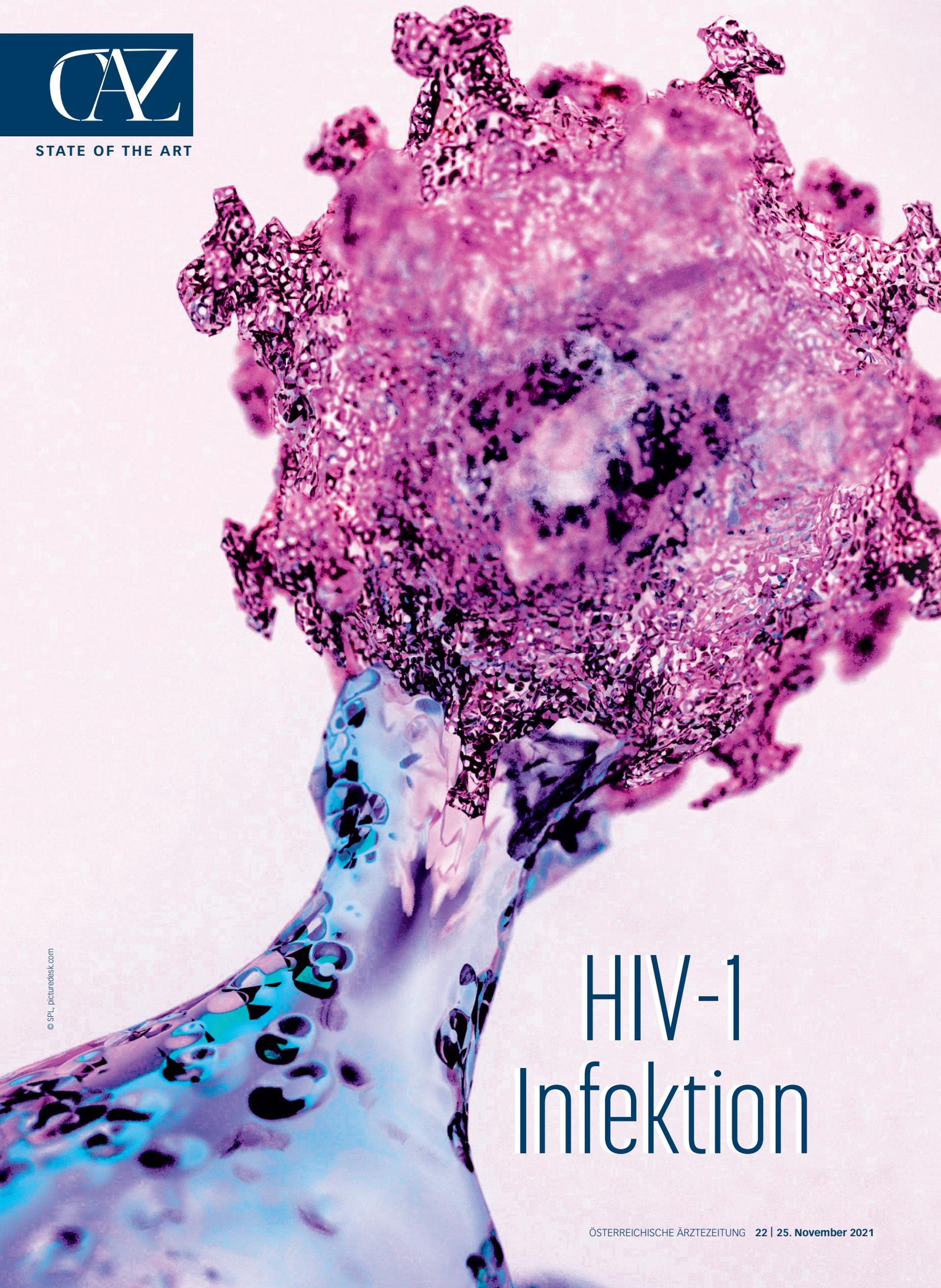


The logo consists of the letters 'AZ' in a stylized, white, serif font, set against a dark blue rectangular background.

STATE OF THE ART



© SPL, picturedesk.com

HIV-1 Infektion

Rund ein Viertel aller HIV-Infektionen wird erst spät im Verlauf mit einer bereits klinisch relevanten Immundefizienz diagnostiziert. Die Mehrzahl der Menschen mit einer HIV-Infektion kann mit einem Single Tablet Regime behandelt werden. Für die Erhaltungstherapie ist seit Kurzem auch eine Kombinationstherapie mittels Depotinjektionen zugelassen.

Armin Rieger*



Diagnose

Der Nachweis einer HIV-Infektion erfolgt einerseits über die Detektion von spezifischen Antikörpern gegen HIV oder durch den direkten Nachweis des Erregers mittels PCR- oder Antigen-Nachweis. Moderne HIV-ELISA-Tests erfassen sowohl Antikörper gegen HIV-1/2 als auch das p24-Antigen von HIV-1. Das Zeitfenster von der Exposition bis zum korrekten Nachweis der Infektion beträgt in 75 beziehungsweise 99 Prozent der Fälle etwa drei beziehungsweise sechs Wochen. Die HIV-RNA-PCR zur Quantifizierung von Virusäquivalenten im Plasma ist das wichtigste Instrument zur Beurteilung des virologischen Therapieerfolgs. Aufgrund der hohen Sensitivität ist sie jedoch auch das diagnostische Mittel der Wahl im Rahmen des Verdachts einer sehr frühen HIV-Infektion beziehungsweise eines akuten retroviralen Syndroms. Mit der PCR-Methode kann bereits etwa zehn Tage nach Exposition oder bei klinischen Symptomen einer akuten viralen Erkrankung ein positives Ergebnis erwartet werden beziehungsweise werden bereits nach drei Wochen 95 Prozent aller Infektionen detektiert. Jedes positive Ergebnis eines Screening-Tests ist prinzipiell mit einem zweiten unabhängigen Test unter Umständen im zeitlichen Verlauf zu bestätigen. Indikationen für einen Test sind neben AIDS definierenden Erkrankungen auch Erkrankungen/Symptome, welche mit einer hohen Rate an nicht-diagnostizierter HIV-Infektion assoziiert werden (siehe Tabellen). Das Testangebot sollte möglichst niedrigschwellig und nicht nur Symptom-basiert sein. In diesem Sinn sollte auch ein aktives Sexualleben vor allem mit wechselnden Sexualpartnern Grund sein, sich (regelmäßig) testen zu lassen.

In Österreich ist eine HIV-Infektion selbst zwar nicht meldepflichtig, jedoch eine AIDS-Erkrankung beziehungsweise der Tod einer Person mit der Diagnose AIDS – unabhängig von der Todesursache.

Klinischer Verlauf

Akute HIV-Infektion

Eine HIV-Infektion kann sich klinisch bereits ein bis zwei Wochen nach der Infektion in unterschiedlicher Intensität bemerk-

bar machen. Das klinische Spektrum reicht von kaum bemerkbaren oder erinnerlichen Symptomen bis hin zu schweren opportunistischen Infektionen einer in dieser Phase der Infektion noch passageren Immundefizienz (sehr selten). Im Allgemeinen treten jedoch Symptome auf, die typischerweise auch bei anderen akuten viralen Erkrankungen in unterschiedlichen Konstellationen zu beobachten sind und dazu zählen u.a. Fieber, Lymphknotenschwellungen, Arthralgie/Myalgie, Exanthem/Enanthem/orale Ulzera, Diarrhoe, Schwäche, Appetitlosigkeit. Bei einem entsprechenden klinischen Bild ist unbedingt eine Sexualanamnese und/oder ein HIV-Test – präferentiell inklusive HIV-PCR – vorzunehmen.

Chronische HIV-Infektion (unbehandelt)

Nach Einsetzen der Immunreaktion gegen das HI-Virus wird die Virusreplikation stark reduziert, bleibt jedoch in den meisten Fällen auf interindividuell unterschiedlichem Niveau nachweisbar. Diese unterschiedliche Fähigkeit, das Virus besser oder schlechter zu kontrollieren, beruht auf unbeeinflussbaren viralen und/oder Wirts-Faktoren. Seitens der Klinik sind die Betroffenen über Jahre hindurch überwiegend beschwerdefrei oder gering symptomatisch mit unspezifischen Beschwerden und/oder generalisierter indolenter Lymphadenopathie.

Ohne antiretrovirale Therapie entwickeln die Patienten im Durchschnitt nach acht bis zehn Jahren eine schwere Abwehrschwäche, typischerweise gekennzeichnet durch einen Abfall der Helfer-Lymphozyten (CD4+Lymphozyten) im peripheren Blut. Abhängig vom Alter des Patienten, der Pathogenität des Virus und anderen Faktoren kann diese Zeit allerdings auch sehr viel kürzer sein.

Spätestens ab einen Schwellenwert von 200 Zellen/mm³ steigt das Risiko für opportunistische Erkrankungen deutlich an. Etwa ein Viertel aller HIV-Infektionen wird erst in diesem Stadium diagnostiziert, oftmals erst bei klinischem Ausbruch von AIDS. Diese späten Diagnosen sind heute der Hauptgrund, wieso trotz der Verfügbarkeit von höchst wirksamen HIV-Therapien immer noch eine AIDS-assoziierte Morbidität und Mortalität zu »

- » beobachten ist. Die häufigsten aktuell in Europa zu beobachtenden opportunistischen Erkrankungen sind das Kaposi-Sarkom, die Soor-Ösophagitis, die Pneumocystis-Pneumonie, zerebrale Toxoplasmose und Tuberkulose.

Es gibt allerdings auch Menschen mit einer HIV-Infektion (people living with HIV, PLH), deren Krankheitsprogression deutlich langsamer verläuft. So zeigt etwa ein Prozent der Patienten in der asymptomatischen Phase ohne antiretrovirale Therapie keine nachweisbare Virusreplikation (<50 Kopien/ml) und über die Zeit stabile CD4-Zellzahlen auf – sogenannte „Elite Controller“.

Antiretrovirale Therapie

Seit Mitte der 1990-er Jahre sind HIV-Kombinationstherapien der Standard in der Behandlung einer HIV-Infektion. Im Vergleich zu den ersten antiretroviralen Substanzen weisen die heute verordneten Medikamente ein unvergleichlich besseres Toxizitäts- und Verträglichkeitsprofil auf. Darüber hinaus haben Ko-Formulierungen beziehungsweise Substanzen mit einer langen Halbwertszeit die Therapie für Patienten deutlich vereinfacht. Die Mehrzahl der Patienten wird heute mit einer einzigen Tablette (Single Tablet Regime) pro Tag behandelt.

Allerdings sind HIV-Therapien nach wie vor nicht kurativ, sondern erfordern eine laufende Einnahme der Therapeutika, um die Virusreplikation zu unterdrücken und damit die Progression der Erkrankung zu verhindern beziehungsweise bei später Diagnose eine immunologische Schwäche soweit wie möglich zu beheben. Kohorten-Studien haben gezeigt, dass im Vergleich zu einem HIV-negativen Kollektiv eine gut behandelte HIV-Infektion – sofern nicht nachteilige Begleiterkrankungen oder

Begleitumstände wie späte Diagnose/später Therapiebeginn vorliegen – im Allgemeinen nicht oder nur mit einer geringen Einschränkung der Lebenserwartung assoziiert ist.

Ziel jeder HIV-Therapie sollte die dauerhafte Suppression der HI-Virusreplikation unter die Nachweisbarkeitsgrenze (<50 Kopien/ml) sein. Dadurch wird eine Resistenzselektion mit nachfolgendem Wirkverlust der jeweiligen Substanzen verhindert und die Krankheitsprogression gestoppt beziehungsweise bei später Diagnose eine immunologische Rekonstitution ermöglicht.

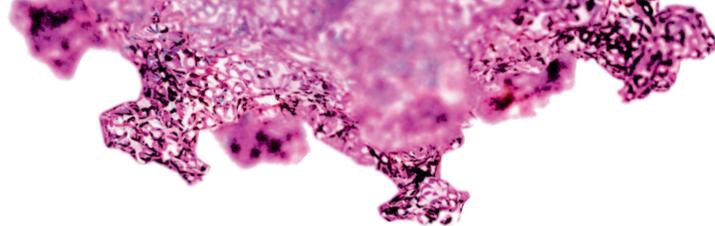
Im Unterschied zu früheren Therapieleitlinien, welche erst bei deutlich erniedrigten Zahl an CD4-positiven Lymphozyten einen Therapiebeginn empfohlen haben, wird heute ein Therapiestart sobald wie möglich empfohlen; das heißt im Allgemeinen wird ein „Test and treat“-Prinzip angewandt. Dies erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse von Kohortenstudien sowie einer kontrollierten klinischen Studie (START-Studie). In letzterer Studie konnte ein klinischer Vorteil für HIV-positive Personen gezeigt werden, welche bereits mit noch guten immunologischen Werten (> 500 CD4 positiven Lymphozyten) die Behandlung begannen im Unterschied zur Vergleichsgruppe, die vorerst nur beobachtet wurde und deren Therapie erst gestartet wurde, nachdem die CD4-Zellzahl von 350/mm³ unterschritten wurde. Ausschlaggebend für die Vorteilhaftigkeit eines frühen Therapiebeginns waren im Studienkollektiv mit frühem Behandlungsbeginn nicht nur eine geringere Rate an opportunistischen Erkrankungen, sondern auch eine niedrigere Rate von Morbidität und Mortalität im Rahmen von Herz- / Kreislauferkrankungen.

Die frühe Diagnose und Therapie der HIV-Infektion haben überdies einen wichtigen Platz in der allgemeinen HIV-Vorsorge einge- »

AIDS-definierende Erkrankungen*

- Candidiasis der Bronchien, der Trachea oder der Lunge
- Candidiasis des Ösophagus
- Invasives Zervixkarzinom
- Disseminierte oder extrapulmonale Coccidioidomykose
- Extrapulmonale Cryptococcose
- Chronische intestinale Cryptosporidiose (Dauer > ein Monat)
- CMV-Endorganerkrankung (außer Leber, Milz und Lymphknoten)
- CMV-Retinitis mit Visusverlust
- HIV-Enzephalopathie
- Herpes simplex: chronische Ulzera (Dauer > ein Monat) oder Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Chronische intestinale Isosporiasis (Dauer > ein Monat)
- Kaposi-Sarkom
- Burkitt-Lymphom
- Immunoblastisches Lymphom
- Primäres Lymphom des Gehirns
- Infektion mit Mycobacterium-avium-Komplex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Infektion mit Mycobacterium tuberculosis (pulmonal oder extrapulmonal)
- Infektion mit Mykobakterien anderer oder undefinierter Spezies (disseminiert oder extrapulmonal)
- Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
- Rezidivierende Pneumonie
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- Rezidivierende Salmonellensepsis
- Toxoplasmose des Gehirns
- HIV-Auszehrungssyndrom („HIV wasting syndrome“)

*laut CDC



» nommen. Umfangreiche klinische Studien haben mittlerweile ausreichend wissenschaftliche Evidenz geliefert, dass infizierte, aber erfolgreich behandelte Personen auch bei einem Geschlechtsverkehr ohne Kondom HIV nicht mehr an ihre Partner übertragen. Genauer formuliert: Wenn eine HIV-positive Person die HIV-Therapie regelmäßig einnimmt, die Viruslast im Blut nicht nachweisbar ist (HIV-PCR idealerweise nicht nachweisbar oder zumindest <400 Kopien/ml) und dies regelmäßig (in Intervallen von drei bis sechs Monaten) kontrolliert wird, gilt diese Person in Bezug auf HIV als nicht infektiös (U=U, undetectable = untransmittable; www.unaids.org).

Antiretrovirale Substanzen

Für die Therapie der HIV-Infektion stehen aktuell über 23 Substanzen zur Verfügung, die in bislang fünf Substanzgruppen eingeteilt werden können. Im Wesentlichen handelt es sich bei all diesen Substanzen um Inhibitoren viraler Enzyme (Nukleosid Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI), Nicht-Nukleosid Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI), Protease Inhibitoren (PI), Integrase Inhibitoren (INI); siehe Tabelle). Diese interferieren mit essentielle Funktionen im Replikationszyklus des Virus und um Stoffe, die das Eindringen des Virus in seine Zielzellen verhindern (Entry Inhibitoren). In Kürze wird voraussichtlich Lenacapavir, die erste Substanz aus einer weiteren ganz neuen Klasse, nämlich der Capsid Inhibitoren (CAI) zugelassen werden. Islatravir ist ein Repräsentant einer weiteren ganz neuen Klasse, der Nukleosidischen Reverse Transkriptase Translokation Inhibitoren (NRTTI) und befindet sich in einer späten Phase der klinischen Entwicklung. Vor Beginn einer antiretroviralen Therapie ist eine genotypische HIV-Resistenzanalyse vorzunehmen, auch wenn das Ergebnis unter Umständen („Same day treatment“) nicht abgewartet wird. Eine Multiresistenz ist bei Therapie-naiven Patienten zwar sehr unwahrscheinlich, aber auch einzelne spezifische Resistenz-assoziierte Mutationen im viralen Genom können den Therapieerfolg beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Einnahme von BIC oder DTG mit Magnesium-/Aluminium-/Eisen-haltigen Präparaten ist zu vermeiden.

In der Primärtherapie können aktuell mehrere Regime zum Einsatz kommen, welche neben klassischen Triple-Therapien (drei Substanzen aus wenigstens zwei Substanzklassen) neuerdings auch eine duale Kombinationstherapie (zwei Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen) umfasst. In Anlehnung an die deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Version 9 vom 3. September 2020) sind

in nachstehender Tabelle nur die am häufigsten verwendeten Kombinationen dargestellt. Kombinationen mit Beteiligung des Pharmakokinetik-Verstärkers Cobicistat (c) wie Elvitegravir und Darunavir wurden wegen des wesentlichen höheren Potentials für unerwünschte Medikamenteninteraktionen und im Allgemeinen des Fehlens eines wesentlichen Vorteils bewusst nicht dargestellt.

Die häufigsten Kombinationstherapien

Regime	INI	NNRTI
Triple	BIC/TAF/FTC (Biktarvy®)	DOR/TDF/3TC (Delstrigo®)
	DTG/ABC/3TC (Triumeq®)	RPV/TAF/FTC (Odefsey®)
Dual	DTG/3TC (Dovato®)	

TAF Tenofoviralafenamid, TDF Tenofovirdisoproxilfumarat, FTC Emtricitabin, ABC Abacavir, 3TC Lamivudin, BIC Bictegravir, DTG Dolutegravir, DOR Doravirin, RPV Rilpivirin

Alle angeführten Kombinationen sind als Single tablet-Formulierung im Handel und bedürfen lediglich einer einmal-täglichen Einnahme. Abgesehen von RPV/TAF/FTC kann die Einnahme Nahrungs-unabhängig erfolgen. Das Potential für Medikamenten-Interaktionen ist gering; in fraglichen Fällen ist das Webtool der Universität Liverpool (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>) meist hilfreich. In jedem Fall ist jedoch zu beachten, dass die gleichzeitige Einnahme von BIC oder DTG und Magnesium-/Aluminium-/Eisen-haltigen Präparaten zu vermeiden ist (Chelatbildung im Magen mit Resorptionsdefizit von BIC und DTG). Keines der genannten Regime darf in dieser oder unveränderter Form mit starken CYP3A4-Induktoren wie zum Beispiel Rifampicin verwendet werden. Im Fall einer gleichzeitig notwendigen Tuberkulose-Therapie ist beispielsweise DTG/TDF/FTC die erste Wahl mit DTG in doppelter Dosierung (50mg 1-0-1/tgl).

Die Einnahme von RPV/TAF/FTC sollte zusammen mit Nahrungsaufnahme erfolgen; eine Komedikation mit PPIs ist kontraindiziert. Vorsicht ist bei diesem Regime auch geboten, wenn eine Komedikation mit anderen QT-verlängernden Pharmaka erfolgt. Eine spezifische Voraussetzung für eine ABC-haltige Therapie ist der Ausschluss einer HLA-B5701 Genvariante. Bei Nachweis von HLA-B5701 ist ABC kontraindiziert.

Wirksamkeit: Im Allgemeinen ist die Wirksamkeit der verschiedenen Regime hervorragend. In diversen Zulassungsstudien lag bei Woche 48 der Anteil der Studienteilnehmer mit einer supprimierten HI-Virusreplikation (<50 Kopien/ml, ITT) bei zumindest 80 Prozent. Im Fall von RPV/TAF/FTC ist einschränkend festzuhalten, dass bei einer Ausgangs-Plasmavirämie von >100.000 Kopien/ml ein geringes Ansprechen zu beobachten war. INI-haltige Regime sind prinzipiell robuster hinsichtlich einer Resistenzselektion; das heißt im Fall von subtherapeutischen Wirkspiegeln (zum Beispiel mangelhafte Adhärenz) ist ein virologisches Versagen mit Nachweis von Resistenz-assozii-

ierten Mutationen gegen Komponenten des Regimes nur sehr selten zu beobachten. Insofern sind INI-haltige Triple-Kombinationen bei einer suboptimal einzuschätzenden Adhärenz oder bei „Same-day“/raschem Therapiebeginn (< sieben Tage nach Diagnose und ohne aktuellen Resistenzbefund) zu bevorzugen. Die Wirksamkeit der modernen Regime ist im Wesentlichen unabhängig von Alter, Geschlecht oder Ethnie.

Antiretrovirale Therapie: dual versus triple

Randomisierte Studien haben gezeigt, dass eine duale antiretrovirale Therapie mit DTG/3TC sowohl bei antiretroviral-Therapie-naiven als auch bei vorbehandelten Patienten nicht unterlegen ist. Daher wird dieses Regime seit dem Jahr 2020 in den wichtigsten Leitlinien unter den bevorzugten Therapie-regimen für eine antiretrovirale Initialtherapie geführt. Im Falle einer Ko-Infektion mit HBV ist jedoch eine cART mit Inklusion von 3TC plus entweder TDF oder TAF indiziert. Somit sind Kombinationen wie DTG/3TC oder DTG/ABC/3TC in diesem Fall kontraindiziert. Die Datenlage zu Dualtherapie in den klinischen Szenarien fortgeschrittene HIV-Infektion (CD4-Zellzahl <200/mm³), Same day-Therapiebeginn und Schwangerschaft ist allerdings gering und somit ist in diesen Situationen noch Zurückhaltung geboten.

Long-Acting antiretrovirale Therapie

Seit dem Einsatz der ersten Kombinationstherapien Mitte der 1990-er Jahre ermöglichen eine kontinuierliche Entwicklung von neuen Substanzen beziehungsweise Substanzklassen sowie Verbesserungen der Galenik und des Pharmakokinetik-Profiles, dass heutzutage eine HIV-Infektion im Wesentlichen mit der einmal täglichen Einnahme einer Tablette optimal behandelbar ist. Der überwiegende Teil von PLHIV mit HIV-Therapie ist heute teils seit Jahrzehnten virologisch supprimiert. Mit dieser Anforderung kann ausreichend gut umgegangen werden, sonst wäre die Inzidenz von virologischem Versagen höher als letztlich beobachtet. Nichtsdestotrotz stellen mitunter Stigma, Schluckprobleme und/oder einfach nur Pillen-Müdigkeit für eine auf unbestimmte Zeit orale und täglich einzunehmende Therapie eine Barriere dar.

Im Jahr 2020 erteilten die US-amerikanische FDA (Food and Drug Administration) und die EMA (Europäische Arzneimittelagentur) die Zulassung für die erste antiretrovirale Dualtherapie, die monatlich oder alle zwei Monate intramuskulär verabreicht werden kann. Die Kombination besteht aus einem neuen INI, dem Cabotegravir (CBV) und einem bereits in der oralen Formulierung seit Jahren zugelassenen NNRTI, Rilvipirin (RPV). Cabotegravir ist für eine vierwöchige orale Einleitungstherapie und/oder eine Überbrückungstherapie (bei Versäumen einer Injektionsvisite) ebenfalls als Tablette verfügbar. Die Zulassung erfolgte für PLHIV, die bereits unter einer antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert sind und die eine Long-acting antiretrovirale Therapie als chronische Erhaltungstherapie erhalten sollen.

Antiretrovirale Therapie: fortgeschrittene HIV-Infektion

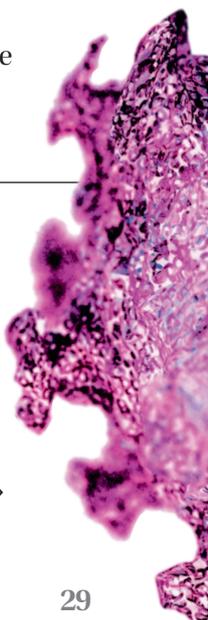
Eine späte Diagnose einer HIV-Infektion (Zellzahl <350 CD4) ist in vielen Ländern – auch in Österreich – ein beträchtliches und vermeidbares Problem. In Österreich wird etwa ein Viertel der Infektionen erst mit einer CD4-Zellzahl von <200/mm³ diagnostiziert; der Trend ist – im Vergleich zu den vergangenen beiden Jahrzehnten – ungebrochen.

Im Prinzip ist die antiretrovirale Therapie bei einer fortgeschrittenen HIV-Infektion ident mit einer antiretroviralen Therapie im frühen Stadium. Bevorzugt eingesetzt werden allerdings Regime mit potenten INI wie BIC oder DTG meist in Kombination mit TAF/FTC. Bei einer CD4-Zellzahl unter 200/mm³ ist in jedem Fall eine prophylaktische Gabe von Cotrimoxazol zur Prävention einer Pneumocystis- Pneumonie beziehungsweise einer zerebralen Toxoplasmose zu verabreichen. Nach virologischer Suppression (HIV PCR <50 Kopien) und immunologischer Rekonstitution (für mindestens drei Monate zweimal eine CD4-Zellzahl >200/mm³) kann diese wieder beendet werden.

Die Immunrekonstitution beim Beginn einer antiretroviralen Therapie im fortgeschrittenem Stadium der HIV-Infektion ist im Allgemeinen ein klinisch unauffälliger Prozess. Dabei bleiben opportunistische Erkrankungen aus und bei Routine-Laborkontrollen steigt die CD4-Zellzahl sukzessive. Im besten Fall erreicht sie nach Jahren der viralen Suppression einen Wert von >500/mm³. Bei etwa fünf bis zehn Prozent der Fälle von ausgeprägter Immundefizienz (<50 CD4-Zellen/mm³) ist jedoch meist wenige Wochen nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie und bei Reduktion der HIV-RNA-Werte im Plasma ein Auftreten oder eine Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens zu beobachten; dies bezeichnet man als Immunrestitutions-Syndrom (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS).

Eine gut behandelte HIV-Infektion ist schon lange kein Grund mehr, auf eine Schwangerschaft zu verzichten.

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit von Erregern beziehungsweise von der Pathologie und/oder den betroffenen Organen äußerst vielfältig. Initial subklinische Infektionen können unter einer antiretroviralen Therapie demaskiert werden oder bereits diagnostizierte und therapierte Infektionen sich im Lauf einer antiretroviralen Therapie paradoxerweise verschlechtern. Häufig aber nicht notwendigerweise mit einem Immune-»



- » konstitutions-Syndrom assoziiert sind Infektionen – vor allem Erkrankungen an typischen/atypischen Mykobakterien, Kryptokokken, Pneumocystis, JC-Virus oder unterschiedlichen Herpes-Viren. Die Differentialdiagnostik ist bei Fehlen einer für ein Immunrestitutions-Syndrom pathognomonischen Laborbefundkonstellation immer sehr schwierig und basiert letztlich auf dem klinischen Bild, zeitlicher Korrelation zum Beginn der antiretroviralen Therapie, dem Ausschluss der Medikamententoxizität, Therapieversagen der behandelten Begleiterkrankung oder auch einer weiteren opportunistischen Komplikation. Die Pathogenese des Immunrestitutions-Syndroms ist wahrscheinlich multifaktoriell und umfasst genetische Wirtsfaktoren, eine Dysregulation des angeborenen und adaptiven Immunsystems mit Veränderungen des Zytokinmusters.

Die Prognose des Immunrestitutions-Syndroms ist gut; die Mortalität – mit Ausnahme eines Immunrestitutions-Syndroms im Rahmen einer Meningitis bei Tuberkulose oder Kryptokokkose – gering. Ein Immunrestitutions-Syndrom ist kein Grund, eine antiretrovirale Therapie zu verzögern oder zu unterbrechen. Bei schweren Verläufen ist mitunter eine begleitende Immunsuppression mit Steroiden indiziert. Bei Steroidresistenten Fällen sind Berichte über einen erfolgreichen Einsatz von TNF-alpha-Inhibitoren publiziert.

Antiretrovirale Therapie: diskordante Immunantwort

Etwa 15 bis 20 Prozent der Patienten mit einer HIV-Infektion (bei Diagnose/Therapiebeginn <200 CD4-Zellen) zeigen unter einer antiretroviralen Therapie und virologischer Suppression eine suboptimale Immunrestitution und ein Plateau im CD4-Zellanstieg – oft weit vor dem Erreichen der als normal angesehenen Schwelle von 500 Zellen/ mm^3 . Höheres Alter und niedriger CD4-Nadir sind etablierte Risikofaktoren. In einer rezenten Metanalyse war die Mortalität in Kollektiven mit diskordanter Immunantwort etwa zwei- bis dreimal Mal höher als in Vergleichspopulationen mit regelrechter Immunrestitution. Studien mit Immunmodulatoren, die Immunantwort und klinische Endpunkte zu verbessern, haben bis dato nicht überzeugt. Eine frühe HIV-Diagnose respektive der frühe Beginn einer antiretroviralen Therapie sind somit die einzig wirksame Prävention.

Lebenserwartung/Komorbiditäten

Die Lebenserwartung von Menschen mit HIV und antiretroviraler Therapie ist in unterschiedlichen Kohorten-Studien des letzten Jahrzehnts gering reduziert oder sogar vergleichbar mit jener der HIV-negativen Vergleichskollektive. Ein früher Therapiebeginn (CD4-Zellzahl zumindest $>350/\text{mm}^3$) ist generell mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert. In manchen großen Kohorten ist bereits mehr als die Hälfte der Betroffenen über 50 Jahre alt. In der österreichischen HIV-Kohortenstudie betrug median das Alter im Jahr 2020 knapp 49 Jahre; vor etwa 20 Jahren lag dieser Wert noch bei rund 39 Jahren.

Analysen von großen Kohorten zeigten jedoch, dass bei PLHIV früher als in der Allgemeinbevölkerung Komorbiditäten wie kardiovaskuläre und/oder renale Erkrankungen, Osteoporose, Diabetes oder Nicht-AIDS assoziierte Malignome diagnostiziert werden. Im Durchschnitt beträgt der Unterschied selbst bei PLHIV mit dem frühen Beginn einer antiretroviralen Therapie etwa zehn Jahre. Die Ursachen von Nicht-AIDS assoziierter Morbidität bei PLHIV sind sicherlich multifaktoriell und umfassen neben den klassischen Risikofaktoren sowohl mit HIV/mit der antiretroviralen Therapie assoziierte Faktoren als auch soziodemographische beziehungsweise Life-Style Faktoren. Der Anteil der Frauen mit einer HIV-Infektion, die an einer von Nicht-AIDS assoziierten Komorbidität betroffen sind, ist höher als der Anteil der Männer.

Die Suppression der HI-Virusreplikation ist mit einer deutlichen aber nicht vollständigen Reduktion der chronischen Inflammation assoziiert. Im Unterschied zu einem HIV-negativen Vergleichskollektiv bei PLHIV bleiben auch nach langer Zeit und bei einem optimalen Therapieverlauf im Plasma gering erhöhte Spiegel von proinflammatorischen und prokoagulatorisch aktiven Substanzen nachweisbar. Diese dürften ursächlich den „gemeinsamen Nenner“ der non-AIDS Komorbiditäten darstellen. Spezifische anti-inflammatorische Therapien sind aktuell noch nicht etabliert und somit ist Früherkennung der verschiedenen Komorbiditäten umso wichtiger. Problematisch in diesem Zusammenhang ist der Umstand, dass sich die Altersbeschränkungen von wichtigen Vorsorgeuntersuchungen der öffentlichen Krankenversicherungen ausnahmslos an den Bedürfnissen eines HIV-negativen Kollektivs orientieren.

Langzeit-Toxizität wie Minderung der Knochendichte oder ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Komplikationen, die mit der Gabe von Tenofovir respektive Abacavir sowie Gewichtszunahme unter einer antiretroviralen Therapie assoziiert sind, sind ebenso von klinischer Relevanz. Eine kurzfristige Gewichtszunahme nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie kann unter dem Aspekt „Back to health“ prinzipiell als positives Phänomen interpretiert werden. In einigen Studien wurde jedoch unter manchen INI und/oder TAF im Vergleich zu anderen antiretroviralen Therapie-Regimen eine größere Steigerung des BMI beobachtet. Nicht alle Patienten sind gleichmäßig betroffen; manche zeigen keine Gewichtszunahme, während weibliches Geschlecht, afrikanische und hispanische Ethnie wiederum mit höherem Risiko für Gewichtszunahme assoziiert sind.

HIV und Schwangerschaft

Eine Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind kann präpartal, intrapartal und postpartal stattfinden. Die meisten vertikalen Transmissionen erfolgen jedoch im Rahmen des Geburtsvorgangs. Die „natürliche“ Transmissionsrate liegt im Durchschnitt bei 25 bis 30 Prozent; sie kann bei hoher Viruslast der Mutter oder anderen geburtshilflichen Komplikation allerdings auch Werte über 50 Prozent erreichen. Eine Reduktion der

mütterlichen HI-Virusreplikation während der Schwangerschaft unter die Nachweisbarkeitsgrenze bewirkt eine drastische Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung auf das Kind. Die antiretrovirale Prophylaxe (Mutter und Kind), eine optimierte geburtshilfliche Betreuung in Kombination mit einem Stillverzicht haben die Transmissionsraten in Ländern mit einer umfassenden Schwangerschaftsbetreuung auf unter ein Prozent fallen lassen. Eine erfolgreich behandelte HIV-Infektion der Mutter mit Suppression der HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze bis spätestens im letzten Trimenon ermöglicht heute auch eine vaginale Geburt. Ebenso ist das Risiko des Kindes, über das Stillen durch eine über die gesamte Schwangerschaft antiretroviral op-

HIV-Test: weitere Indikationen*

Test ausdrücklich empfehlen

Krankheiten, die mit einer Prävalenz nicht diagnostizierter HIV-Infektionen von >0,1 Prozent assoziiert sind:

- Sexuell übertragbare Erkrankungen
- Maligne Lymphome
- Analkarzinom/Dysplasie
- Zervikale Dysplasie
- Herpes zoster
- Hepatitis B oder C (akut oder chronisch)
- Ungeklärte Lymphadenopathie
- Mononukleose-ähnliche Erkrankung
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Ungeklärte Leukozytopenie/Thrombozytopenie über vier Wochen
- Seborrhoische Dermatitis/seborrhoisches Exanthem
- Invasive Pneumokokken-Erkrankung
- Ungeklärtes Fieber
- Candidämie
- Viszerale Leishmaniose
- Schwangerschaft

Test vorschlagen

Andere Erkrankungen/Symptome mit der wahrscheinlichen Prävalenz einer nicht diagnostizierten HIV-Infektion von >0,1 Prozent:

- Primäres Lungenkarzinom
- Lymphozytäre Meningitis
- Orale Haarleukoplakie
- Schwere oder atypische Psoriasis vulgaris
- Guillain-Barré-Syndrom
- Mononeuritis
- Subkortikale Demenz
- Multiple-Sklerose oder ähnliche Krankheiten
- Periphere Neuropathie
- Ungeklärter Gewichtsverlust
- Ungeklärte orale Candidiasis
- Ungeklärte chronische Diarrhoe
- Ungeklärte chronische Nierenerkrankung
- Hepatitis A

* adaptiert von <https://www.eurotest.org/Portals/0/Documents/Guidance.pdf>. pdf?ver=2014-01-29-113626-000

timal behandelte Mutter mit HIV infiziert zu werden – sofern es überhaupt besteht – als sehr gering einzuschätzen. Generell wird in wohlhabenden Ländern ein Stillverzicht empfohlen; aber bei dringendem Wunsch ist die Mutter möglichst wertfrei und Datenbasiert zu beraten beziehungsweise zu begleiten.

Eine gut behandelte HIV-Infektion ist somit schon lange kein Grund mehr, auf eine Schwangerschaft zu verzichten. Der Großteil der Schwangerschaften im HIV-Bereich ist heute geplant: Die Frauen nehmen mitunter seit Jahren eine antiretrovirale Therapie, sind virologisch supprimiert und immunologisch kompetent.

Bei Schwangerschaften von Frauen mit einer nicht diagnostizierten HIV-Infektion ist die rechtzeitige Diagnose und Therapie der HIV-Infektion jedoch nach wie vor die wichtigste Voraussetzung für ein erfolgreiches Management. Das HIV-Screening in der Schwangerschaft im Rahmen der Untersuchungen für den Mutter-Kind-Pass sollte lückenlos erfolgen. Bei entsprechender Expositionsanamnese sollte in der Schwangerschaft auch wiederholt getestet werden. Alle in den vergangenen Jahren in Österreich beobachteten vertikalen Transmissionen waren auf eine späte Diagnose der mütterlichen Infektion oder eine Unterlassung der HIV-Therapie zurückzuführen.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch oder Schwangeren ist eine klassische antiretrovirale Triple-Therapie „Standard of Care“. Bevorzugt eingesetzt werden aktuell Raltegravir, Dolutegravir, Darunavir/r, ABC/3TC, TDF/FTC, TDF/3TC. Bei all diesen Substanzen sind Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Wirksamkeit in der Schwangerschaft beziehungsweise deren Unbedenklichkeit hinsichtlich Teratogenität ausreichend gut dokumentiert. Im Fall von Raltegravir und Darunavir/r sind die Dosisempfehlungen in der Schwangerschaft zu berücksichtigen. Für TAF sind erste Daten zum Einsatz ermutigend, eine Dosismodifikation ist nicht nötig. Die Fallzahlen der Expositionen im ersten Trimester hinsichtlich Beurteilung des teratogenen Potentials allerdings noch gering. ☉

*) **Ass. Prof. Dr. Armin Rieger**, *Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien; Tel. 01/40 400/42 480; E-Mail: armin.rieger@meduniwien.ac.at*

Lecture Board

Assoc. Prof. Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer
Medizinische Universität Wien/Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Institut für Immunologie

Univ. Prof. Dr. Georg Stary
Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Dermatologie

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Universitätsklinik für Dermatologie/Medizinische Universität Wien

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....

Adresse:

.....

E-Mail-Adresse:

.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

Ich willige in die Zusendung von Werbematerial per Post oder E-Mail über die Produkte der Verlagshaus der Ärzte GmbH ein. Diese Einwilligung kann ich jederzeit mittels E-Mail an office@aerzteverlagshaus.at widerrufen. Informationen zum Datenschutz finden Sie auf Seite 62 oder unter www.aerztezeitung.at/kontakt/impressum

1) Eine antiretrovirale Therapie (eine Antwort richtig)	
a)	ist erst im Stadium der chronischen HIV Infektion indiziert.
b)	ist im Allgemeinen so bald wie möglich zu beginnen.
c)	ist nur bei einer CD4-Zellzahl <500/mm ³ indiziert.
d)	ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.
2) Eine frühe Diagnose/Therapie einer HIV-Infektion ist für den Betroffenen (eine Antwort richtig)	
a)	die beste Voraussetzung für eine nahezu normale Lebenserwartung.
b)	nur mit mehr Tabletteneinnahmen verbunden.
c)	hat keinen Einfluss auf die Lebenserwartung.
d)	auch hinsichtlich der Weitergabe der Infektion irrelevant.
3) Eine antiretrovirale Kombinationstherapie (eine Antwort richtig)	
a)	besteht immer aus drei verschiedenen antiretroviralen Substanzen.
b)	ist ausnahmslos nur peroral verfügbar.
c)	beinhaltet immer einen Integrase-Inhibitor.
d)	besteht oft nur aus der einmal täglichen Einnahme einer einzigen Tablette.
4) Undetectable = Untransmittable bedeutet: (eine Antwort richtig)	
a)	Nur bei negativen HIV Test besteht keine HIV-Infektionsgefahr.
b)	Unter einer laufenden HIV-Therapie und einer nicht nachweisbaren HI-Viruslast im Plasma ist auch beim ungeschützten Sex keine HIV-Übertragung möglich.
c)	Nach mehr als zehn Jahren virologischer Suppression ist keine Übertragung mehr zu erwarten.
d)	Kondome sind völlig überflüssig geworden.
5) Bei Diagnose der HIV-Infektion mit einer CD4-Zellzahl <200/mm³ (eine Antwort richtig)	
a)	ist in jedem Fall lebenslang eine Prophylaxe gegen opportunistische Infektion einzunehmen.
b)	ist die prophylaktische Gabe von Cotrimoxazol indiziert.
c)	ist die Prophylaxe mit Cotrimoxazol nur bei hoher Viruslast indiziert.
d)	ist die Prophylaxe mit Cotrimoxazol nur dann indiziert, wenn nicht gleich mit einer HIV-Therapie begonnen wird.
6) Bei der Schwangerschaft einer HIV-infizierten Frau (eine Antwort richtig)	
a)	ist immer eine Entbindung mittels Kaiserschnitt anzustreben.
b)	besteht trotz rechtzeitiger und erfolgreicher antiretroviraler Therapie ein hohes Risiko für eine Infektion des Kindes.
c)	liegt bei optimaler Betreuung die vertikale Transmissionsrate unter ein Prozent.
d)	finden die meisten Mutter-Kind Transmissionen im ersten Trimenon statt.