

AIDS: die Folgen der verbesserten Langzeitprognose

Kombinationstherapie, Alterungsprozess und nicht AIDS-bezogene Erkrankungen

Seit Einführung der antiretroviralen Kombinationsbehandlung ist die Sterblichkeit bei HIV-Patienten drastisch gesunken. AIDS-assoziierte Erkrankungen treten ebenfalls seltener auf. Die Gesundheit kann jedoch nicht vollständig wiederhergestellt werden. Auch bei dauerhafter Virensuppression führen Medikamententoxizitäten, Einflüsse des Lebensstils sowie eine irreversible restliche Immunschwäche und ein persistentes Entzündungsgeschehen bei vielen HIV-Patienten vorzeitig zu altersbedingten Erkrankungen.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Derzeit stehen mehr als 25 antiretrovirale Medikamente aus sechs therapeutischen Klassen für das Management der HIV-Infektion (HIV = engl.: human immunodeficiency virus) zur Verfügung (Tabelle 1).

Die meisten Patienten erreichen unter der Therapie eine dauerhafte und manchmal sogar eine lebenslange Virensuppression, sodass die klassischen Erkrankungen im Zusammenhang mit AIDS (engl.: acquired immunodeficiency syndrome) seltener auftreten.

Die Behandlung verbessert zwar die Immunreaktion, eine irreversible restliche Immunschwäche bleibt jedoch bestehen. Daraus resultiert für HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für nicht AIDS-assoziierte Erkrankungen wie kardiovaskuläre Ereignisse, Leber- oder Niereninsuffizienz und Krebs, die bei nicht infizierten Personen meist erst im Alter auftreten (Tabelle 2). Ein erhöhtes Risiko für vorzeitige altersbedingte Erkrankungen unter der Kombinationstherapie wurde vor allem bei Patienten mit CD4 + -T-Zellwerten unter dem Normalwert und gelegentlich auch bei erhöhten Werten beobachtet.

Kombinationstherapie senkt auch Risiko für nicht AIDS-bezogene Erkrankungen

Die Gesamtsterblichkeit HIV-infizierter Patienten ist seit der Einführung der Kombinationstherapie drastisch gesunken. Dieser Rückgang ist vor allem auf die Prävention AIDS-bezogener Erkrankungen zurückzuführen, beruht aber auch auf der Abnahme nicht HIV-assoziiierter Krankheiten und Todesfälle.

Die Ergebnisse der SMART-Studie (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy) mit 5472 Teilnehmern belegen, dass HIV-Infektionen auch mit einem erhöhten Risiko für nicht AIDS-assoziierte Erkrankungen verbunden sind, und dass die antiretrovirale Therapie diese Risiken senkt.

CD4 + -T-Zell-Werte sind Prädiktoren

In Studien haben sich die peripheren CD4 + -T-Zellwerte während der antiretroviralen Langzeitbehandlung konsistent als Prädiktoren für nicht AIDS-bezogene Ereignisse erwiesen. In einer französischen Kohortenstudie war die Lebenserwartung von HIV-Patienten nur mit der nicht infizierter Personen vergleichbar, wenn durch die Therapie dauerhaft normale CD4 + -T-Zellwerte erreicht werden konnten.

Merksätze

- Obwohl die Mortalität bei HIV-Patienten seit Einführung der Kombinationstherapie zurückgeht, ist sie höher als bei nicht infizierten Personen.
- Auch bei antiretroviraler Behandlung bleibt eine restliche Immunschwäche bestehen.
- Das Entzündungsgeschehen bleibt häufig während der Behandlung aktiv.
- Bei behandelten HIV-Patienten besteht daher ein erhöhtes Risiko für nicht AIDS-bezogene Erkrankungen wie kardiovaskuläre Ereignisse, Leber- oder Nierenerkrankungen und Krebs.
- Die CD4+-T-Zellwerte während der Behandlung sind Prädiktoren für das Risiko nicht AIDS-assoziiierter Ereignisse.

Tabelle 1: Antiretrovirale Medikamente

Nukleosid- und Nukleotidanaloga

- Abacavir (Ziagen®)
- Didanosin (Videx® EC)
- Emtricitabin (Emtriva®)
- Lamivudin (3CT®)
- Stavudin (Zerit®)
- Tenofovir (Viread®)
- Zidovudin (Retrovir® AZT®)

Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

- Delavirdin (Nicht im AK der Schweiz)
- Efavirenz (Stocrin®)
- Etravirin (Intelence®)
- Nevirapin (Viramune®)
- Proteaseinhibitoren
- Atazanavir (Reyataz®)
- Darunavir (Prezista®)
- Fosamprenavir (Telzir®)
- Indinavir (Crixivan®)

Lopinavir (als Monopräparat nicht im AK der Schweiz)

- Nelfinavir (Viracept®)
- Ritonavir (Norvir®)
- Saquinavir (Invirase®)
- Tipranavir (Aptivus®)
- CCR-5-Antagonisten
- Maraviroc (Celsentri®)
- Integraseinhibitoren
- Raltegravir (Isentress®)

Tabelle 2: Nicht AIDS-assoziierte Komplikationen, die häufiger bei HIV-Patienten auftreten

- Hypertonie
- Diabetes mellitus und Insulinresistenz
- kardiovaskuläre Erkrankungen
- pulmonale Hypertonie
- Krebs
- Osteopenie und Osteoporose
- Leberinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- periphere Neuropathie
- Gebrechlichkeit
- kognitive Einbussen und Demenz

Antiretrovirale Therapie und Helferzellen

Nach Behandlungsbeginn steigt die periphere Zahl der CD4 + -T-Zellen zunächst um etwa 50 Zellen x 106/l über die ersten drei Monate und anschliessend um 50 bis 100 Zellen x 106/l

jährlich an, bis die Zellzahl einen Normalwert erreicht hat. In den meisten Studien wird dieser als Wert von 500 Zellen x 106/l definiert, obwohl die durchschnittlichen Werte bei nicht HIV-infizierten Personen höher liegen.

Einige HIV-Patienten erreichen normale CD4 + -T-Zellwerte. Allerdings kann es Jahre dauern, bis dieser Zustand erreicht ist, vor allem wenn Patienten die Behandlung so lange hinauszögern, bis ihre Werte sehr niedrig sind. Eine neue multizentrische Studie zeigte, dass etwa ein Drittel aller Patienten, die mit der Behandlung bei CD4 + -T-Zellwerten unter 200 Zellen x 106/l begannen, bis zu zehn Jahre lang keine Normalwerte erreichten, auch wenn die Therapie ansonsten erfolgreich war.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei HIV-infizierten Erwachsenen werden im Vergleich zur nicht infizierten Bevölkerung häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen und Komorbiditäten beobachtet. HIV-Erkrankung und antiretrovirale Therapie scheinen jedoch auch nach Abgleich für Alter und Risikofaktoren ursächlich mit vorzeitigen Herzerkrankungen verbunden zu sein. Woran das liegt, weiss man nicht, allerdings sind zwei Trends erkennbar. Zum einen ist das kardiovaskuläre Risiko bei unbehandelter HIV-Infektion, vermutlich aufgrund des aktiveren Entzündungsgeschehens, höher als unter der Kombinationstherapie. Zum anderen begünstigen einige antiretrovirale Medikamente kardiovaskuläre Erkrankungen. So ist die Langzeitexposition gegenüber Proteasehemmern mit Hyperlipidämie, Insulinresistenz und höheren Raten an kardiovaskulären Erkrankungen verbunden. Auch Abacavir (Ziagen®), ein häufig angewendetes Nukleosidanaloga, scheint das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen, möglicherweise aufgrund seiner proentzündlichen Wirkung.

Einige Kohortenstudien weisen darauf hin, dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auch bei der Anwendung von Medikamenten ohne bekannte kardiovaskuläre Toxizität bestehen bleibt. Man vermutet deshalb, dass auch das persistierende Entzündungsgeschehen während der Kombinationstherapie die Hauptursache für suboptimale CD4 + -Zellwerte und frühe Herzerkrankungen sein könnte.

Krebs

Die fortgeschrittene Immunschwäche in Verbindung mit einer unbehandelten HIV-Infektion erhöht massiv das Risiko für Kaposi-Sarkome und Non-Hodgkin-Lymphome. Zusätzlich haben HIV-Infizierte auch ein erhöhtes Risiko für andere Krebsarten wie Lungen-, Haut-, Darm-, Prostata- und Analkrebs. Die höhere Krebsrate bei antiretroviral behandelten HIV-Patienten wird vermutlich zum Teil durch die persistierende restliche Immunschwäche verursacht.

Leber- und Nierenerkrankungen

Viele HIV-Patienten leiden unter Lebererkrankungen, teilweise wegen der hohen Raten an chronischer viraler Hepatitis und Alkoholmissbrauch, teilweise aufgrund einer Langzeitexposition gegenüber potenziell hepatotoxischen antiretroviralen

Medikamenten. Die HIV-Infektion selbst wirkt sich vermutlich ebenfalls schädigend auf die Leber aus.

HIV-Patienten haben höhere Cystatin-C-Spiegel und weisen ausgeprägtere Mikroalbuminurien auf als gleichaltrige nicht infizierte Personen. In der SMART-Studie zeigte sich, dass Patienten, die ihre Behandlung unterbrachen, ein leicht erhöhtes Risiko für Nierenversagen im Vergleich zu den kontinuierlich behandelten aufwiesen. Somit scheint die unbehandelte HIV-Infektion über einen bislang unbekanntes Mechanismus zusätzlich zur Nephropathie Fehlfunktionen der Niere zu verursachen. Ob sich die Nierenfunktion auch nach Beginn der antiretroviralen Behandlung weiter verschlechtert, ist bislang nicht bekannt.

Andere Krankheiten

Neuere Daten weisen darauf hin, dass auch andere Erkrankungen wie pulmonal-arterielle Hypertonie und Knochenkrankungen bei HIV-Infizierten häufiger vorkommen als bei nicht infizierten Gleichaltrigen. Zudem wirkt sich die akute HIV-Infektion dramatisch auf die mukosale Auskleidung des Gastrointestinaltrakts aus. CD4⁺-T-Zellen gehen rapide und möglicherweise irreversibel verloren. Aufgrund der Mukosaschädigung gelangen kontinuierlich bakterielle Produkte in die systemische Zirkulation. Dies könnte zum persistenten Entzündungsgeschehen und zur nicht AIDS-bezogenen Morbidität beitragen.

Immunologische Alterung

Das Immunsystem von HIV-Patienten weist auch nach jahrelanger Virensuppression Defekte auf. Einige davon findet man auch im Rahmen des normalen Alterungsprozesses nicht infizierter Personen. Bei HIV-Patienten treten sie jedoch bereits in früherem Lebensalter auf. Dazu gehören ein niedriges CD4:CD8-Verhältnis, ein niedriges Verhältnis naiver T-Zellen zu T-Gedächtniszellen, ein vermindertes T-Zell-Repertoire und ein vermindertes Ansprechen auf Impfstoffe. Die meisten dieser immunologischen Abweichungen werden nur bei Patienten beobachtet, die im späten Stadium ihrer Erkrankung (CD4-Nadir < 200 Zellen × 106/l) mit der Therapie beginnen.

Vorzeitige Morbidität und Mortalität ist multifaktoriell verursacht

Auch bei konsequenter antiretroviraler Behandlung haben HIV-Patienten im Vergleich zu nicht infizierten Personen insgesamt ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Morbidität und Mortalität, das höchstwahrscheinlich multifaktoriell verursacht ist. Zusammenwirkende Risikofaktoren für vorzeitige Morbidität und Mortalität sind

- der natürliche Alterungsprozess
- Begleiterkrankungen und Multimorbidität
- Medikamententoxizitäten (z.B. Tenofovir und Nieren-erkrankungen)
- Einflüsse des Lebensstils (Rauchen, Drogen- und Alkoholmissbrauch)
- Immunabweichungen und Entzündungsgeschehen.

Klinische Implikationen

- Das veränderte Erkrankungsspektrum im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion muss auch beim Therapiemanagement berücksichtigt werden.
- Hohe CD4⁺-T-Zell-Zahlen reduzieren die nicht AIDS-assoziierte Morbidität und Mortalität. Richtlinien empfehlen daher einen Behandlungsbeginn bevor die Werte unter 350 Zellen × 106/l absinken.
- Da HIV ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, sollte bei allen HIV-Patienten eine aggressive Prävention nach einschlägigen Richtlinien erfolgen.
- Aufgrund des erhöhten Krebsrisikos soll bei HIV-Patienten besonders auf ein sorgfältiges Screening geachtet werden.
- Viele antiretrovirale Medikamente sind mit komplexen pharmakologischen Interaktionen verbunden. Da HIV-Patienten oft mehrere Medikamente einnehmen, ist eine Beratung durch einen klinischen Pharmakologen mit Erfahrung im Management der HIV erforderlich.

Deeks Steven G, Phillips Andrew N: HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity, BMJ 2009, 338a3172

Interessenkonflikte: keine deklariert

Petra Stölting