

Diaserie HIV kompakt

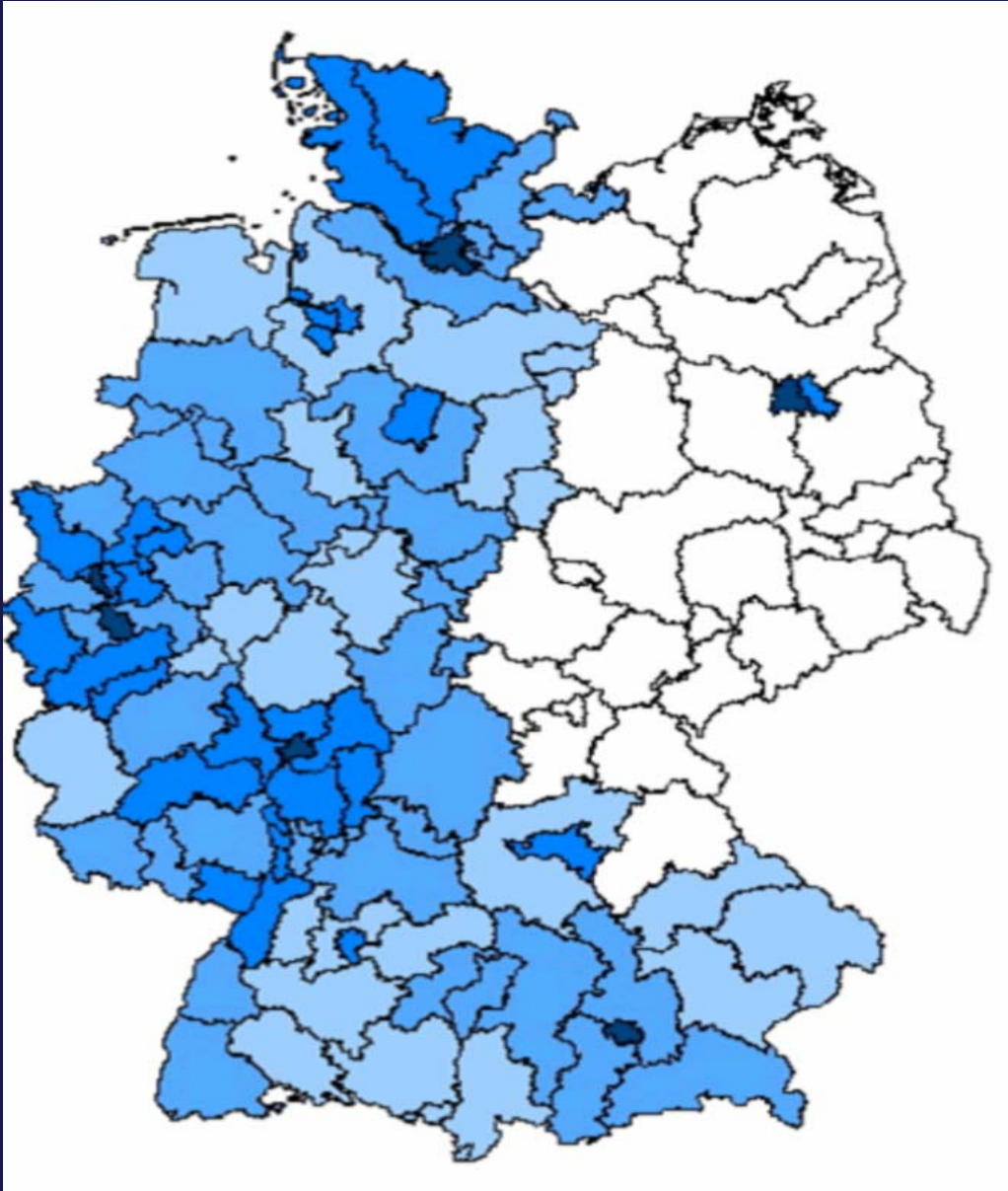
- Wissenswertes rund um das Krankheitsbild -

Autoren:

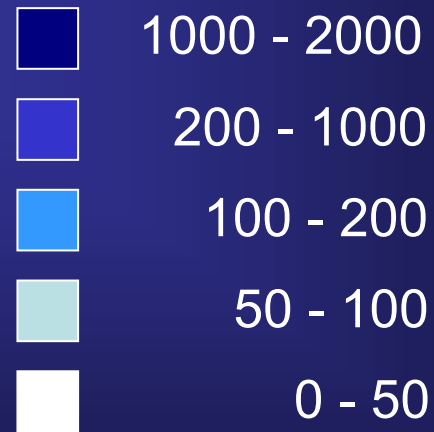
Dr. Birger Kuhlmann, Internist, Hannover

**Dr. med. Jan van Lunzen, Internist,
Univ.- Krankenhaus Eppendorf, Hamburg**

Epidemiologie: Deutschland (Stand: 06/01)



Kumulierte Inzidenz
[Mio. Einwohner]



Quelle: RKI

Epidemiologische Kurzinformation des AIDS – Zentrums im Robert – Koch – Institut (Stand: 06/01)

HIV – Infektion

Gesamtzahl (geschätzt) der seit
Beginn der Epidemie infizierten: ~ 60000

Verteilung nach Geschlecht:

Männer ~80%
Frauen ~20%

Kinder unter 13 Jahren ~1%

Zahl der Neuinfektionen pro Jahr: ~2000

Heute wichtige Infektionswege:

homosexuelle Kontakte bei Männern ~50%
Herkunft aus Hochprävalenzgebiet ~21%
Heterosexuelle Kontakte ~18%
i.v. Drogengebrauch ~10%
Mutter / Kind Transmission <1%

AIDS – Fälle

Gesamtzahl der AIDS Fälle seit
Beginn der Epidemie: ~23.500

Verteilung nach Geschlecht:

Männer ~20.600
Frauen ~2.800

Kinder unter 13 Jahren ~150

Gesamtzahl der HIV/AIDS Todesfälle seit
Beginn der Epidemie: ~19.000

Verteilung nach Geschlecht:

Männer 88%
Frauen 12%

Kinder unter 13 Jahren 120

Neuerkrankungen pro Jahr ~700

**Konstante Zahl der Neuinfektionen pro Jahr.
Prozentualer Anstieg infizierter Frauen.**

Unklare Symptomenkomplexe sollten Anlass zu HIV – Diagnostik geben

- Unklares Fieber
- Gewichtsverlust
- Rezidivierende Diarrhöen
- „Leistungsknick“
- Unklare Lymphknotenschwellungen
- Akute „mononukleose-ähnliche“ Symptomatik
- Exanthem
- Mundsoor
- Pharyngitis

**An akute
HIV – Erkrankung
(Primärinfektion)
denken und
Sexual – und
Drogenanamnese
erheben!**

Der HIV-Test

➔ Nur nach vorherigem Gespräch

- War ein Risiko da ?(ggf. PCR)
- Möglicher Zeitpunkt der Infektion
- Evtl. Post – Expositions - Prophylaxe ?
- Keine „Absolution“ für die letzten 3 – 6 Monate
- Sollte Vertrauen schaffen
- Psychosoziale Situation

➔ Kann als 2. Chance angesehen werden

- Im Vorgespräch Risiken und Chancen erwähnen
- Über Therapieoptionen und Monitoring sprechen
- Ergebnismitteilung in jedem Fall erst nach Westernblot u. Wiederholungstest
- Ergebnis nur persönlich mitteilen
- Ggf. frühe Mitbehandlung durch HIV - Spezialisten

Notwendige Untersuchungen

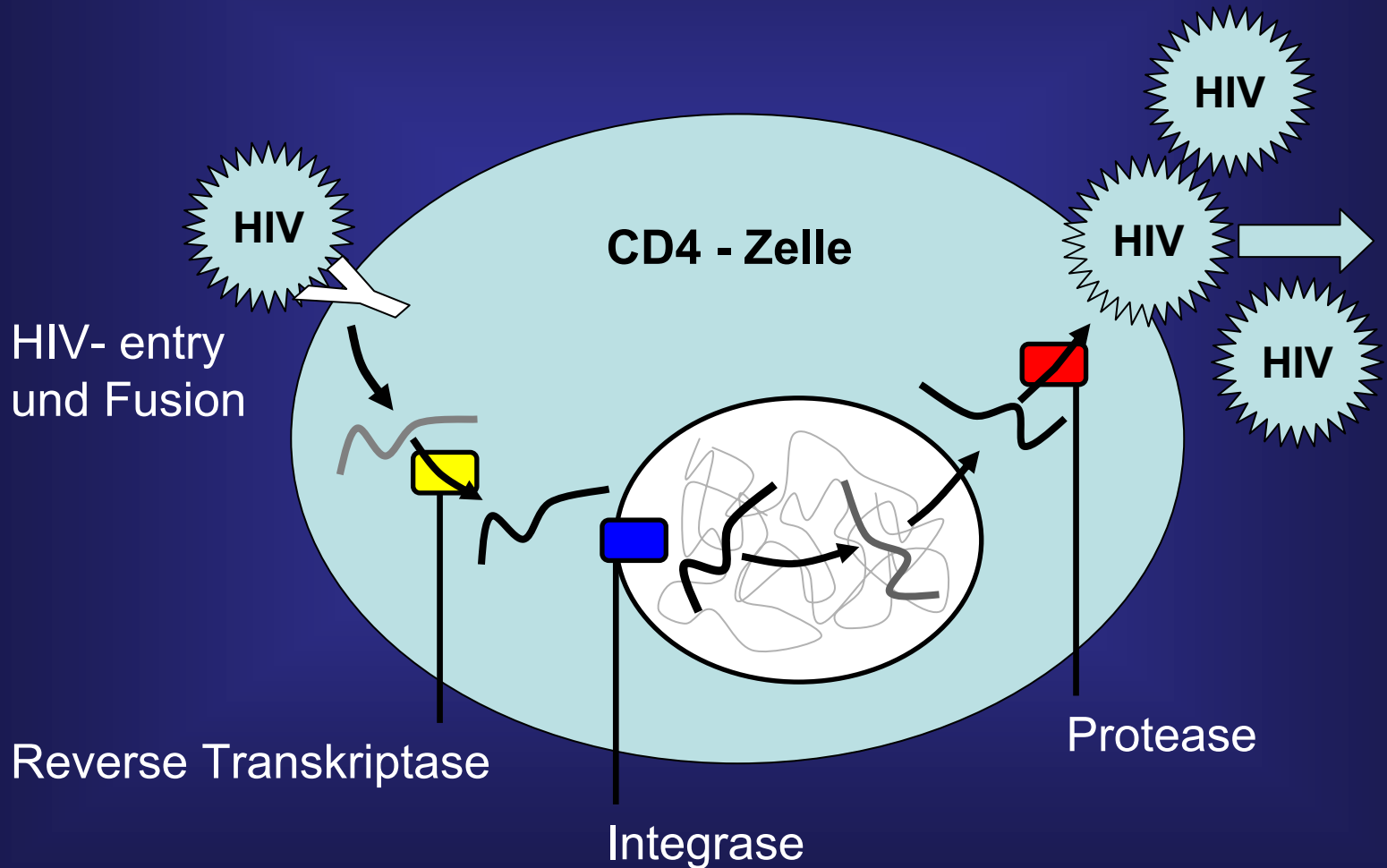
Labor

- Immunstatus
- HIV-Viruslast (PCR)
- Großes BB
- Elektrophorese
- GOT, GPT, Gamma-GT, AP, Bilirubin
- CK
- Alpha-Amylase, Lipase
- Cholesterin, TG, LDL, HDL
- Serologien:
Lues; Hepatitis (A), B, C;
(EBV); CMV; Toxoplasmose

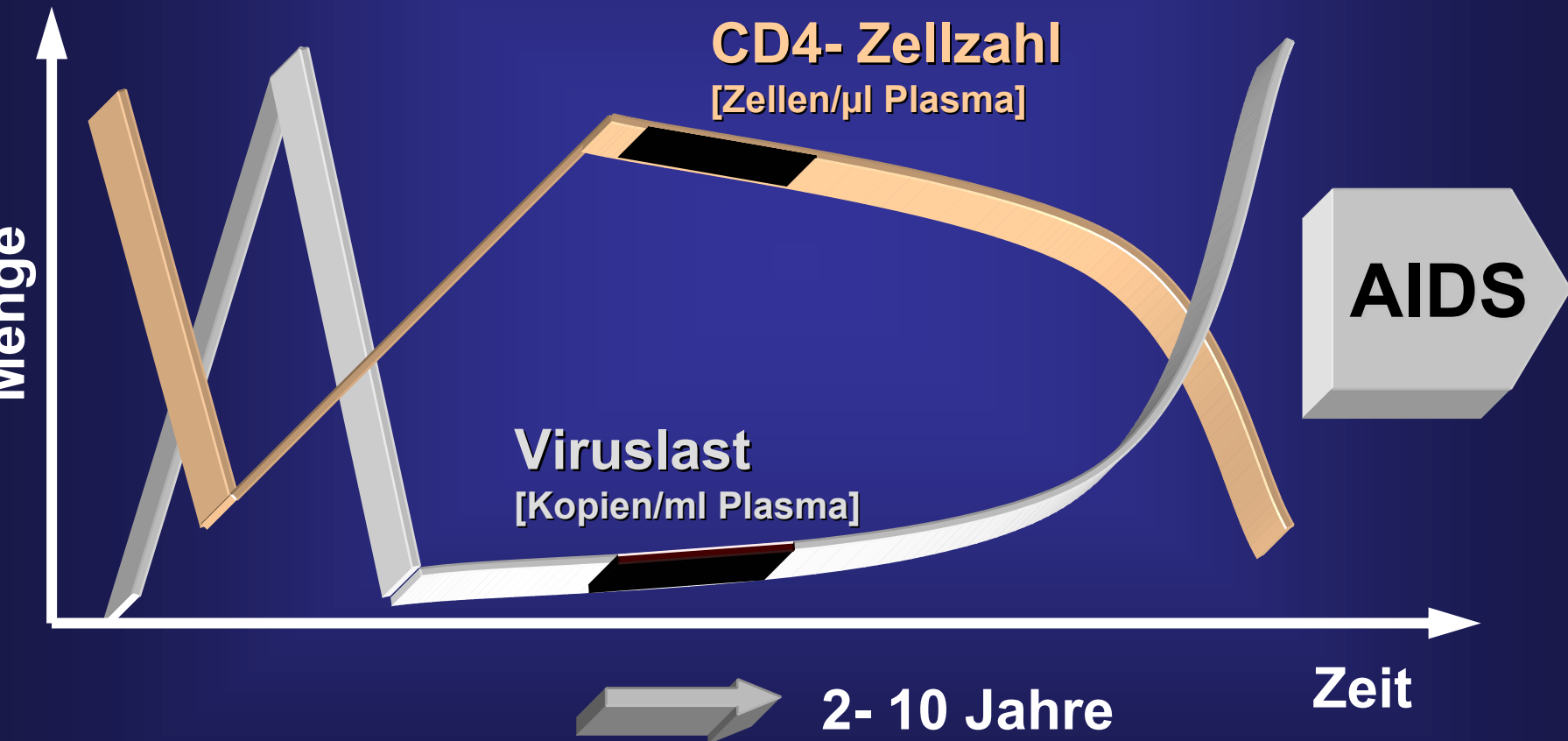
Diagnostik

- Röntgen Thorax
- Abdominalsonographie
- EKG
- Belastungs - EKG
- Lungenfunktionsprüfung

Replikationszyklus von HIV-1 und Zielenzyme



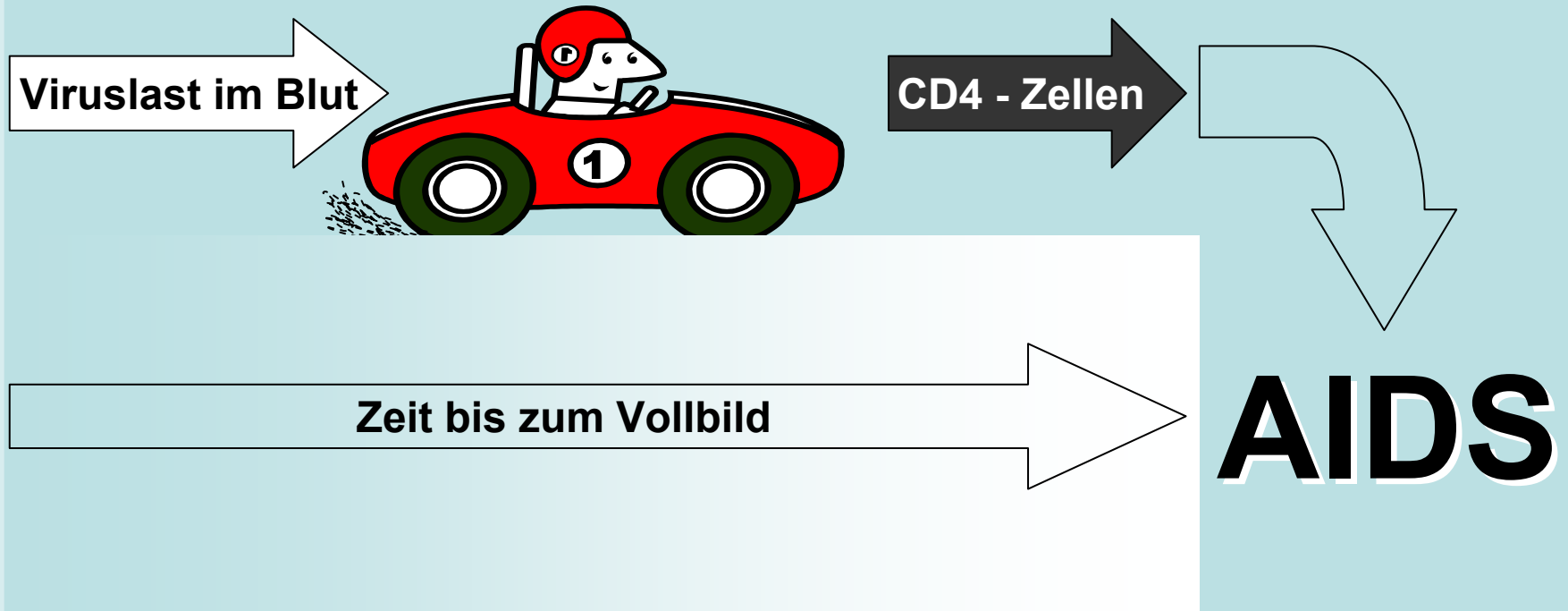
Klinischer Verlauf der unbehandelten HIV- Infektion



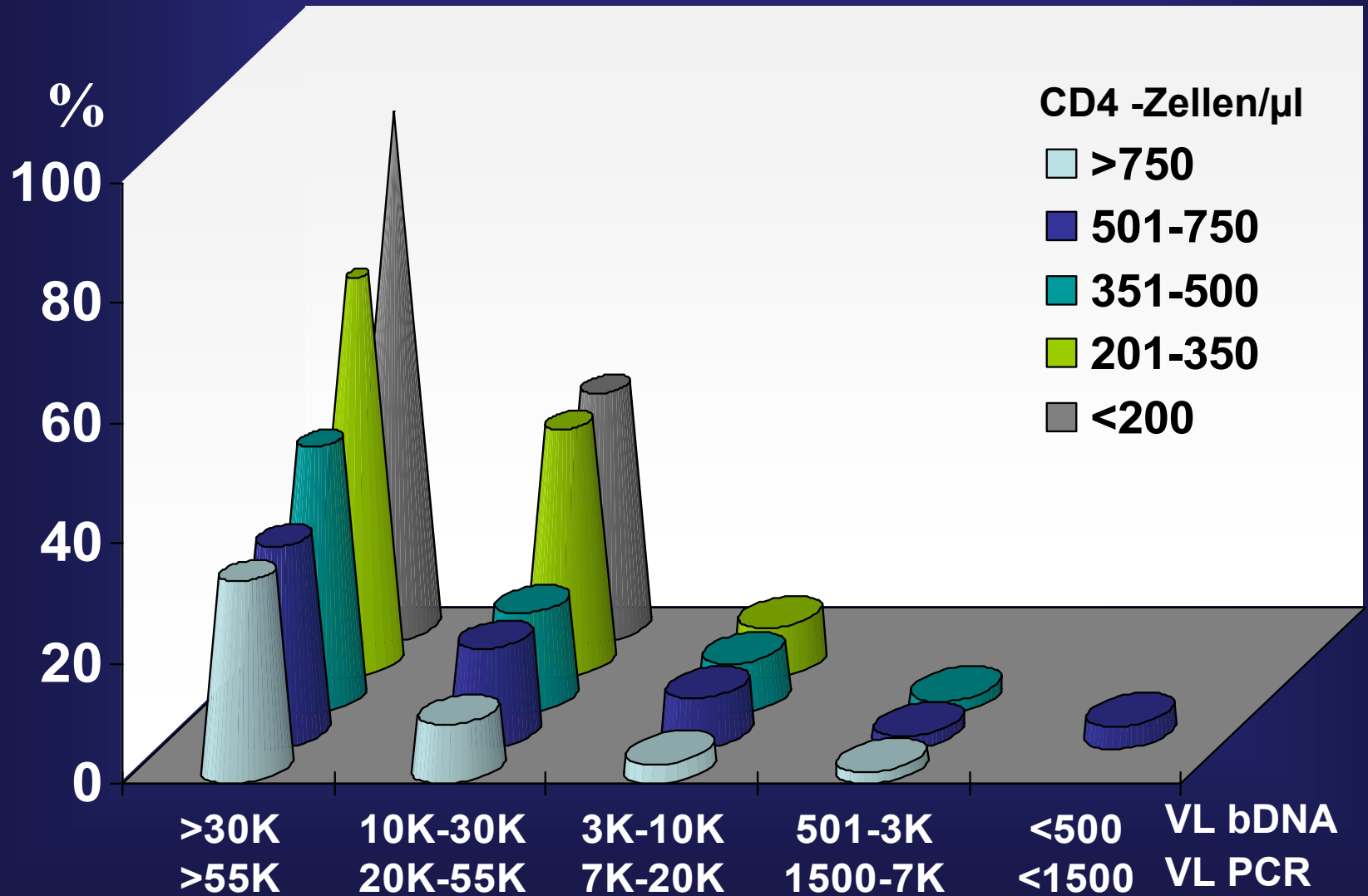
Wo steht der Patient ?

ART

- Verlangsamung der Geschwindigkeit
- Verlängerung der Zeit bis zum Vollbild der Erkrankung



Die Wahrscheinlichkeit, AIDS innerhalb von drei Jahren zu entwickeln



Das Feuer der HIV - Infektion



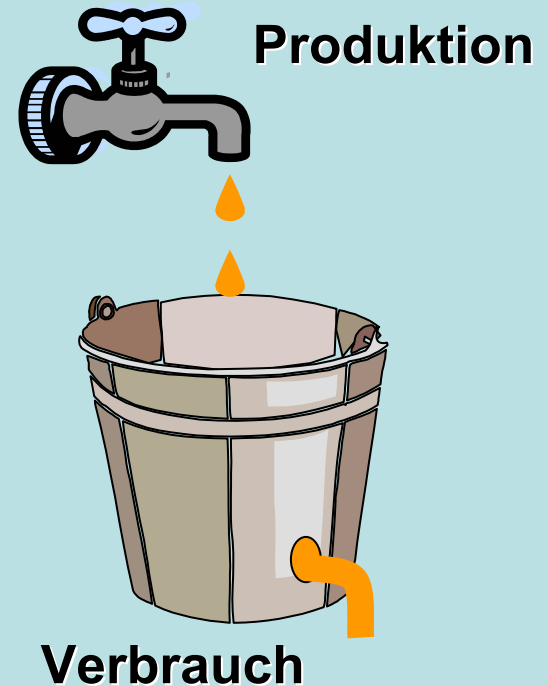
Helferzellen verbrennen im Feuer der HIV - Infektion

Ursachen der Helferzellenreduktion

HIV 



HIV 



Anatomische und zelluläre Kompartimente der HIV - Infektion

Anatomisch:

- peripheres Blut
- Lymphatisches Gewebe
- ZNS
- Samen- und Vaginalflüssigkeit

Zellulär:

- CD4+ T-Lymphozyten
- Makrophagen/
Dendritische Zellen
- Astroglia
- Spermien?

cave: unterschiedliche Zugänglichkeit für Therapie

Der Eisberg

Plasma

(2% der Viruslast)

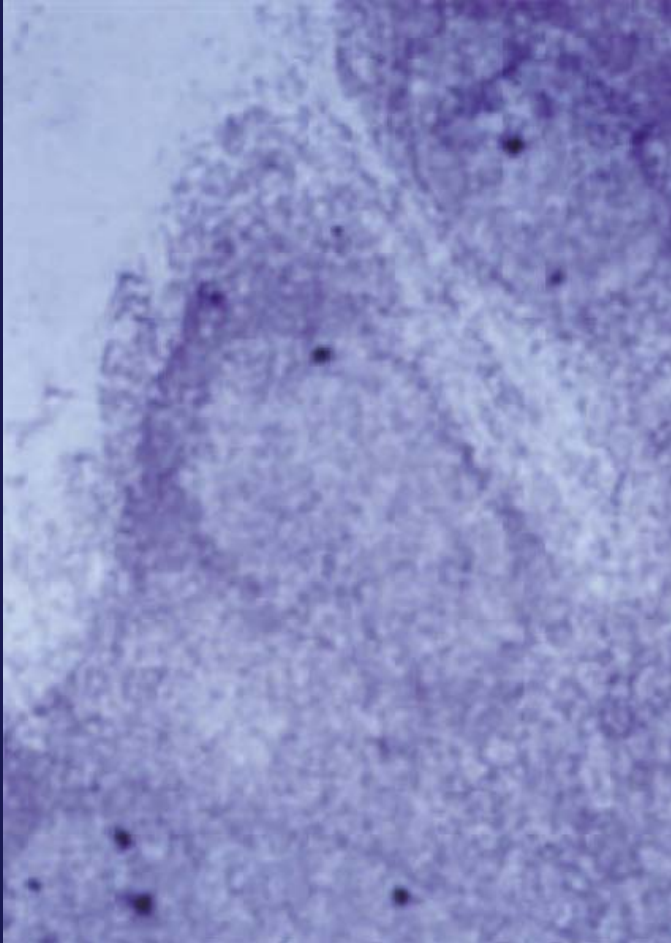
**Lymphatisches
Gewebe**

(98% der Viruslast)

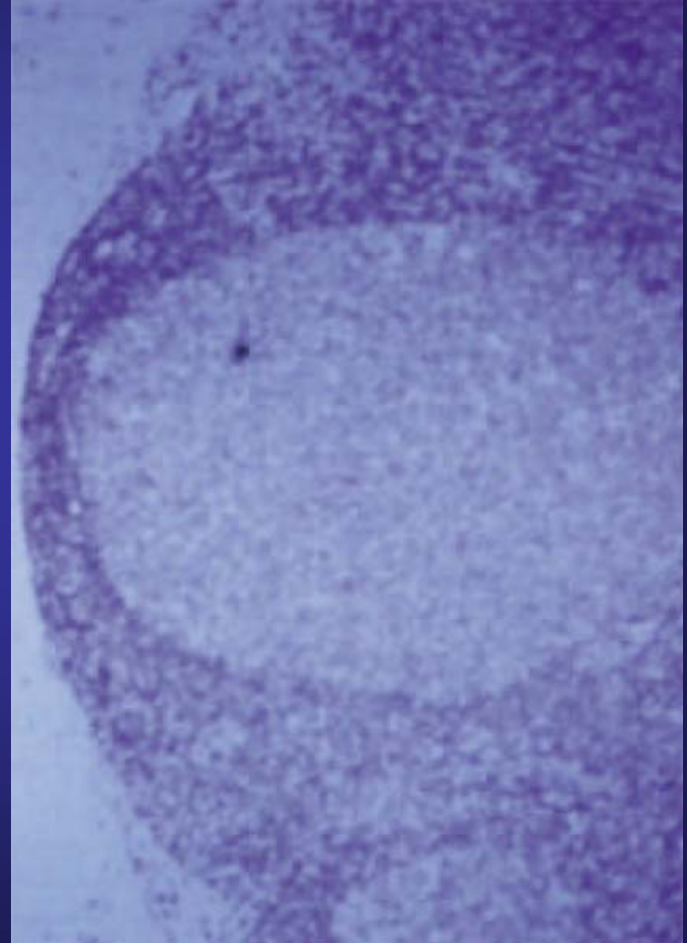
Viruslast

A diagram illustrating the distribution of virus load in a patient. It features a light blue iceberg shape on a background split into a red top half and a grey bottom half. The red top half is labeled 'Plasma (2% der Viruslast)'. The grey bottom half is labeled 'Lymphatisches Gewebe (98% der Viruslast)'. The word 'Viruslast' is written in large black letters across the bottom of the iceberg.

Virusproduzierende Zellen in HIV – infiziertem Lymphknoten



vor Behandlung



nach 4wöchiger Behandlung

Symptome einer späten Erstmanifestation der HIV - Infektion

- Akute Lähmungen
- Cerebrale Krampfanfälle
- Periphere Neuropathie
- Psychische Veränderungen
- Sehstörungen
- Fieber – Husten – Dyspnoe
- Livide Hautveränderungen,
Dyspnoe
- Fieber, Nachtschweiß,
Gewichtsverlust
- Dysphagie, Inappetenz

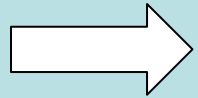
Symptome einer späten Erstmanifestation der HIV - Infektion

- | | |
|---|--|
| • Akute Lähmungen | ➡ Toxoplasmose |
| • Cerebrale Krampfanfälle | ➡ ZNS – Lymphom |
| • Periphere Neuropathie | ➡ HIV - bedingt |
| • Psychische Veränderungen | ➡ Enzephalopathie
➡ PML |
| • Sehstörungen | ➡ CMV
➡ PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) |
| • Fieber – Husten – Dyspnoe | ➡ PCP (Pneumocystis carinii Pneumonie) |
| • Livide Hautveränderungen, Dyspnoe | ➡ Kaposi – Sarkom (auch Organbefall mögl.) |
| • Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust | ➡ Atypische Mykobakteriose
➡ TBC (insbes. bei Migranten) |
| • Dysphagie, Inappetenz | ➡ Soor Stomatitis
➡ Ösophagitis |

HIV – Co – Infektionen möglich mit:



Hepatitis B



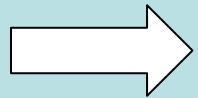
Hepatitis C



Lues



Gonorrhoe




TBC

Übertragung durch:

- **Blut/Blutprodukte**
- **Sexuelle Kontakte**

**Keine besondere Gefährdung
durch Umgebungskontakte**

Überwiegende Mehrzahl der Erkrankungen sind bedingt durch endogene Reaktivierungen („opportunistische“ Erkrankungen)

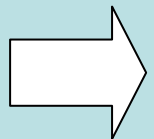


**Gibt es eine
optimale Therapie
gegen HIV**

Die ideale Therapie und der ideale Patient

Die ideale Therapie

- vom Arzt optimal auf den Patienten abgestimmt
- geringe Tablettenzahl
- am Besten: 1x täglich
- wenig Neben- und Wechselwirkungen
- langfristige Wirksamkeit
- hohe antivirale Potenz



Immunrekonstitution

Der ideale Patient

- unvorbehandelt
- gutes Ansprechen auf die erste Kombination
- toleriert mögliche Nebenwirkungen/ Einnahmemodalitäten im Hinblick auf den Therapieerfolg (Adhärenz)
- gut informiert über mögliche Komplikationen
- bespricht frühzeitig evtl. Probleme

Antiretrovirale Substanzen

Typ	Generic Name	Kürzel	Handelsname	Hersteller
NRTI	Stavudin	d4T	Zerit	BMS
NRTI	Didanosin	ddl	Videx	BMS
NRTI	Zidovudin	AZT	Retrovir	GSK
NRTI	Lamivudin	3TC	Epivir	GSK
NRTI	Abacavir	ABC	Ziagen	GSK
NRTI	Zalcitabin	ddC	Hivid	Roche
NTRTI	Tenofovir	TDF	Viread	Gilead
PI	Atazanavir	ATV	?	BMS
PI	Saquinavir	SQV	Fortovase/Invirase	Roche
PI	Ritonavir	RTV	Norvir	Abbott
PI	Indinavir	IDV	Crixivan	MSD
PI	Nelfinavir	NFV	Viracept	Roche
PI	Amprenavir	APV	Agenerase	GSK
PI	Lopinavir/r	LPV/r	Kaletra	Abbott
FI	Enfuvirtide	T20	?	Roche
NNRTI	Efavirenz	EFV	Sustiva	BMS
NNRTI	Nevirapin	NVP	Viramune	Boehringer
(NNRTI	Delavirdin	DLV	Rescriptor	PU)

ART: mögliche unerwünschte Wirkungen

NRTI

- ddI: Periphere Neuropathie, Pankreatitis
- d4T: Periphere Neuropathie
- ddC: Periphere Neuropathie, Stomatitis
- AZT: Anämie, Leukopenie, Kopfschmerzen
- 3TC: Myolyse, Kopfschmerzen
- ABC: Hypersensitivitätsreaktion

alle NRTI: Laktaterhöhung, mitochondriale Toxizität, Lipatrophie

NTRTI

- TDF: potentielle Nephrotoxizität

Protease Inhibitoren

- ATV: Hyperbilirubinämie
- IDV : GI - Symptome, Nierensteine, Hyperbilirubinämie
- SQV: GI - Symptome
- NFV: GI - Symptome, Diarrhöen
- RTV: GI - Symptome, Diarrhöen, periorale Parästhesien
- APV: GI - Symptome, Diarrhöen, periorale Parästhesien, Ausschlag
- LPV : GI - Symptome, Diarrhöen, periorale Parästhesien

alle PI: Lipodystrophie, Metabolisches Syndrom

FI

- T20: lokale Reaktionen, ?

NNRTI

- NVP: Ausschläge, Hepatitis, Fieber, allergische Reaktionen
- EFV: Ausschläge, ZNS – NW, allergische Reaktionen

Mögliche Kombinationen in der first line

2 Nukleosidanaloga (NRTI) + 1 NNRTI



2 Nukleosidanaloga (NRTI) + Proteasehemmer

3 Nukleosidanaloga (NRTI)

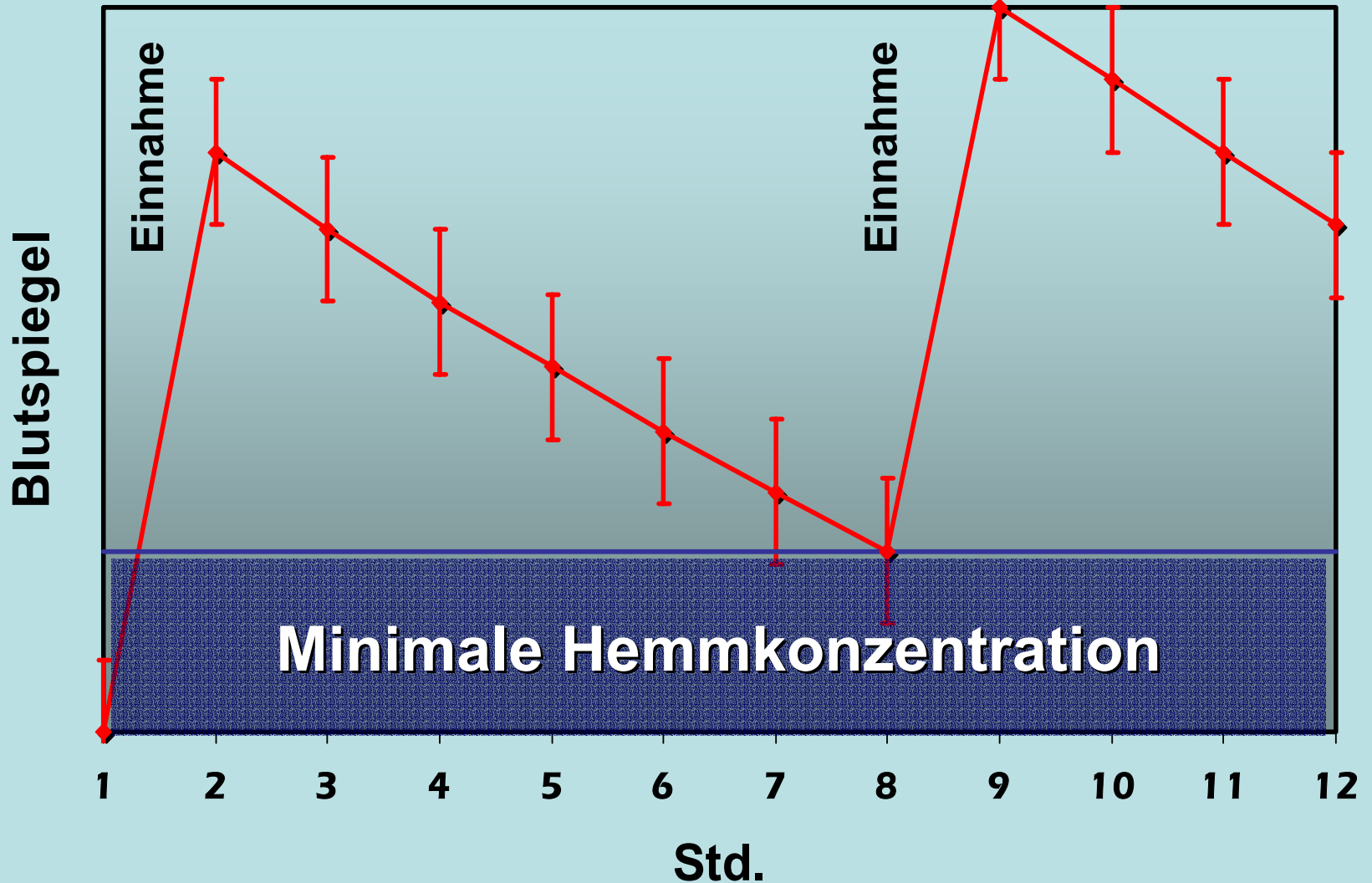
Ausblicke in der HIV - Therapie

**1. Once daily: d4T 100mg Retardkapseln,
EFV, ddI, 3TC, TDF, ATV**

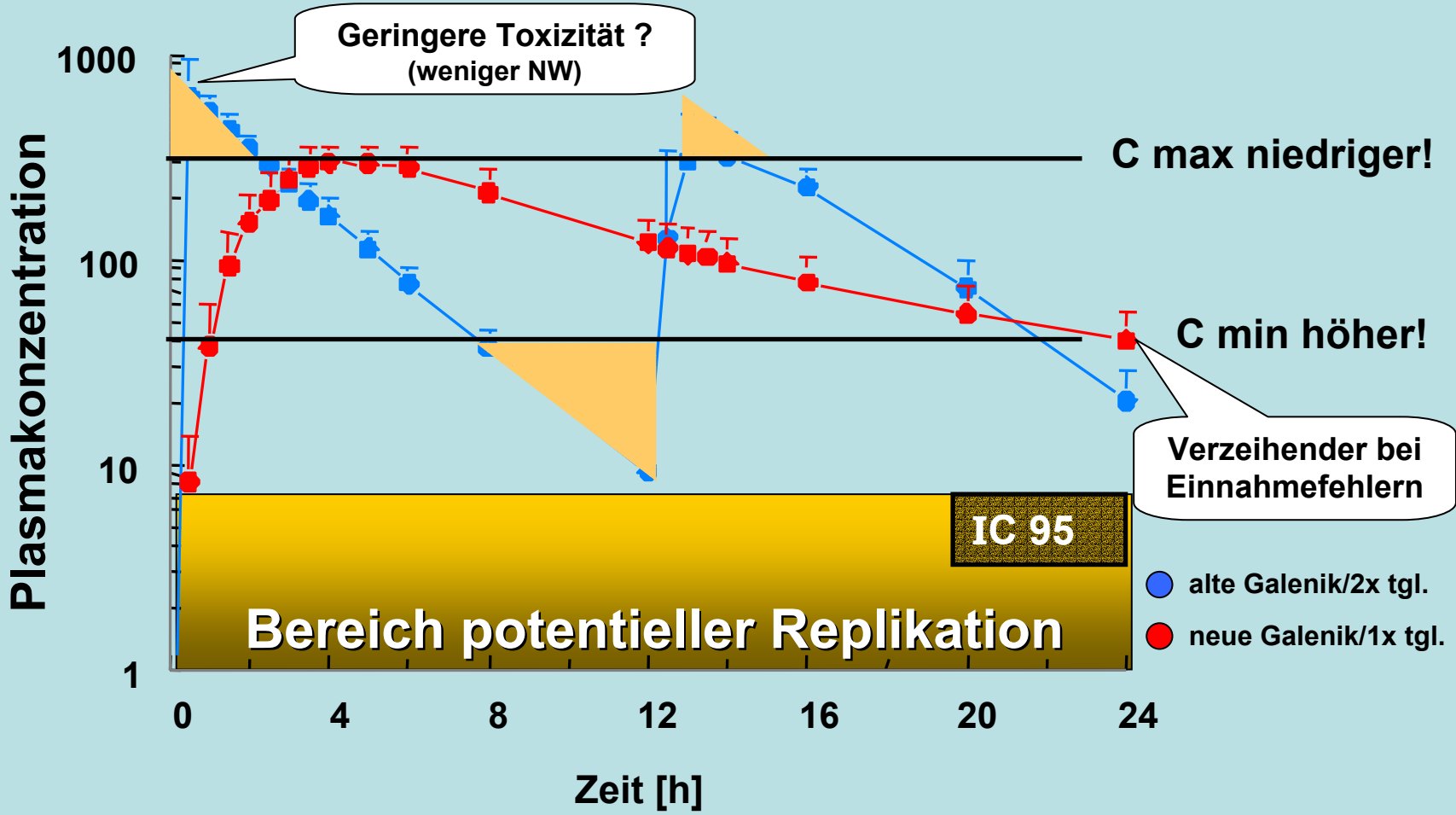
**2. Nuke sparing: Doppel - Pi +/- NNRTI
(bei NRTI Unverträglichkeit)**

**3. Salvage: nach Resistenztestung und
Expertenrat**

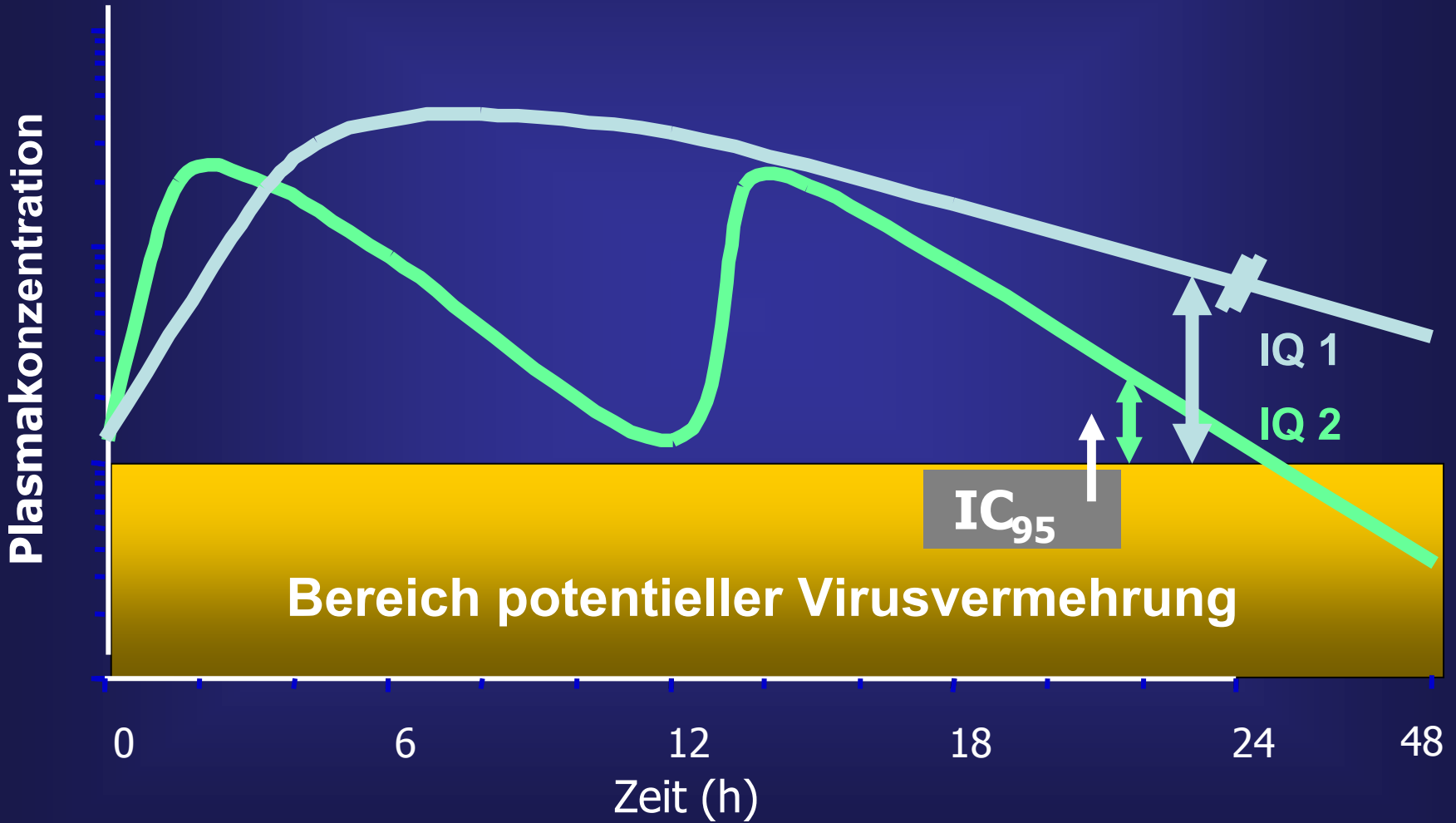
Tabletteneinnahme und Wirkung



Retardierung einer Substanz mit kurzer HWZ

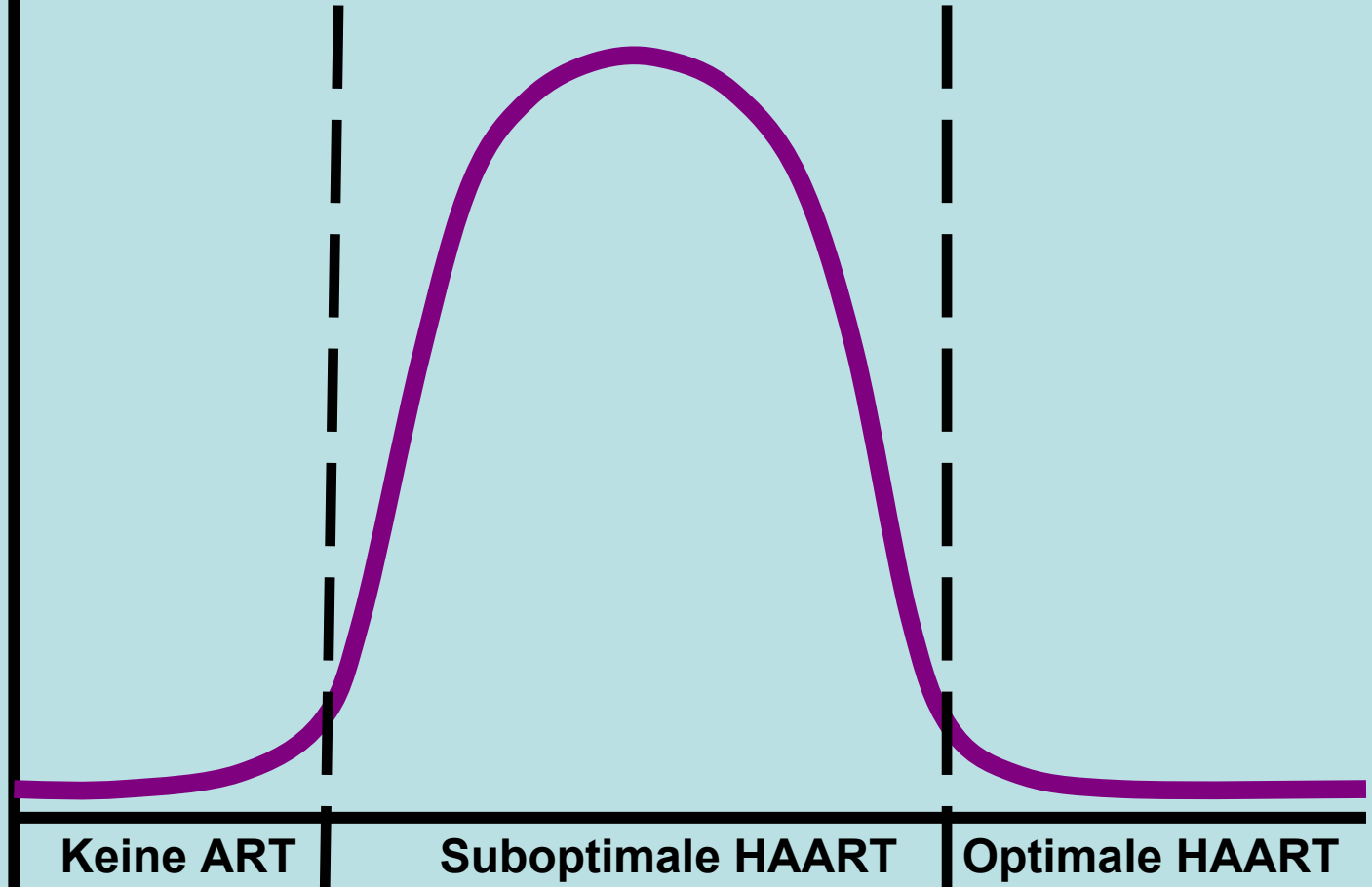


Eine lange Halbwertzeit verzeiht Einnahmefehler



Wahrscheinlichkeit der Mutationsentwicklung

100%



Keine ART

Suboptimale HAART

Optimale HAART

Entscheidung zur Therapie aus Sicht des Patienten

Leidensdruck, Motivation, Psychische Situation

Berufliche Situation, soziales Umfeld, Tagesablauf

Patient:

subjektive Nutzen- /
Risiko- Abwägung

contra

„Unannehmlichkeiten“
durch die Therapie

Arzt:

Individualisierte
Entscheidung

contra

„Standardtherapie“

Gründe für intermittierenden Viruslastanstieg unter Therapie

Therapiepause, falsche Medikamenteneinnahme

Als Folge einer Impfung

Als Folge eines Infektes (Focussuche), Herpes zoster

Cave Inkubationszeit (z.B. Hepatitis, Lues,...)!

Bei Stress?

Bei Anstrengungen (exzessiver Sport?)

Suboptimale Therapiesituation („Blips“)

Verminderter ART- Serumspiegel

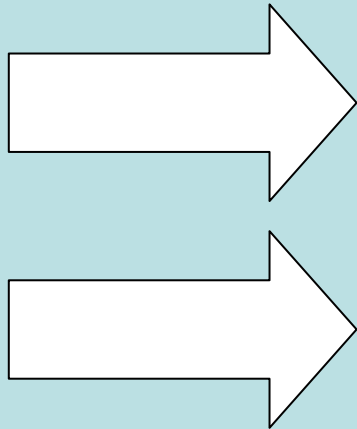
durch:

- **Aufnahmestörungen, z.B. Durchfälle**
- **Dosisreduktion**
- **schneller Abbau (Co-Medikationen?)**
- **zu lange Intervalle / Pausen**
- **Einnahmeschwierigkeiten („Compliance“)**
- **Pharmakogenetik / Wirtsfaktoren**



Führt zu Therapieversagen

Problematik von Einnahmeschwierigkeiten bei der HIV - Therapie



Resistenzentwicklung

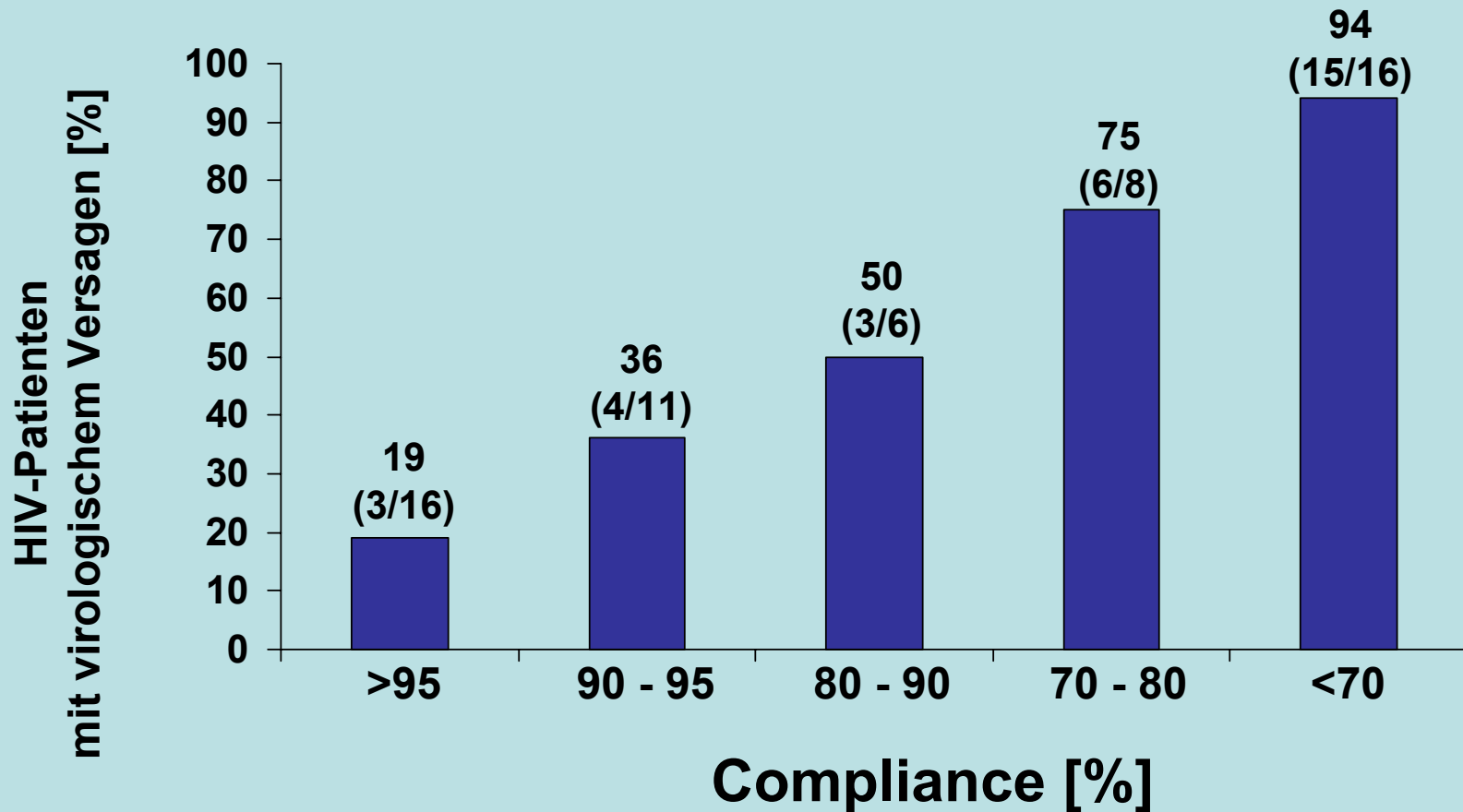
Therapieversagen

Wichtiger Unterschied zu vielen anderen Erkrankungen:

Limitierte Anzahl wirksamer Substanzen, die durch suboptimale Compliance rasch reduziert wird.

HIV - Therapie:

Zusammenhang zwischen Compliance und virologischem Versagen



Problematik der derzeitigen Therapieoptionen (1)

➔ **Compliance / Adhärenz**

➔ **z.T. hohe Anzahl der tgl. Tabletten**

➔ **Objektivierbares NW - Spektrum**

➔ **Co-Medikation: hepatische Metabolisierung
individuell unterschiedlich**

➔ **Die Realität: Hohe Zahl von Therapieabbrüchen**

➔ **keine Eradikation; keine Heilung**

Problematik der derzeitigen Therapieoptionen (2)

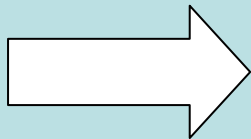
**Nebenwirkungen und Schwierigkeiten
bei unbedingt dauerhafter
Medikamenteneinnahme
lassen die Erwartungen für eine
langfristige Therapie sinken!**

Therapiepausen

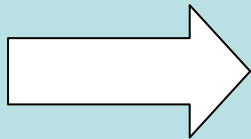
- **Boosting der endogenen Immunantwort
(wahrscheinlich nur bei primärer Infektion)**
- **vor Salvage Therapie (experimentell; nur in
erfahrenen Zentren; enges Monitoring;
cave: schwerer Immundefekt)**
- **bei Toxizität / Erschöpfung des Patienten
(engmaschige Kontrollen der HIV-Viruslast;
Kosten/Nutzen...)**

Perspektive (1)

Je höher die Adhärenz, desto



weniger Komplikationen



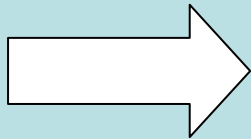
weniger Kranke



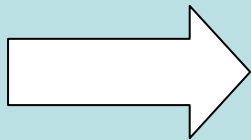
bessere Lebensqualität für viele

Perspektive (2)

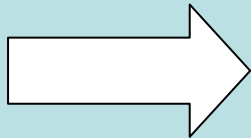
Höhere Adhärenz durch



gut informierte Ärzte



gut informierte Patienten



weniger Pillen / 1x täglich