte, Lipidprofil



Weitergehende Untersuchungen/Massnahmen

- Prophylaxe gegen opportunistische Infektionen, falls indiziert
- Impfungen: den Richtlinien entsprechend; Lebendimpfstoffe (MMR, Varizellen, orale Polioimpfung, Gelbfieber) bei Immunsuppression kontraindiziert; Impfwirksamkeit hängt ab von guter Immunlage und supprimierter Viruslast (vor oder nach Therapiebeginn)
- Gynäkologische Untersuchung inkl. Cervix-Zytologie (rascheres Fortschreiten der Cervixdysplasie bei Immunsuppression)
- Bei CD4 <100/μl: Augenuntersuchung zum Ausschluss einer CMV-Retinitis

Abkürzungen: CMV: Zytomegalievirus; INR: International Normalized Ratio; MMR: Masern, Mumps und Röteln.

Test erwogen werden. Vor allem bei älteren Personen wird die HIV-Infektion oft nicht in Betracht gezogen, vermutlich weil von einem geringen sexuellen Risikoverhalten ausgegangen wird.

Wichtig zu betonen ist: Vor der Durchführung eines HIV-Tests genügt die mündliche Information, dass auf HIV getestet wird. Bei den wenigen Patienten, die den Test ablehnen, darf er nicht durchgeführt werden. Es braucht vor dem Test aber weder eine schriftliche Einverständniserklärung noch eine aufwendige Beratung oder intime Detailexploration des sexuellen Verhaltens. HIV wird durch «Blut und Sex» und nicht bei alltäglichen sozialen Kontakten übertragen – also nicht durch Küssen, Husten, Essen vom selben Teller, im Hallenbad oder via die Toilettenbrille. Die Gefahr, sich bei einer Bluttransfusion anzustecken, ist in der Schweiz praktisch nicht mehr existent. Beim Sex zwischen Männern wird eine HIV-Infektion deutlich häufiger übertragen als bei Sex zwischen Mann und Frau oder zwischen Frauen.

Evaluation von Komorbiditäten

Jeder neu als HIV-positiv diagnostizierte Patient soll an einen Spezialisten überwiesen und in die Schweizerische HIV-Kohortenstudie eingeschlossen werden. Vor antiretroviralem Therapiebeginn sind ein HIV-Resistenztest und die sorgfältige Evaluation von Komorbiditäten wichtig.

Da die HIV-Erkrankung ein komplexes Gebiet ist, soll jeder neu als HIV-positiv diagnostizierte Patient einem HIV-Spezialisten überwiesen (Tab. 2) und in die Schweizerische HIV-Kohortenstudie eingeschlossen werden, die einen hervorragenden internationalen Ruf genießt. Als Erstes werden das Infektionsstadium bestimmt (CD4-Wert, Höhe der Viruslast) und bestehende opportunistische Infektionen behandelt. Ein genetischer HIV-Resistenztest erlaubt zuverlässige Vorhersagen bezüglich viralen Ansprechens auf antiretrovirale Medikamente. Wichtig ist zudem die serologische Dokumentation von latenten Infektionen, die bei Immunsuppression reaktiviert werden können (z.B. Toxoplasmose, Zytomegalievirus CMV, Tuberkulose), und von Koinfektionen mit sexuell oder durch Blut übertragenen Erregern (z.B. Hepatitis A, B, C, Syphilis).

HIV-Spezialistinnen evaluieren heute routinemässig die Komorbiditäten, die bei HIV möglicherweise gehäuft oder frühzeitig auftreten können (s. Abb. 1). Die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos ist heute in der HIV-Medizin ebenso wichtig wie die Abklärung und Behandlung einer möglichen Koinfektion mit Hepatitis B oder C, der neurokognitiven Funktion,

der Nierenfunktion sowie die Optimierung der Vitamin-D-Versorgung und die Beurteilung des osteoporotischen Frakturrisikos mittels Anamnese und DXA (Dual-Röntgen-Absorptiometrie). Alle diese Überlegungen fließen auch in die Wahl der besten antiretroviralen Therapiekombination ein.

Drei Wirkstoffe

Eine wirksame ART besteht meist aus drei Wirkstoffen, die medikamentöse Interaktionen in Betracht ziehen.

Moderne ART-Kombinationen und charakteristische Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Heutige HIV-Medikamente, deutlich wirksamer als vor 20 Jahren, werden meist problemlos vertragen. Mittlerweile stehen vier antiretrovirale Dreierkom-

binationen zur Verfügung, die in einer einzelnen Tablette täglich verabreicht werden können. Andere Kombinationen bestehen aus zwei bis drei Tabletten pro Tag. Bei einigen Medikamenten muss auf die Einnahme mit dem Essen geachtet werden. Bei allen antiretroviral behandelten Patienten müssen immer vor dem Verschreiben anderer Medikamente, auch von Kräuterpräparaten und nicht rezeptpflichtigen Medikamenten, potentielle Interaktionen mit der ART durch Rücksprache mit dem HIV-Spezialisten oder via www.hiv-druginteractions.org abgeklärt werden. Dabei soll ein antiretroviraler Wirkungsverlust und/oder toxische Wirkungen nicht-antiretroviraler Medikamente vermieden werden. Magensäurehemmende Medikamente können die Resorption einiger HIV-Medikamente ungünstig beeinflussen, was zu einem Versagen der HIV-Therapie führen kann.

Tabelle 3: Moderne antiretrovirale Therapiekombinationen. Ein Kombinationsmedikament aus Spalte A sollte mit einem Arzneimittel der Spalte B kombiniert werden.

A	B	Bemerkungen
Nukleos(t)id-RT-Hemmer (NRTI)	Nicht-Nukleosid-RT-Hemmer (NNRTI)	
Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) oder Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC)	Efavirenz (EFV)	Schlafstörungen, Alpträume, Depression, Exanthem, Lipidanstieg Einnahme zur Nacht Koformulierung mit TDF/FTC
	Nevirapin (NVP)	Hepatotoxizität, Exanthem (gelegentlich schwer) intensivere Überwachung in den ersten vier Behandlungsmonaten; nicht bei CD4 >250/µl bei Frauen oder >400/µl bei Männern
	Rilpivirin (RPV)	Nicht bei HIV-RNA >100 000 Kopien/ml, selten Exanthem, Depression, Protonenpumpeninhibitoren kontraindiziert, Koformulierung mit TDF/FTC
	Etravirin (ETV)	Selten Exanthem
	Proteasehemmer (PI) / r = Ritonavir-Boosting	
	Atazanavir / r (ATV/r)	Harmloser Bilirubinanstieg (Ikterus), gastrointestinale Nebenwirkungen, Lipidanstieg Protonenpumpeninhibitoren kontraindiziert
	Darunavir / r (DRV/r)	Gastrointestinale Nebenwirkungen, Lipidanstieg, selten Exanthem
	Lopinavir / r (LPV/r)	Höhere Tablettenzahl und schlechtere Verträglichkeit als ATV/r oder DRV/r Gastrointestinale Nebenwirkungen, Lipidanstieg, Osteoporose, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko Ritonavir-Booster koformuliert
Bemerkungen	Integraseinhibitor (INSTI)	
ABC: kontraindiziert, wenn HLA*B5701-positiv (Risiko Hypersensitivitätsreaktion) Möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	Raltegravir (RGV)	Harmloser Kreatininanstieg
TDF: Niereninsuffizienz, proximale Tubulopathie, Hypophosphatämie, Osteoporose	Dolutegravir (DTG)	Harmloser Kreatininanstieg Selten Schlaflosigkeit, Kopfweh Koformulierung mit ABC/3TC
	Elvitegravir (EVG)/Cobicistat	Harmloser Kreatininanstieg Selten GI-NW Koformulierung mit TDF/FTC

Abkürzungen: ABC: Abacavir; FTC: Emtricitabin; GI-NW: gastrointestinale Nebenwirkungen; RT = reverse Transkriptase; TDF: Tenofovir; 3TC: Lamivudin.

Ziel: Komplette Virussuppression

Die komplette Virussuppression im Blut ist das Ziel jeder antiretroviralen Therapie – darunter steigen die CD4-Lymphozyten oft auf Normalwerte an, und eine sexuelle HIV-Transmission wird unwahrscheinlich.

HIV ist ein heimtückisches Virus, weil es essentielle Zellen der Immunabwehr befällt (v.a. CD4⁺-T-Lymphozyten; früher auch «Helferzellen» genannt) und zu einer progredienten Immunsuppression führt. Bei CD4-Werten <200/μl steigt das Risiko von opportunistischen Erkrankungen beträchtlich an. Nur wenige Personen sind durch HIV nicht ansteckbar (<2% der Kaukasier) oder benötigen langfristig keine ART (<5% aller HIV-positiven Personen), denn letztere sind dank gewisser HLA-Typen («immunologischer Fingerabdruck») imstande, die HIV-Infektion ohne Medikamente zu kontrollieren.

Die ART führt innert weniger Monate zu einem Anstieg der CD4-Zellzahl («Immunrekonstitution») und damit zu einem deutlich reduzierten Risiko opportunistischer Infekte. Junge Patienten und Personen mit hoher HIV-Virämie vor ART-Beginn zeigen meist gute CD4-Anstiege unter Therapie. Eine komplette Suppression der Viruslast im Blut sollte in <6 Monaten erreicht werden und bedeutet eine hervorragende Langzeitprognose, weitgehend unabhängig davon, ob der CD4-Wert sich unter wirksamer ART bei 400 oder 800/μl stabilisiert.

Ein wichtiger Zusatznutzen der ART ist die Reduktion der HIV-Übertragung auf HIV-negative Sexualpartner. Seit 2008 attestiert das *Bundesamt für Gesundheit* HIV-positiven Personen unter regelmässig eingenommener ART, mit supprimierter Viruslast im Blut für mindestens sechs Monate und ohne andere sexuell übertragbare Infektionen, dass sie sexuell nicht mehr ansteckend sind. Das sexuelle «Restrisiko» ist in dieser Situation vor allem bei MSM wohl nicht gleich null, aber vermutlich sehr gering – ähnlich oder kleiner als beim Sex mit Kondom. Eine postexpositionelle HIV-Prophylaxe (PEP; Einnahme einer antiretroviralen Dreierkombination für einen Monat) kann nach sexueller Risikoexposition (nicht supprimierte Viruslast) oder nach Nadelstichverletzung im Gesundheitsbereich durchgeführt werden. Eine PEP sollte so rasch wie möglich eingeleitet werden, auf jeden Fall innert 48 Stunden nach Exposition.

Der PEP gegenüber steht die sogenannte «Prä-Expositionsprophylaxe» (PREP). Damit ist die prophylaktische Einnahme einer HIV-Zweietherapie (meist Tenofovir/Emtricitabin) gemeint. Die PREP scheint zur Verhinderung einer HIV-Infektion bei sehr guter Behandlungadhärenz hochwirksam zu sein und

wird daher seit 2014 durch die Weltgesundheitsorganisation WHO und die amerikanischen Gesundheitsbehörden *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) empfohlen. Zielgruppe sind vor allem MSM mit einer hohen Zahl von Sexualpartnern und ohne Kondomgebrauch. Im Jahr 2015 werden die Empfehlungen der *Eidgenössischen Kommission für Sexuelle Gesundheit* bezüglich PREP-Gebrauch in der Schweiz erwartet.

Motivation des Patienten

Der antiretrovirale Therapieerfolg hängt vor allem von der Motivation des Patienten ab, seine Therapie täglich und ohne Unterbrüche einzunehmen.

Unter täglich eingenommener, wirksamer ART mit im Blut komplett supprimierter Viruslast vermehrt sich das HI-Virus nicht mehr und wird nicht resistent auf die antiretroviralen Substanzen. Die Hausärzte spielen eine zentrale Rolle bei der Begleitung und Motivierung der Patienten, ihre ART täglich, lebenslang und ohne Unterbrüche einzunehmen; denn eine Heilung der HIV-Infektion ist nach wie vor nicht möglich. Die ART ermöglicht den allermeisten Patienten, in der Gesellschaft integriert zu bleiben, eine stabile Beziehung einzugehen, eine Karriere zu verfolgen und HIV-negative Kinder zu kriegen.

Zur Maximierung der ART-Adhärenz gibt es gewisse Schlüsselkonzepte. Die Grundlage ist eine Atmosphäre des Vertrauens: Der Arzt soll die Gesamtheit des Patienten berücksichtigen – dazu gehören auch soziale Aspekte wie Probleme bei der Integration in die Gesellschaft und die Unterstützung durch das Umfeld. Es braucht ein wiederholtes und geduldiges Informieren über die Krankheit, deren Verlauf, Ziele der ART, Risiko von Medikamenteninteraktionen sowie die Schlüsselrolle einer vorbildlichen ART-Compliance. Der Therapieerfolg hängt davon ab, ob der Patient seine HIV-Infektion akzeptieren kann und die vorgeschlagenen Therapien durchführen will. Ein behutsames Vorgehen ist wichtig, insbesondere wenn der Patient ein anderes Wertesystem hat als der HIV-Spezialist (z.B. Glaube an alternative Heilmethoden, Zauberkräfte, HIV-Infektion als Strafe Gottes). Die Herausforderung ist, die Vorstellungen des Patienten mit der Realität der täglichen ART zu vereinbaren. Diese soll nebenwirkungsarm und möglichst bequem einzunehmen sein, das heisst wenn immer möglich nur einmal täglich. Die Therapieadhärenz kann durch vielfältige Faktoren gefährdet werden: Dazu gehören Depressionen, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, beruflicher oder familiärer Stress, Ferien oder längere Auslandsabwesenheiten. Aber auch scheinbar «harm-

lose» Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Übelkeit oder die Angst vor Langzeittoxizität können die Adhärenz ungünstig beeinflussen. Die heutigen ART-Kombinationen sind hochwirksam – bei Nebenwirkungen kann fast immer auf eine gleich potente, aber besser tolerierte Kombination umgestellt werden.

Ist eine wirksame und gut vertragene ART einmal etabliert, so finden die Kontrollen in der HIV-Sprechstunde alle drei bis sechs Monate statt.

HIV und Schwangerschaft

HIV-positive Frauen dürfen schwanger werden – eine wirksame ART verhindert die HIV-Ansteckung des Kindes.

HIV-positive Männer werden unter wirksamer ART ihre Partnerinnen nicht mehr anstecken. Zudem kommt dank der durch die ART deutlich gestiegene Lebenserwartung und -qualität für HIV-positive Frauen heutzutage immer häufiger eine Schwangerschaft in Frage. Alle HIV-positiven, schwangeren Frauen sollen während der Schwangerschaft unabhängig von CD4-Zahl und Virämie eine ART erhalten, um die (meist peripartal stattfindende) HIV-Übertragung auf das Kind zu verhindern. Das Ziel ist die vollständige Virus-suppression bis zur 36. Schwangerschaftswoche. Das Missbildungsrisiko ist bei HIV-positiven Müttern nicht erhöht, aber Frühgeburten kommen leicht gehäuft vor. Der ART-Beginn kann – falls die Frau nicht schon unter Therapie steht – wegen des theoretischen Teratogenitätsrisikos auf das zweite Trimenon verschoben werden. Bei supprimierter Virämie kann die vaginale Geburt empfohlen werden, denn unter ART und bei einer Viruslast <1000 Kopien/ml konnte kein zusätzlicher Nutzen eines elektiven Kaiserschnitts gegenüber der vaginalen Geburt gezeigt werden, sofern keine geburtshilfliche Risikosituation vorliegt. Jedes Neugeborene erhält eine HIV-Postexpositionsprophylaxe für vier Wochen und wird langfristig durch HIV-spezialisierte Pädiater betreut. Das Stillen wird nach wie vor nicht empfohlen.

Ausblick

Die Einführung der hochwirksamen, kombinierten antiretroviralen Therapien seit Ende 1995 stellt eine

Revolution in der Behandlung der HIV-Infektion dar. Jede ART ist aber teuer und muss täglich mit sorgfältiger Therapieadhärenz eingenommen werden. Altersbezogene Komorbiditäten scheinen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung aufzutreten, und Langzeitnebenwirkungen der ART können nicht ganz ausgeschlossen werden. Die HIV-Infektion ist bis heute nicht heilbar, und eine präventive HIV-Impfung ist nach wie vor nicht am Horizont sichtbar. Darum wird intensiv nach Strategien geforscht, wie die HIV-Infektion effizienter verhindert oder einfacher behandelt werden kann.

Danksagung

Für die Anfertigung der Organillustrationen danken wir Frau Bettina Rigoli, Basel (bcrigoli@yahoo.com), und für die Illustration des erfolgreich älter werdenden HIV-positiven Manns danken wir Herrn Randy DuBurke, Binningen BL (randyduburke.com). Bester Dank für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Anregungen geht an Dr. Astrid Wallnöfer (Fachärztin Innere Medizin FMH, Muttenz BL), Dr. Martin Iff (Facharzt Innere Medizin FMH, Reinach BL), Prof. Manuel Battagay (Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel) und Prof. Andri Rauch (Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern).

Finanzierung / Potentielle Interessenkonflikte

PT hat 2014 Zahlungen erhalten von den Firmen MSD (Advisory Board), ViiV Healthcare, Gilead und Janssen (Vorträge, Moderation von Videokonferenzen zu Ausbildungszwecken). Alle Beträge gingen an das Kantonsspital Baselland. Keine Beträge gingen direkt an Dr. Tarr. EB war Consultant für BMS, Gilead, ViiV Healthcare, Pfizer, MSD, Janssen, Astra Zeneca und Astellas. Er erhielt Travel Grants von BMS, Gilead, ViiV Healthcare, MSD, Janssen, Astra Zeneca und Astellas. MS erhielt Travel Grants und /oder ist Mitglied der Advisory Boards von folgenden Firmen: AbbVie, BMS, Gilead, MSD und ViiV Healthcare. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Referenzen

- **HIV-Epidemiologie und andere Ressourcen Schweiz**
www.bag.admin.ch/hiv_aids/
HIV-Guidelines und zahlreiche Ressourcen:
Website der Europäischen klinischen AIDS-Gesellschaft
www.eacs.eu
Schweizerische HIV-Kohortenstudie:
www.shcs.ch
Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M, Eidg. Kommission für AIDS-Fragen. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. Schweizerische Ärztezeitung 2008; 89 (5): 165–169
- **Medikamentöse Interaktionen mit ART**
www.hiv-druginteractions.org
HIV-Postexpositionsprophylaxe
Boffi El Amari et al., Eidg. Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG): Postexpositionelle Prophylaxe (PEP) von HIV ausserhalb des Medizinalbereichs. Schweiz Med Forum 2014; 14(8): 151–153
- **HIV und Schwangerschaft**
Empfehlungen der Eidg. Kommission für AIDS-Fragen: BAG Bulletin 5/2009 oder frei zugänglich unter www.bag.admin.ch/hiv_aids

Korrespondenz:
PD Dr. Philip Tarr
Leitender Arzt
Infektiologie und
Spitalhygiene
Medizinische
Universitätsklinik
Kantonsspital Baselland
CH-4101 Bruderholz
philip.tarr[at]unibas.ch