

# HIV-Infektion und Aids

## Gute Prognose bei früher Therapie

Das Wissen über HIV und Aids sowie die Behandlungsmöglichkeiten dieser Krankheit haben sehr grosse Fortschritte gemacht. Dennoch werden immer noch 30 bis 50 Prozent der HIV-Infektionen erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Das birgt immense Gefahren sowohl für die Betroffenen als auch für deren Partner.

FRANK WIESMANN

Häufig sind gerade diejenigen Patienten «late presenters», die nicht zu den klassischen Risikogruppen gehören und von sich selbst und anderen als nicht gefährdet angesehen werden, wie zum Beispiel Heterosexuelle und/oder ältere Patienten. 10 bis 15 Prozent der HIV-Patienten zeigen bei Erstvorstellung bereits Aids-definierende Symptome. Die Rate der sogenannten «late presenters», bei denen die Erkrankung erst in einem fortgeschrittenen Stadium festgestellt wird, hat sich trotz zunehmender Aufklärung der Bevölkerung und guter Therapiefortschritte in den letzten Jahren kaum verändert. Laut aktuellen Richtlinien der WHO werden Patienten als «late presenters» definiert, wenn bei Erstvorstellung eine CD4-Zell-Zahl von unter 350 Zellen/ $\mu$ l vorliegt. Bei Werten unter 200 Zellen/ $\mu$ l spricht man von Patienten mit «advanced disease», also bereits fortgeschrittener Krankheit. Bei 10 Prozent aller neu diagnostizierten Patienten finden sich sogar weniger als 50 Zellen/ $\mu$ l. Eine späte Diagnose ist jedoch mit einer deutlich ungünstigeren Prognose insbesondere für das Überleben assoziiert.

### Späte Diagnose – schlechtere Prognose

Je niedriger die Ausgangs-CD4-Zell-Zahl ist, desto länger und unvollständiger ist die Rekonstitution des Immunsystems. Somit sinkt die Wahrscheinlichkeit der Wiederherstellung eines funktionierenden Immunsystems. Die *Abbildung* veranschaulicht eindrucksvoll den Einfluss einer niedrigen CD4-Zell-Zahl auf die Mortalität. Dieser Einfluss bleibt über Jahre bestehen.

Nicht nur HIV-assoziierte Krankheiten treten bei stark immunsupprimierten Patienten vermehrt auf, sondern auch maligne Tumoren, die klassischerweise nicht in Verbindung mit HIV gebracht werden, oder Erkrankungen neurologischer Natur. Zudem leiden «late presenters» häufiger unter Komplikationen in Form schwererer Toxizitäten der antiretroviralen Therapie, da sie häufig eine komplexe Komedikation zur antibiotischen Prophylaxe und Therapie wegen opportunistischer Infektionen benötigen und durch HIV geschädigte Organsysteme haben.

In schwerwiegenden Fällen zeigt sich vermehrt ein inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS), welches trotz wirksamer Therapie zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten führen kann. Die beobachteten Phänomene beruhen vermutlich auf einem sich erholenden Immunsystem, welches nun beginnt, Bakterien und Viren (nicht nur HIV) in infizierten Arealen beziehungsweise Zellen zu eliminieren, welche sich zuvor ungehindert im Körper replizieren und ausbreiten konnten. Eine eigentlich als positiv zu wertende Entwicklung stellt sich zunächst als nachteilig für den Patienten dar, da durch die plötzliche Reaktivierung des Immunsystems ausgeprägte inflammatorische Prozesse mit Fieberschüben entstehen. Das bedeutet jedoch nicht, dass die Therapie versagt. Die Prognose ist meistens nicht schlecht, obwohl es sich um eine kritische Situation handelt.

## Merksätze

- ❖ Der Nachweis von HI-Viren ist in der Regel zwei Wochen nach Infektion über ELISA. PCR oder Western-Blot möglich.
- ❖ Eine antiretrovirale Therapie bei HIV-Infektion wird möglichst mit zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI begonnen.
- ❖ Die Infektion wird bei vielen Patienten leider erst spät im Krankheitsverlauf diagnostiziert.

### Wann teste ich auf eine HIV-Infektion?

Die Gründe für eine späte Diagnose einer HIV-Infektion sind vielschichtig. Häufig sind jedoch die Angst vor einer Stigmatisierung und ein schlechter Zugang zum Gesundheitssystem Gründe, die den Arztbesuch verzögern. Aber auch Ärzte denken bisweilen zu selten an die Möglichkeit einer HIV-Infektion und testen daher nicht.

Hilfreich für die Entscheidung zum Testen sind sogenannte Indikatorkrankheiten. Dazu gehören sexuell übertragbare Krankheiten, Infektionen mit Hepatitisviren, schwere Formen von Herpesinfektionen (insbesondere Herpes zoster), humane Papillomaviren (Dysplasien oder Tumoren insbesondere im

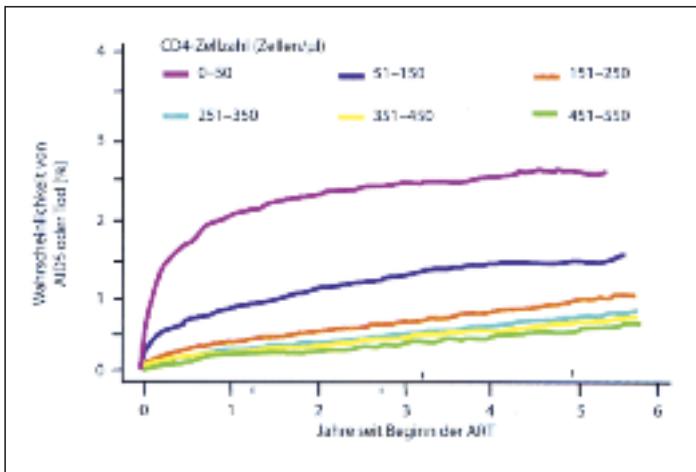


Abbildung: Einfluss einer niedrigen Ausgangs-CD4-Zell-Zahl auf die Mortalität (1)

**Tabelle:**

**Europäische Leitlinie zur empfohlenen Kombination antiretroviraler Substanzen bei Ersttherapie (EACS 2012)**

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
2 NRTI	NNRTI, PI oder INI
Tenofovir (Viread®)/ Emtricitabin (Emtriva®) Kombinationspräparat: Truvada®	<p>NNRTI:</p> <p>Efavirenz (Sustiva®) Kombinationspräparat: Tenofovir/Emtricitabin/Efavirenz: Atripla®</p> <p>Rilpivirin (Edurant®) Kombinationspräparat: Tenofovir/Emtricitabin/Rilpivirin: Eviplera®</p> <p>Nevirapin (Viramune®, Nevirapin-Mepha®)</p>
oder	
Abacavir (Ziagen®)/ Lamivudin (Epivir®) Kombinationspräparat: Kivexa®	<p>PI:</p> <p>Atazanavir (Reyataz®) Darunavir (Prezista®) Lopinavir (Kaletra®) Fosamprenavir (Telzir®) Alternative: Saquinavir (Invirase®)</p> <p>INI:</p> <p>Raltegravir (Isentress®)</p>

NRTI: nukleosidische Reversetranskriptasehemmer  
 NNRTI: nicht nukleosidische Reversetranskriptasehemmer  
 PI: Proteasehemmer  
 INI: Integrasehemmer

Zervikal-/Analsbereich und/oder Mund-Rachen-Raum) oder auch Dermatosen wie eine seborrhoische Dermatitis, Exantheme sowie maligne Lymphome. Bei Vorstellung eines Patienten mit einer dieser Erkrankungen sollte der behandelnde

Arzt grundsätzlich an die Möglichkeit einer HIV-Infektion denken.

**Wie teste ich auf eine HIV-Infektion?**

Generell ist ein Nachweis von HI-Viren über ELISA-, quantitative PCR- und Western-Blot-Verfahren möglich. In den ersten zehn Tagen nach der Infektion besteht in der Regel noch keine Möglichkeit, eine HIV-Infektion nachzuweisen. Nach zwei Wochen ist häufig schon die HIV-RNA im Blutplasma des Patienten nachweisbar; sie gilt somit als einer der frühesten Diagnosemarker. Ein positiver Befund gilt als valider Nachweis einer erfolgten Infektion.

Üblicher ist die Suche nach dem virusspezifischen Antigen p24 mittels ELISA-Technik, welches durch die neueste Generation von Assays bereits um die dritte Woche nach der Infektion detektiert werden kann. Antikörper gegen HIV sind, als ELISA- oder im Bestätigungstest per Western-Blot, im Laufe eines Monats nach erfolgter Infektion nachweisbar, aber es kann bis zu drei Monate dauern, bis sich nachweisbare Mengen entwickeln.

Unmittelbar nach bestätigter HIV-Infektion empfiehlt sich eine Lymphozytensubtypisierung mittels Durchflusszytometrie. Neben der absoluten Anzahl und dem relativen Anteil an CD4-T-Helfer-Zellen hat die Anzahl an zytotoxischen CD8-T-Zellen sowie primär deren Relation (Quotient) zum Anteil der CD4-Zellen klinische Bedeutung. So spiegelt der CD4/CD8-Quotient recht gut den Zustand des Immunsystems wider; bei gesunden Personen liegt der Referenzbereich bei eins bis vier. Bei Personen mit Autoimmunerkrankung zeigen sich jedoch häufig deutlich höhere Werte, bei HIV-Infektion niedrigere.

Einen weiteren relevanten Parameter stellt nicht nur die Anzahl an vorhandenen T-Zellen dar, sondern auch deren Aktivierungszustand. So geht eine aktive Virusvermehrung im Körper mit einer Aktivierung insbesondere von CD8-Suppressorzellen mit den Oberflächenmarkern CD38 und HLA-DR einher. Ihr Anteil liegt bei Patienten ohne nachweisbare Virusreplikation im Falle von CD8/38 in der Regel bei deutlich unter 50 Prozent und bei CD8/DR zwischen 1 und 26 Prozent. Studien belegen ein deutlich höheres Risiko einer Progression zu Aids innerhalb von drei Jahren, wenn der Anteil aktivierter T-Zellen über diese Zeit oberhalb dieser Referenzwerte liegt und sich nicht zum Beispiel durch eine Therapie reduzieren lässt (2).

**Therapie starten! Aber womit?**

Laut internationalen Richtlinien wird mittlerweile eine antiretrovirale Behandlung auch bei Patienten mit einer CD4-Zell-Zahl von mehr als 350 Zellen/µl generell empfohlen. Bei niedrigeren Werten besteht eine klare Indikation zur Therapie, egal ob symptomatisch oder asymptomatisch. Doch womit starten? Die *Tabelle* zeigt das derzeit empfohlene Vorgehen (laut europäischen Leitlinien).

Die Auswahl eines bestimmten Vorgehens sollte dabei individuell auf Basis der virologischen Effizienz antiretroviraler Substanzen, ihrer Toxizität, der Pillenanzahl im Hinblick auf die Adhärenz des Patienten zur Therapie, der Dosierung, des Interaktionspotenzials mit anderen Wirkstoffen und bestehender Komorbiditäten des Patienten erfolgen. Darüber hinaus empfiehlt sich eine genotypische Resistenzanalyse des

## HIV-Infektion durch die Ehefrau?

Rüdiger\*, ein 44-jähriger Patient, der keiner HIV-Risikogruppe zuzuordnen ist, stellte sich im Juli 2012 bei uns vor: vom ersten Erscheinungsbild eher gut situiert, mit fester Arbeitsstelle im EDV-Bereich, keine Drogen, heterosexuell und verheiratet mit einer brasilianischen Frau, mit der er zwei Kinder hat (eines 3,5 Jahre und eines 16 Monate alt).

Laut Eigenauskunft fühlt er sich seit zwei Jahren vermehrt abgeschlagen, es fehlt ihm die Erholung. Seit fünf Monaten leidet er des Weiteren unter chronischem Mundsoor. Im linkslateralen Bereich der Hüfte klagte er über Symptome einer Herpes-zoster-Infektion (Gürtelrose). Da sich bei seiner Frau nun ein positiver HIV-Antikörperbefund bestätigt hatte, äusserte er die Befürchtung, unter Umständen ebenfalls mit HIV infiziert zu sein.

Nach Analyse in unserem hauseigenen Speziallabor bestätigte sich bei Rüdiger nun der zu erwartende Befund einer HIV-Infektion, die Schwere der vorliegenden Immundefizienz sowie die Quantifikation einer hohen Viruslast im Blut des Patienten. Die CD4-Zell-Zahl betrug nur noch 3/µl und der CD4/CD8-Quotient 0,01 mit einer Viruslast von 297 807 Kopien/ml. Der Anteil an CD8/38-Zellen betrug 87 Prozent, der der CD8/DR-Zellen 49 Prozent. Bei seiner Ehefrau hingegen wurden zeitgleich 813 CD4-Zellen/µl (12,4%) detektiert, was darauf hindeutet, dass seine Infektion länger zurückliegt (ein HIV-Antikörpertest während der Schwangerschaft war negativ gewesen). In jedem Fall deutet sein Immunstatus jedoch auf eine potenziell lebensbedrohliche und therapiebedürftige Situation hin.

Bei Rüdiger wurden zwar keine resistenzrelevanten Mutationen im Virusgenom detektiert, jedoch ergab die in unseren Laboren durchgeführte Sequenzanalyse, dass ein HI-Subtyp-D-Virus vorzuliegen scheint. Ein Genotyp, der vornehmlich in Blutisolaten aus Afrika vorzufinden ist. Auf Anfrage erzählte der Patient nun, dass er 2003 für 18 Monate eine Beziehung zu einer Afrikanerin hatte. Nach sechs Wochen laufender Beziehung habe er einen HIV-Test machen lassen. Dieser war damals negativ. Als seine damalige Freundin im darauffolgenden Jahr aufgrund einer ihm nicht bekannten Todesursache verstarb, schöpfte er keinen Verdacht. Bei Rüdigers Ehefrau wurde nun ebenfalls ein Subtyp-D-Virus diagnostiziert. Im phylogenetischen Abgleich mit unseren Datenbanken waren beide Viren nahezu identisch.

Unter Berücksichtigung aller bei uns im Rahmen der ersten Woche erhobenen Befunde wurde bei Rüdiger sofort eine antivirale Therapie mit einer Kombination aus Tenofovir und Emtricitabin plus Raltegravir eingeleitet. Aufgrund der parallel diagnostizierten Lungenentzündung musste der Patient stationär aufgenommen werden. Er erlitt zusätzlich ein akutes Nierenversagen und entwickelte unter Therapie eine IRIS-Symptomatik. Er hat trotzdem überlebt. Die Viruslast ist derzeit unter der Nachweisgrenze, und die CD4-Zellen liegen bei 250/µl (22,4%).

\*Name geändert

Virus vor Start der antiretroviralen Therapie, denn bei etwa 10 Prozent aller therapie-naiven Patienten sind primärresistente Viren nachweisbar (3).

Als erster Kombinationspartner wird nach Möglichkeit der Einsatz von zwei Wirkstoffen der Klasse der NRTI (nukleosidische Reversetranskriptasehemmer) empfohlen. Vor dem Einsatz von Lamivudin/Abacavir muss eine Untersuchung auf das Vorliegen des HLA-B57-01-Genotyps erfolgen, da das mit dem Auftreten gefährlicher Hypersensitivitätsreaktionen assoziiert ist. Bei Tenofovir/Emtricitabin sollte im

Verlauf auf Symptome einer Nephrotoxizität geachtet werden, die sich vor allem durch Glukose- und Albuminausscheidungen im Urin manifestiert und unter Umständen eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach sich zieht. Auch eine Störung des Phosphatstoffwechsels kann vorkommen.

Beim Einsatz von Proteaseinhibitoren oder NNRTI (nicht nukleosidische Reversetranskriptasehemmer), die primär über das Zytochromsystem CYP3A4 in der Leber metabolisiert werden, sollte auf mögliche Interaktionen mit Komedikationen, die ebenfalls über CYP3A4 verstoffwechselt werden, geachtet werden. Unter Umständen empfiehlt sich eine Spiegelmessung dieser Substanzen im Plasma des Patienten.

### Alt werden mit HIV

HIV-positive Menschen können heute, nicht zuletzt durch die verbesserte Effizienz und Verträglichkeit antiretroviraler Substanzen, ein bedeutend höheres Alter erreichen als vor 20 Jahren (4). Lag die durchschnittliche Lebenserwartung kurz vor der Jahrtausendwende bei Personen mit Erstdiagnose mit 20 Jahren bei 54,4 Jahren, so lag sie 2007 bereits bei 67,1. Die Zulassung der Substanzklasse der Integrase-Inhibitoren (Raltegravir, Eltigravir) sowie des Korezeptorantagonisten Maraviroc im Jahr 2008 sollte in Zukunft zusätzlich begünstigend zu dieser Entwicklung beitragen.

Ein Problem stellt jedoch weiterhin der hohe Anteil an «late presenters» im klinischen Alltag dar. So könnte unter Umständen heute schon die durchschnittliche Lebenserwartung und auch die Lebensqualität von HIV-Infizierten mit der von Nichtinfizierten vergleichbar sein, würde die Infektion nicht bei jedem zweiten oder dritten Patienten erst spät im Krankheitsverlauf diagnostiziert. ❖

### Korrespondenzadresse:

Dr. rer. nat. Frank Wiesmann  
Stellv. Laborleitung  
Labor Knechten PZB Aachen  
Blondelstr. 9  
D-52062 Aachen  
E-Mail: frw@pzb.de

Interessenkonflikte: keine deklariert

### Literatur:

1. Sterne JA et al.: When To Start Consortium: Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373: 1352–1363.
2. Liu Z et al.: Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16(2): 83–92.
3. Oette M et al.: RESINA Study group. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001–2009. *Intervirology* 2012; 55(2): 154–159.
4. Hogg R et al. and The North American AIDS Cohort Collaboration on Res and Design (NA-ACCORD) of IeDEA: Temporal Changes in Life Expectancy of HIV+ Individuals: North America. Oral Abstract. Session 40: CROI 2012.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 12/2013. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Der Beitrag wurde von der Redaktion ARS MEDICI an die Verhältnisse in der Schweiz angepasst.