

16. bis 18. 3. 2012

Münchner AIDS- und
Hepatitis-Tage 2012

in München

Im Fokus der 14. Münchner AIDS- und
Hepatitis-Tage 2012:

Infektions-Management und Heilungschancen

Was ist neu? Was hat sich geändert in der Prävention und Behandlung von HIV/AIDS und Hepatitis B sowie Hepatitis C?

Diese Fragen und eine große Anzahl weiterer Herausforderungen und Chancen, die sowohl den medizinischen, als auch den biologischen, den psychosozialen sowie den juristischen Rahmen der HIV- und Hepatitis-Erkrankung betreffen, werden bei den 14. Münchner AIDS- und Hepatitis-Tagen in Form von Plenarveranstaltungen und Workshops diskutiert. Leitlinien verändern sich, neue Medikamente stehen zur Verfügung. Therapien werden einfacher und gleichzeitig effektiver, und doch bleiben Fragen.

Fragen zu Interaktionen, gerade bei der HIV-/Hepatitis-C-Koinfektion, Fragen zum Thema multiple, sukzessive HCV-Infektionen. Fragen zur juristischen Bewertung der Transmission und zur Einschätzung der Berufstätigkeit HIV- und/oder Hepatitis-infizierter Mitarbeiter im Gesundheitswesen.

Beispielhaft seien zwei wichtige Komplexe, die im Jahr 2011 die HIV-/Hepatitis-Medizin bestimmten, genannt:

1. Cure Research

Die Suche nach Möglichkeiten der Heilung: Chemotherapie vs. Gentherapie, Tiermodelle vs. direkter Einsatz beim Menschen, Untersuchung der Kompartimente vs. Analysen aus dem Blut. Umgang mit den langzeitinfizierten Zellpools.

Der Berlin-Patient gilt auch in den wissenschaftlichen Veröffentlichungen nach einer Knochenmarktransplantation von einem CCR5 $\Delta 32$ -deletierten Spender als geheilt. Das Verfahren lässt sich nicht bei einer größeren Zahl von Patienten anwenden. Sehr wohl aber hat es einen Weg aufgezeigt. Entsprechende gentherapeutische Versuche laufen, die zukünftig zur Heilung führen können. Das Reservoir latent langzeitinfizierter HIV-Zellen ist klein, widersteht aber bisher den Ansätzen zur Entleerung. Gerade für chronisch infizierte Patienten müssen, auch unter Berücksichtigung der weltweit geringer werdenden Mittel für die antiretrovirale Therapie und ebenso unter Berücksichtigung möglicher Langzeitnebenwirkungen, Wege zur Heilung entwickelt werden. Grünes Licht dafür signalisieren sowohl die amerikanischen National Institutes of Health als auch AMFAR und das sogenannte Rome Statement. Initiatorin hierfür war die französische Nobelpreisträgerin Françoise Barré-Sinoussi.

2. Hepatitis C-Dreifachtherapie

Zwei neue Protease-Inhibitoren zur Behandlung der Hepatitis C wurden zugelassen. Weitere stehen in Studien zur Verfügung. Damit haben sich die Hepatitis-C-Heilungschancen, gerade auch für koinfizierte Patienten, deutlich gebessert.

Die Behandlungsmöglichkeiten der Hepatitis B sind heute sehr gut. Fragen stellen sich allerdings nach der notwendigen Dauer der Behandlung. Insgesamt haben die neuen Therapieverfahren dem virologischen Verständnis in der Hepatologie gegenüber der bisher eher histologisch ausgerichteten Sichtweise ein stärkeres Gewicht verliehen.

Ärztinnen und Ärzte, die neu in der Thematik sind, stehen vor besonderen Herausforderungen, an denen in dafür spezialisierten Workshops interaktiv mit erfahrenen Klinikern gearbeitet wird.

Welche Probleme sehen schwule Männer (MSM) insbesondere auch nach der Schweizer EKAF-Entscheidung im Umgang mit ihrer HIV-Infektion? Gibt es neue Präventionsstrategien, auch für Lesben und Transgender-People, zum Beispiel im Bereich der Arbeit von Präventionsexperten in den Schulen? Welche biomedizinischen Möglichkeiten gibt es neben den verhaltensgesteuerten Erfahrungen, die Neuinfektion zu verhindern?

Wo wird HIV/AIDS und wo wird die Homosexualität im arabischen Raum, aber auch im osteuropäischen Raum derzeit verdrängt, wo erfolgreich und offen diskutiert?

Die Preisträger des international inzwischen sehr renommierten Annemarie-Madison-Preises kamen in der Vergangenheit aus Mittel- und Osteuropa oder Asien. Die diesjährige Verleihung des Annemarie-Madison-Preises steht im Zusammenhang mit den als „Arabellion“ bezeichneten Veränderungen im Nahen Osten und in Nordafrika.

Stärker als bisher wird der Kongress auch für weitere infektiologische Fragen



© Olivier - Fotolia.com

offen sein, die nicht direkt mit HIV und Hepatitis zusammenhängen.

Stärker als bisher wird sich die Diskussion von praktischen klinischen Fällen wie ein roter Faden durch den Kongress ziehen.



Dr. Hans Jäger
Kongressleiter

ALLGEMEINE HINWEISE

16. bis 18. 3. 2012

14. Münchner AIDS- und Hepatitis-Tage 2012

VERANSTALTUNGSORT

BallhausForum, Hotel Dolce München Unterschleißheim

VERANSTALTER

KIS – Kuratorium für Immunschwäche

KONGRESSLEITUNG

Hans Jäger, München

WISSENSCHAFTLICHER TAGUNGSSEKRETÄR

Christian Hoffmann, Hamburg

KONGRESSORGANISATION

SVV Süddeutscher Verlag Veranstaltungen GmbH

Verantw. Karin Schöttle, karin.schoettle@sv-veranstaltungen.de

AUFBAU DES KONGRESSES

Plenarvorträge: Jeweils vormittags mit Diskussion und abschließender Paneldiskussion

Seminare: Nachmittags jeweils bis zu acht parallele Veranstaltungen zu aktuellen Fragestellungen

Corner Stone Labs: Experten stehen für Fragen und Kommentare zu wichtigen Themen zur Verfügung. Kleingruppendiskussion ohne Projektion.

Grand Rounds – Fallvorstellungen: Vorstellung klinisch wichtiger Fälle von jeweils zwei erfahrenen Behandlern zur Diskussion aller Teilnehmer

www.aids-tage.de



© Daten: Munich Unterschleißheim

INHALT



© Olivier - Fotolia.com

2 Krankheitsverlauf Was machen ‚long-term nonprogressors‘ richtig?

Clara Lehmann et al.

2 HIV-Infektion und Komorbiditäten Die Herzinfarktwellen – Falscher Alarm?

Till Neumann

3 Zwischen Immunitätsfarcen und differenzierten Lösungsansätzen HIV/AIDS und Islam

Mahmoud Ayad

4 HIV-Positive besonders gefährdet MRSA und Vancomycin-Resistenz

Ulrich Seybold

6 HIV/HCV-Koinfektion Neurologische Aspekte

I.W. Husstedt

6 Bessere Heilungschancen – größere Herausforderungen Hepatitis C – wie klappen die neuen Therapien?

Sandra Ciesek

8 Die Spätdiagnose AIDS Late Presentation in Deutschland

Alexander Zoufaly

8 HIV und Hepatitis – Klinisch wichtige Fragestellungen Drug-Interaktionen bei den HCV Protease-Inhibitoren

Hartwig Klinker

9 Relevanz von Hepatitis E bei HIV-Infizierten

Sven Pischke und Heiner Wedemeyer

10 Update Schwangerschaft Vaginale Geburt – schon Normalität?

Andrea Gingelmaier

10 Erfahrungen aus der Ambulanz HIV-Substitution und Therapieerfolg

Dr. Ulrich Pfaff

12 Nicht AIDS definierende Malignome

Marcus Henrich

12 Kalender · Impressum

Krankheitsverlauf

Was machen ‚long-term nonprogressors‘ richtig?

Clara Lehmann, Julia Fischer, Norma Jung und Gerd Fätkenheuer, Köln

Es existiert eine kleine Gruppe von HIV-infizierten Patienten, die ohne antivirale Therapie keinerlei Anzeichen einer klinischen Progression bei stabil hohen CD4+ T-Zellzahlen und einer geringen oder nicht nachweisbaren Viruslast aufweisen. Für diese Patientengruppe wurde der Begriff ‚long-term nonprogressors‘ (LTNP) geprägt. Für den ungewöhnlichen Infektionsverlauf wurden mehrere virologische, genetische und immunologische Ursachen in der Literatur beschrieben.

Die Prävalenz der LTNP liegt bei unter 1 %. Innerhalb der LTNP-Patientengruppe kann zwischen so genannten *elite controllers* (EC) und den *viremic controllers* (VC) unterschieden werden. Im Rahmen der *International HIV Controllers Study* werden EC als Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast unter 50 Kopien/ml ohne antiretrovirale Therapie definiert und viremic controllers, die dauerhaft eine HIV-RNA zwischen 50 und 2000 Kopien/ml aufweisen. Ausreißer (*blips*) der detektierbaren HIV-RNA werden in beiden Gruppen akzeptiert, solange sie Einzelfälle (für EC) bzw. die Minderheit der Messungen (für VC) darstellen.

Mögliche Ursachen für den Krankheitsverlauf bei LTNP

Es wurde gezeigt, dass eine Infektion mit einem abgeschwächten Virus die Krankheitsprogression beeinflussen kann. Es ist bekannt, dass Mutationen im Virusgenom, z. B. eine Deletion im Nef-Gen, mit verzögerter Krankheitsprogression assoziiert sind [1]. Des Weiteren wurde die Expression von bestimmten humanen Leukozyten-Antigenen (HLA-Moleküle) wie das HLA-B27 und das HLA-B57 bei LTNPs häufiger beob-

achtet [5]. Als weitere genetische Besonderheit wurde die Deletion im CCR5Δ32-Gen beschrieben. Hierbei ist bei homozygoten Trägern das Eindringen des Virus in die Wirtszelle nicht mehr möglich, da der entscheidende Korezeptor CCR5 fehlt [4]. Für heterozygote Träger wurde eine langsamere Progression nachgewiesen. Diese Korezeptoren können ihrerseits wiederum von regulatorischen Proteinen beeinflusst werden. Ebenso können intrazelluläre Proteine die Infektion beeinflussen. Hier seien Trim5α (Trim= tripartite motif) sowie APOBEC3 (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide 3) genannt [8]. Zusammenfassend muss jedoch bemerkt werden, dass diese Marker den Krankheitsverlauf von LTNP bislang nur teilweise erklären können.

Neben den genetischen und viralen Komponenten scheint insbesondere die Immunantwort für eine langsamere Krankheitsprogression bedeutsam zu sein. So zeigen z. B. zytotoxische T-Zellen (CTL) von LTNP eine hohe Zahl HIV-spezifischer Vorläufer-CTL mit breiter Spezifität gegen verschiedenste Virusproteine [7]. Weiterhin scheinen die angeborene Immunantwort und insbesondere

Toll-like Rezeptoren (TLR9) [2] sowie natürliche Killerzellen (NK-Zellen) bedeutsam [6]. Schließlich scheint auch die humorale Immunantwort der Patienten von Bedeutung zu sein. In umfassenden Neutralisationsstudien mit Hilfe von HIV-1-env-rekombinanten Reporterviren zeigte sich, dass LTNP verglichen mit den HIV-1 Kontrollpatienten eine signifikant bessere humorale Immunantwort besitzen [3]. Die Identifikation charakteristischer Eigenschaften in der humoralen Immunantwort sowie die Identifizierung der hierfür verantwortlichen Antikörper kann bei der Entwicklung aktiver oder passiver Vakzine von entscheidendem Vorteil sein oder als Ausgangspunkt für neue therapeutische Ansätze dienen.

LITERATUR

- Alexander L, Weiskopf E, Greenough TC, Gaddis NC, Auerbach MR, Malim MH, O'Brien SJ, Walker BD, Sullivan JL and Desrosiers RC (2000). Unusual polymorphisms in human immunodeficiency virus type 1 associated with nonprogressive infection. *J. Virol.* 74, 4361-4376
- Bochud PY, Hersberger M, Taffe P, Bochud M, Stein CM, Rodrigues SD, Calandra T, Francioli P, Telenti A, Speck RF and Aderem A (2007). Polymorphisms in Toll-like receptor 9 influence the clinical course of HIV-1 infection. *AIDS* 21, 441-446



Dr. Clara Lehmann

- Crotti A, Neri F, Corti D, Ghezzi S, Heltai S, Baur A, Poli G, Santagostino E, Vicenzi E. Nef alleles from human immunodeficiency virus type 1-infected long-term nonprogressor hemophiliacs with or without late disease progression are defective in enhancing virus replication and CD4 down-regulation. *J. Virol.* 2006 Nov;80(21):10663-74. Epub 2006 Aug 30
- Gonzalez E, Kulkarni H, Bolivar H, Mangano A, Sanchez R, Catano G, Nibbs RJ, Freedman BI, Quinones MP, Bamshad MJ et al. (2005). The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science* 307, 1434-1440
- Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, Ramdath D, Thobakgale C, Chetty S, Rathnavalu P, Moore C, Pfafferoth KJ, Hilton L et al. (2004). Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature* 432, 769-775
- Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ, Buchbinder S, Hoots K, Vlahov D, Trowsdale J et al. (2002). Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat. Genet.* 31, 429-434
- Migueles SA, Laborico AC, Shupert WL, Sabbaghian MS, Rabin R, Hallahan CW, Van Baarle D, Kostense S, Miedema F, McLaughlin M et al. (2002). HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. *Nat. Immunol.* 3, 1061-1068
- Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P and Sodroski J (2004). The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 427, 848-853

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Clara Lehmann
Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln
Kerpenerstr. 62
50937 Köln
Clara.lehmann@uk-koeln.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 17. März 2012
16.15–18.00 Uhr

SEMINARBLOCK B

Think Tank Grundlagen

Vorsitz: J. van Lunzen, Hamburg,
T. Harrer, Erlangen

HIV-Infektion und Komorbiditäten

Die Herzinfarktwellen – Falscher Alarm?

Till Neumann, Essen

Die optimale Behandlung der HIV-Infektion bleibt eine medizinische Herausforderung. Nachdem der effiziente Einsatz antiretroviraler Substanzen die Therapie nachhaltig verbessert und die Überlebenszeit verlängert hat, treten andere Erkrankungen ebenfalls in den Fokus der Behandler. Dabei gehörte der Myokardinfarkt zu einem der ersten nicht-HIV spezifischen Ereignisse, die internationale Beachtung fanden. Vor allem der Einfluss antiretroviraler Substanzen auf den Metabolismus und insbesondere die Lipidkonzentrationen sowie den Glukosestoffwechsel führten zur Annahme eines hohen kardiovaskulären Risikos und einer prognostizierten Infarktwellen.

Auch wenn die bisherigen Studien zu diesem Thema heterogene Ergebnisse lieferten, so findet sich in den meisten Veröffentlichungen doch ein Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse im Kollektiv HIV-infizierter Personen. Dieser Anstieg wird auch beobachtet unabhängig davon, dass neue antiretrovirale Substanzen oft ein besseres oder sogar neutrales Lipid- und Glukoseprofil aufweisen. Es scheint damit viel weniger die antiretrovirale Therapie an sich den

Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle unmittelbar zu triggern. Vielmehr sind die Begleitumstände ebenfalls mit einem Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen bei HIV-positiven Personen in Verbindung zu bringen, allen voran die steigende Lebenserwartung und das damit einhergehende höhere Durchschnittsalter in dieser Patientengruppe. Hinzu kommt ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil, welches erst langsam erkannt und behandelt

wird bzw. sich durch Änderungen des Lebensstils beeinflussen lässt. Unsere eigenen Arbeiten aus der HIV-HEART Studie unterstützen diese Annahmen. Bei der HIV-HEART Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenanalyse die vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen bei HIV-infizierten Personen analysiert und über 1200 Personen mit HIV-Infektion umfasst. Im vergangenen Jahr konnte das 5-Jahres-Follow-up beendet werden, welches die



Prof. Dr. Till Neumann

Möglichkeit der Längsschnittanalysen in diesem Patientenkollektiv ermöglicht: Im Vergleich zu HIV-negativen Personen finden sich auch bei unseren Auswertungen erhöhte Raten kardiovaskulärer Erkrankungen bei HIV-infizierten Personen. Diese Aussage trifft selbst für Alters- und Geschlechts-adjustierte Vergleiche zu. Damit einhergehend zeigt sich ein deutlich erhöhtes Risikoprofil für das Auftreten arteriosklerotischer Erkrankungen bei der Gruppe HIV-infizierter Patienten, welches sich nicht zuletzt in der Risikobewertung durch den Framingham-Score widerspiegelt. Ursächlich sind vor allem die hohen Raten an Tabakkonsum. Demgegenüber wiesen HIV-positive Personen signifikant geringere Konzentrationen für LDL-Cholesterin auf.

Darüber hinaus gehende Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass von ärztlicher Seite auf die Veränderung in den Krankheitsbildern bei HIV-infizierten Patienten reagiert wird. So fand sich bei der Mehrzahl der HIV-positiven Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten

FORTSETZUNG AUF SEITE 3

Kongresspublikationen MedReview 2012

Reminiszenz 14. Münchner AIDS- und Hepatitis-Tage erscheint im April

Kongress-Rückblick
22. Workshop der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (DAGNÄ 2012) erscheint im Oktober

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
MedReview
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
www.medreviews.de



Zwischen Immunitätsfarce und differenzierten Lösungsansätzen

HIV/AIDS und Islam

Mahmoud Ayad, Stelle

Islamische Akteure (Geistliche, Verbände, Staaten und Gemeinden) aus der ganzen Welt haben lange die Auffassung vertreten, dass das Befolgen einer islamischen Lebensweise der beste Schutz vor HIV/AIDS sei. Zwar wurde ein negativer Zusammenhang zwischen islamischer Religiosität und Infektion für verschiedene Gemeinschaften festgestellt, was vor allem auf das Verbot des Drogenkonsums, einer strengen Sexualmoral sowie strikter Hygienevorschriften im Zusammenhang mit dem rituellen Gebet zurückgeführt wurde [1]. Jedoch sind muslimische Akteure weltweit offensichtlich davon entfernt sich mit einer HIV/AIDS-Freiheit rühmen zu können. Die Region Nahost/Nordafrika gehört beispielsweise zu den zwei Gebieten mit dem stärksten Wachstum der HIV-Epidemie [2].

So ist das Bewusstsein gestiegen, dass auch muslimische Communities einer adäquaten Prävention, Behandlung und Fürsorge in puncto HIV/AIDS bedürfen, die über den einfachen Aufruf zur islamischen Frömmigkeit hinausgeht. Die spezifischen Herausforderungen, die Einstellungen und die damit verbundenen Ansätze bzgl. des Umgangs mit der Infektionskrankheit weisen hierbei z. T. große Unterschiede auf.

Islamischer Umgang mit HIV/AIDS: Diversität und Gemeinsamkeiten

Bei der Behandlung des Themas HIV/AIDS und Islam muss genau wie bei anderen Themen, die mit dem Islam bzw. „den Muslimen“ in Bezug stehen, vorrangig betont werden, dass wir es in keinsten Weise mit einer einheitlichen Konfession „Islam“ oder einer homogenen Masse namens „Muslime“ zu tun haben. Der Islam ist heute in den meisten Ländern der Welt präsent, mal als Minderheits-, mal als Mehrheits- oder auch als Staatsreligion. Damit trifft er auf verschiedenste kulturelle Prämissen. Hinzu kommt, dass der islamische Glaube auch aus theologischer Sicht von einer weitaus größeren Diversität gezeichnet ist als die geläufige dichotome Einteilung in Schiiten und Sunniten vermuten lässt. Allein der sunnitische Islam besteht aus vier Rechtsschulen, die wiederum verschiedene Untergruppen haben. Ähnlich ist es beim schiitischen Islam, der auch in seiner „zwölferschiitischen“ Hauptströmung aufgrund der individuellen

Wahl einer religiösen Autorität zu vielen verschiedenen richtungsweisenden Rechtsurteilen (Fatwas) bei ein und demselben Sachverhalt führen kann.

Für das Thema HIV/AIDS heißt das, dass jeder Umgang mit der Problematik im islamischen Kontext diese Diversität mit der im speziellen Fall notwendigen Sachkenntnis und Sensibilität berücksichtigen sollte. Die verschiedenen theologischen Autoritäten sehen entsprechend nicht selten auch verschiedene Ansätze beim praktischen Umgang mit der Krankheit vor. Die wohl ausschlaggebendste Gemeinsamkeit in puncto HIV-Bekämpfung ist, dass die Religion an sich überhaupt als relevant und nicht selten als unabdingbar für die Krankheitsbekämpfung gesehen wird. Dieses Bewusstsein reicht vom undifferenzierten Glauben, der Islam stelle die Lösung für diese „göttliche Strafe“ dar, bis zur systematischen Integration von Prävention und Schadensverminderung in die Organisation



Abb. 1: Auch muslimische Communities bedürfen einer adäquaten Prävention, Behandlung und Fürsorge in puncto HIV/AIDS, die über den einfachen Aufruf zur islamischen Frömmigkeit hinausgeht.

ragende antiretrovirale Therapie wird Todesfälle aufgrund des HIV-Infektes immer weiter in den Hintergrund treten lassen. Gleichzeitig werden herkömmliche Krankheitsereignisse und Todesursachen, wie sie auch in der Normalbevölkerung beobachtet werden, stetig ansteigen, allen voran solche arteriosklerotischer und kardiovaskulärer Ätiologie. Man muss daher weniger von der Infarktwellen in Form eines „Tsunami“ ausgehen. Vielmehr sollte die Sorge eines schleichenden und kontinuierlichen Anstieges kardiovaskulärer Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten diese Erkrankungsentität nicht aus dem Blickfeld rücken lassen.



Mahmoud Ayad

und den Wertekanon Islamischer Gemeinden [3], Organisationen [4,5] und auch ganzer Staaten wie Iran [6]. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass Religion und Spiritualität bzw. religiöse Institutionen beim Kampf gegen HIV/AIDS im Allgemeinen [7,8] und im speziell islamischen Kontext [5] einen unverzichtbaren Mehrwert liefern können. Die Vorteile, die religiöse Institutionen und religiöse Autoritäten beim Umgang mit HIV/AIDS mit sich bringen, bestehen unter anderem im starken direkten Zugang zur Gemeinschaft und dem Einfluss auf deren religiös-diskursive Atmosphäre. Gewisse Handlungsanweisungen können so durch den religiösen Charakter eine stärkere Wirkung auf das Individuum sowie auf kollektive Einrichtungen erzielen. Schließlich wird die Botschaft, abhängig von der Reichweite der religiösen Institution, tief in die Gesellschaft getragen. Auch ist der Einfluss auf die Gesetze zu nennen, sofern es sich um staatliche Einrichtungen handelt. Andererseits kann diese Stärke auch gegensätzlich wirken. Der Umstand, dass die häufigsten Infizierungswege meist nicht nur haram, d. h. religionsrechtlich verboten, sondern auch sozial geächtet und nicht selten auch gesetzlich verboten sind, führt mitunter dazu, dass der Umgang mit den Betroffenen – teils wohl aus Konzeptlosigkeit, teils aus fehlenden Willen – schlichtweg tabuisiert wird. Dennoch oder gerade deshalb wird für Lösungsansätze für muslimische Communities empfohlen, sich im islamischen Rahmen zu bewegen –

ein Konzept, das sich in der Praxis schon bewährt hat [5, 9, 3].

Oberste Prioritäten: Sensibilität und Sachkenntnis

Die Prävention und Bekämpfung von HIV/AIDS kann bei entsprechendem know-how auch trotz religionsrechtlicher Hindernisse in so einem Rahmen erfolgreich gedeihen. Verschiedene Koranverse und deren Sharia-konforme Interpretation von islamischen Geistlichen geben der pragmatische Notwendigkeit in Fragen der Dringlichkeit, der Problemlösung und des gemeinschaftlichen Interesses Priorität über das Unterlassen von Verbotenem [9]. Dennoch bleibt ein hoher Bedarf an Sensibilität bestehen, gerade in Fragen der Sexualmoral und hier insbesondere im Umgang mit Homosexualität. Der anfangs genannte Irrtum einer vermeintlichen Immunität ist nicht zuletzt auf eine moralische Überlegenheitsvorstellung, gerade gegenüber „westlichen Werten“, zurückzuführen. So wird AIDS nicht selten als eine Art Inhalt eines Trojanischen Pferdes solcher Werte betrachtet. Aus diesem Grund dürften Beiträge, die offensichtlich Homosexualität oder Safer Sex thematisieren, in den meisten Islamischen Communities auf weniger Akzeptanz stoßen als Themen wie „Islamische Fürsorgepflicht“ zum „Wohle der Ummah“, der Islamischen Gemeinschaft.

LITERATUR:

- 1 Gray, Peter B (2004): HIV and Islam. Is HIV prevalence lower among Muslims?, in: Social Science and Medicine 58, S.1751-1756
- 2 UNAIDS (2011): Middle East and North Africa. Regional Report on AIDS 2011

- 3 Kanu, Mohamed et. al. (2009): HIV/AIDS: providing care to muslims immigrant communities, in: National Minority AIDS Education and Training Center, HIV in Communities of Color: A Compendium of Culturally Competent Promising Practices, S.21-25
- 4 Loue, Sana (2011): AIDS Jihad: Integrating the Islamic Concept of Jihad with HIV Prevention Theory, in: Journal of Health Care for the Poor and Underserved 22, S.720-739
- 5 Asian Muslim Action Network (AMAN) (2006), Islamic Resources and Muslim Participation in Responding to HIV & AIDS, S.1-16
- 6 Ayad, Mahmoud (2011): Gesellschaftspolitik. Die Tabuisierung von HIV/AIDS im Iran – ein Mythos?, Retrovirus Bulletin 2, S.1-4
- 7 Toefy, Yoesrie (2010), HIV/AIDS, Religion and Spirituality, in: Rohleder, Poul et. al. (Hrsg.), HIV/AIDS in South Africa 25 Years On, S.237-251
- 8 Vitillo, Robert J (2009) Faith-based responses to the global HIV pandemic. exceptional engagement in a major public health emergency, in: Journal of Medicine and the Person
- 9 Kamarulzaman, Adib B et. al. (2010), Islam and harm reduction, in: International Journal of Drug Policy 21, S. 115-118

KORRESPONDENZADRESSE

Mahmoud Ayad
Uhlenhorst 8
21435 Stelle
Mahmoud.ayad@irananders.de

PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 18. März 2012
14.00–15.45 Uhr

SEMINARBLOCK C

Schwules Leben

Vorsitz: Ch. Knoll, München

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 16. März 2012
12:00 - 13:15 Uhr
Ballhausforum
Hotel Dolce München, Unterschleißheim

SATELLITENSYMPOSIUM

„Road Trip – Lebenslange HIV Therapie“

Programm

12:00 Uhr
Begrüßung
Dr. Dr. Christoph Königs, Frankfurt

Road Map

Dr. Nils Postel, Berlin

Doppelt fahren

PD Dr. med. Markus Bickel, Frankfurt

Reisende

Siegfried Schwarze, München

Diskussion

Mit freundlicher Unterstützung von
Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden



FORTSETZUNG VON SEITE 2

Die Herzinfarktwellen – Falscher Alarm?

unter Ausgangsbedingungen auch der Nachweis des Nutzens einer effizienten antihypertensiven Therapie im Verlauf. Ähnliche Befunde bestanden für die Verwendung von Lipidsenkern.

Ausblick

Auch wenn die „Herzinfarktwellen“ nicht in dem Maß beobachtet wurde, wie vielleicht von Einigen aufgrund metabolischer Effekte mit Einführung der antiretroviralen Therapie vorausgesagt, so werden kardiovaskuläre Erkrankungen doch stetig an Bedeutung zunehmen. Eine hervor-

PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 18. März 2012
14.00–15.45 Uhr

SEMINARBLOCK C

HIV 2012 – Der Workshop zum Buch

Vorsitz: C. Hoffmann, Hamburg,
E. Wolf, München

HIV-Positive besonders gefährdet MRSA und Vancomycin-Resistenz

Ulrich Seybold, München

Antibiotikaresistente Bakterien haben in den letzten Jahren weltweit zugenommen [3] und sind u. a. mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert, insbesondere auch bei HIV-positiven Personen (PLHA) [4,8].

Eine meist nasale Kolonisation durch *Staphylococcus aureus* liegt bei $\geq 20-40\%$ der Bevölkerung vor [5,7] bei PLHA evtl. häufiger [14]. Die MRSA-Frequenz variiert stark regional und ist unter in Deutschland eingesandten Staphylokokken-Isolaten 2010 wieder auf $>20\%$ gestiegen [3]. Eine Studie an vier deutschen Großkliniken 2007-2009 identifizierte MRSA bei 0,84-0,66 von 1000 Patienten [9]. Kolonisation insbesondere durch MRSA [13,17] erhöht das Infektionsrisiko. Daher wird vom Robert-Koch-Institut eine "Search and Destroy"-Strategie [16] empfohlen. Diese basiert auf früher Erkennung und Isolierung kolonisierter Patienten, Schulung und Information von Personal sowie der Eradikation der nasalen Kolonisation mittels Mupirocin, bei Risikofaktoren evtl. mit zusätzlicher Gabe systemischer Antibiotika. Diese aufwändige Strategie ist bei geringer MRSA-Prävalenz wirksam [1] und kosteneffektiv [11], auch eine signifikante Reduktion nachfolgender (MR)SA-Infektionen ist belegt [15]. Sie wird aber wohl in den wenigsten deutschen Einrichtungen konsequent eingesetzt. Auch die Häufigkeit von MRSA-Infektionen variiert regional. Ob im Rahmen der kalkulierten Antibiotikatherapie MRSA beachtet werden muss, kann so nur im Einzelfall auch

unter Einbeziehung von Information zur (ggfs. früheren) Kolonisation entschieden werden. Die Evidenz für die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie ist widersprüchlich [12]. Aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung muss aber eine (auch funktionelle) Monotherapie mit Rifampicin oder Fusidinsäure vermieden werden. Auch „billige“ Antibiotika können eine valide Therapiealternative darstellen, MRSA-Isolate in München sind z. B. fast ausnahmslos Cotrimoxazol-empfindlich [13]. Vancomycin ist auch nach Zulassung neuer (teurer) Optionen wie Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin und Teicoplanin weiter Therapiestandard.

Eine (hochgradige) Resistenz von *S. aureus* gegen Vancomycin (VRSA) durch das *vanA*-Gen wurde bisher weltweit nur in Einzelfällen berichtet. Im letzten Jahrzehnt erscheinen aber zunehmend Berichte über nur leicht erhöhte Vancomycin-MIC bei *S. aureus*, z. T. mit fatalem Therapieversagen ([heterogenous] Vancomycin intermediate *S. aureus*, [h-]VISA). Eine veränderte Genexpression führt hier v. a. zu einer widerstandsfähigeren Zellwand [6]. Der Einsatz alternativer Antibiotika wie z. B. Daptomycin ist in solchen Fällen zu erwägen [10]. Die Häufigkeit von Vancomycin-

resistenten Enterokokken (weit überwiegend *E. faecium*) hat sich 2007-2009 an vier deutschen Großkliniken auf 1,4 Fälle/10000 Patienten fast verdreifacht [9], liegt aber weit hinter MRSA. VRE stellt eine Herausforderung sowohl bzgl. Hygiene als auch Therapie dar, trotz Verfügbarkeit neuerer Antibiotika wie dem am häufigsten eingesetzten Linezolid sowie u. a. Daptomycin, Tigecyclin und evtl. Quinupristin-Dalfopristin [2]. In Einzelfällen kommen auch hier ältere Substanzen wie Doxycyclin, Rifampicin oder Chloramphenicol v. a. i. R. einer Kombinationstherapie zum Einsatz. Bei Aminoglykosid-Empfindlichkeit kann eine Kombination aus Hochdosis-Ampicillin und z. B. Gentamicin erfolgreich sein. Möglicherweise gibt es europaweit inzwischen erste Erfolge von Maßnahmen zur Eindämmung von MRSA und VRE, während Gram-negative multiresistente Keime weiter zunehmen [3].

LITERATUR

- Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Berkhout H, Buiting A, de Brauwier EI, van den Broek PJ, van Gelderen P, Leenders SA, Ott A, Richter C, Spanjaard L, Spijkerman IJ, van Tiel FH, Voorn GP, Wulf MW, van Zeijl J, Troelstra A and Bonten MJ (2011): Eradication of carriage with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: effectiveness of a national guideline. *J Antimicrob Chemother* 66, 2409-17
- Erlandson KM, Sun J, Iwen PC and Rupp ME (2008): Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 46, 30-6
- European Centre for Disease Prevention and Control (2011): Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC.
- Feikin DR, Feldman C, Schuchat A and Janoff EN (2004): Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infect Dis* 4, 445-55
- Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, Jensen BJ, Killgore G, Tenover FC and Kuehnert MJ (2008): Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis* 197, 1226-34
- Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP and Grayson ML (2010): Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 23, 99-139
- Lietzau S, Sturmer T, Erb A, Von Baum H, Marre R and Brenner H (2004): Prevalence and determinants of nasal colonization with antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* among unselected patients attending general practitioners in Germany. *Epidemiol Infect* 132, 655-62
- Mathews WC, Caperna JC, Barber RE, Torriani FJ, Miller LG, May S and McCutchan JA (2005): Incidence of and risk factors for clinically significant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cohort of HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40, 155-60
- Meyer E, Ziegler R, Mattner F, Schwab F, Gastmeier P and Martin M (2011): Increase of patients co-colonised or co-infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Infection* 39, 501-6
- Moore CL, Osaki-Kiyon P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S and Zervos MJ (2011): Daptomycin Versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* With a High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*
- Nelson RE, Samore MH, Smith KJ, Harbarth S and Rubin MA (2010): Cost-effectiveness of adding decolonization to a surveillance strategy of screening and isolation for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. *Clin Microbiol Infect* 16, 1740-6
- Nguyen HM and Graber CJ (2010): Limitations of antibiotic options for invasive infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: is combination therapy the answer? *J Antimicrob Chemother* 65, 24-36
- Seybold U, Schubert S, Bogner JR and Hogardt M (2011): *Staphylococcus aureus* infection following nasal colonization: an approach to rapid risk stratification in a university healthcare system. *J Hosp Infect* 79, 297-301
- Seybold U, Supthut-Schroder B, Draenert R, Hogardt M and Bogner JR (2009): Prevalence and risk factors of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* - association with HIV infection in older patients. *Scand J Infect Dis* 41, 63-6
- van Rijen M, Bonten M, Wenzel R and Kluytmans J (2008): Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 4. Art. No.: CD006216. DOI:10.1002/14651858.CD006216.pub2.,
- Vandenbroucke-Grauls CM (1996): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in hospitals: the Dutch experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17, 512-3
- Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JA, van Keulen PH, Vandenbroucke-Grauls CM, Meester MH and Verbrugh HA (2004): Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 364, 703-5



Dr. Ulrich Seybold

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Ulrich Seybold, MSc
Sektion klinische Infektiologie
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Campus Innenstadt
Klinikum der Universität
Ludwig-Maximilians-Universität München
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München
useybold@med.uni-muenchen.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 17. März 2012
10.30–11.00 Uhr

CORNER STONE LABS I
An allen Ecken und Enden

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 16. März 2012
10:30 - 11:45 Uhr
Auditorium
Hotel Dolce München, Unterschleißheim

4 Experten – 1 Fall

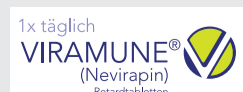
Das Fundament des Langzeiterfolgs: Müssen
Behandlungskonzepte stärker ganzheitlich sein?

Eine interaktive Diskussion mit Fallbeispiel

Vorsitz: Prof. Dr. Matthias Stoll, Hannover

Diskutanten:

Dr. Markus Bickel, Frankfurt
Prof. Dr. Winfried März, Mannheim
Siegfried Schwarze, Gröbenzell
Prof. Dr. Matthias Stoll, Hannover



MEDNEWS

Eiweiß schützt Monozyten vor HIV

Wissenschaftler vom Paul-Ehrlich-Institut konnten jetzt klären, wie sich manche Abwehrzellen vor einer Infektion mit dem HI-Virus schützen. Monozyten und dendritische Zellen verfügen über ein schützendes Eiweiß namens SAMHD1 („SAM domain and HD domain containing protein 1“). Auch Makrophagen sind gelegentlich mit diesem Eiweiß ausgestattet. Zugleich stellten die Forscher fest, dass eine Infektion mit dem HI-Virus vom menschlichen Immunsystem früher erkannt werden kann, wenn das Protein aufgrund eines Immundefekts komplett fehlt.

Üblicherweise infiziert das HI-Virus beim Menschen die T-Lymphozyten. Andere Abwehrzellen wie Monozyten oder dendritische Zellen schützen sich dagegen mit Hilfe des Eiweißes SAMHD1 vor einer Infektion durch HIV, wie die Forscher vom Paul-Ehrlich-Institut jetzt aufgezeigt haben. Wurde von den Wissenschaftlern allerdings das virale Protein X (Vpx) in die Zellen eingebracht, trat dieses mit SAMHD1 in Interaktion. Das zelluläre Schutzprotein wurde daraufhin abgebaut und die zuvor resistenten Zellen verloren ihren Schutz. Sie konnten nun von HIV infiziert werden. Die Forscher veränderten Vpx im nächsten Schritt so, dass es keine Bindung mit SAMHD1 mehr eingehen konnte. Dadurch konnte das Protein den Schutzmechanismus der Monozyten nicht mehr ausschalten.

In Zusammenarbeit mit Forschern aus New York konnten die Wissenschaftler des Paul-Ehrlich-Instituts sodann die Reaktion von Monozyten



von Patienten untersuchen, die unter dem Aicardi-Goutières-Syndrom leiden. Die Betroffenen bilden aufgrund eines genetischen Defekts kein funktionstüchtiges SAMHD1. Zwar vermehrte sich das HI-Virus in deren Monozyten ungehindert, zugleich wurde die virale RNA aber auch als fremd erkannt. Dies ist die Voraussetzung für eine erste, schnelle Immunantwort wie sie beispielsweise beim Eindringen des Influenzavirus eingeleitet wird. Bei einer Infektion mit dem HI-Virus bleibt sie jedoch üblicherweise aus. Die Wissenschaftler haben mit SAMHD1 einen wichtigen Schutzmechanismus von Zellen vor dem HI-Virus entdeckt.

Quelle: Informationsdienst Wissenschaft, 28.01.2012 www.hiv-info.de

HIV/HCV-Koinfektion

Neurologische Aspekte

Ingo W. Husstedt, Münster



Prof. Dr.
Ingo W. Husstedt

Die hochaktive, antiretrovirale Therapie (HAART) ist außerordentlich effektiv in der Behandlung von HIV und Aids. Es ist bekannt, dass Koinfektionen wie z. B. mit Tbc und Lues den Verlauf der HIV-Infektion wesentlich beschleunigen. Weltweit sind ca. 130 Mio. Menschen von einer Hepatitis C-Virus-Infektion (HCV) betroffen. Die Prävalenz der HCV-Infektion beträgt in den USA und in Westeuropa vermutlich 3 %. Unter HIV-Infizierten, die drogenabhängig sind, besteht in bis zu 95 % der Fälle eine HIV/HCV-Koinfektion, in der Gruppe der MSM in bis zu 12 % und unter Heterosexuellen bis zu 27 %. Es ist sehr gut bekannt, dass Koinfektionen das Risiko der HIV-Transmission und Progression wesentlich erhöhen und damit zur gesteigerten HIV-Inzidenz beitragen.

Sowohl HIV als auch HCV replizieren sich im zentralen Nervensystem und können durch Liquoranalyse oder stereotaktische Biopsie nachgewiesen werden. Beide Virusarten induzieren Neuropathien und neurokognitive Veränderungen.

Eine HCV-induzierte Polyneuropathie (PNP) mit und ohne Kryoglobulinämie tritt in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung und der Therapieform bei bis zu 70 % auf. Die typischen klinischen Symptome unterscheiden sich nicht von anderen, häufigeren Ursachen einer PNP. Sensible Störungen mit Brennen, Ziehen und Kribbeln stehen insbesondere als sog. Small-Fiber-PNP im Vordergrund. Eine akute Exazerbation einer PNP unter Therapie mit Interferon wird immer wieder beschrieben.

Bei HIV/HCV-Koinfizierten bildet die additive HCV-Infektion keinen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer HIV-assoziierten PNP. Neben der symptomatischen

Therapie z. B. mit Antiepileptika stellt das hochdosierte Capsaicin-Pflaster (8 %) eine sehr gute, extrem risikoarme und effektive Therapie dar.



Abb. 1: Bei HIV-assoziiierter PNP stellt das hochdosierte Capsaicin-Pflaster (8 %) eine sehr gute, extrem risikoarme und effektive Therapie dar.

Bessere Heilungschancen – größere Herausforderungen

Hepatitis C – wie klappen die neuen Therapien?

Sandra Ciesek, Hannover



Priv.-Doz. Dr.
Sandra Ciesek

Weltweit sind derzeit etwa 160 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert. Seit mehr als 10 Jahren bestand die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C aus einer Kombination von pegyliertem Interferon alpha (PegIFN α) und Ribavirin (RBV). Je nach HCV-Genotyp konnte in 40–80 % der Fälle eine Ausheilung der HCV-Infektion (SVR=sustained virological response) erreicht werden [3]. Mit der Zulassung der neuen direkt-antiviralen HCV-Proteaseinhibitoren (PI) Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Incivo®) hat im Sommer 2011 eine neue Ära in der antiviralen Behandlung der chronischen Hepatitis C begonnen [1]: Die Standardtherapie wurde durch eine Dreifachtherapie bestehend aus PI, Peg-IFN α und Ribavirin abgelöst.

Allerdings sind beide PI nur für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-Infektion zugelassen. Damit stehen für die anderen HCV-Genotypen auch weiterhin keine direkt antiviralen Substanzen zur Verfügung. Außerdem müssen beide PI immer in Kombination mit Peg-IFN α und Ribavirin gegeben werden, um die Möglichkeit der Resistenzbildung zu minimieren.

Die Wirksamkeit von Boceprevir und Telaprevir wurde in mehreren internationalen Studien an therapie-naiven und bereits vorbehandelten Patienten untersucht [2]. Insgesamt wurde bei therapie-naiven Patienten durch den zusätzlichen Einsatz der PI ein Anstieg der Ansprechraten um 25–32 % erreicht. Bei etwa der Hälfte der Patienten konnte zusätzlich die

Behandlungsdauer von 48 Wochen auf 24 Wochen verkürzt werden. Während bei der Therapie mit Boceprevir eine vierwöchige so genannte „Lead-in-Phase“ mit Peg-IFN α und Ribavirin erforderlich ist, wird bei einer Behandlung mit Telaprevir direkt von Anfang an eine Tripletherapie durchgeführt.

Bereits vorbehandelte Patienten, welche während der Behandlung mit Peg-IFN α + Ribavirin zwar HCV-RNA negativ wurden, anschließend aber einen Rückfall aufwiesen („Relapse-Patienten“), profitierten in besonderem Maße von der neuen Dreifachtherapie. Für diese Patienten konnten SVR-Raten von 69–75 % in den Boceprevirstudien und sogar von 83–88 % in den Telaprevirstudien erzielt werden. Patienten, die in der

Vortherapie mit Peg-IFN α und Ribavirin nicht HCV-RNA negativ geworden sind („Nonresponder Patienten“), profitierten ebenfalls von der Dreifachtherapie, allerdings waren die Ausheilungsraten mit nur etwa 30–40 % hier deutlich niedriger. Auch bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose oder gar Leberzirrhose, einem HCV-Genotyp 1a, mit einer hohen Viruslast sowie einem niedrigen LDL-Spiegel im Serum waren die SVR-Raten insgesamt niedriger.

Ein derzeit großes klinisches Problem bei der Anwendung der PIs sind die zusätzlichen Nebenwirkungen: Sowohl Boceprevir als auch Telaprevir verursachen eine verstärkte Anämie, die engmaschige Blutbildkontrollen und gegebenenfalls Blut-

transfusionen und Therapieanpassungen erfordern, wobei der Proteaseinhibitor niemals in der Dosis reduziert werden darf [4]. Bei einer Telaprevirbehandlung kann es zudem zu dermatologischen Nebenwirkungen („Rash“) sowie zu anorektalen Symptomen (Entzündung, Juckreiz, Blutauflagerungen) kommen. Therapieabbrüche aufgrund der dermatologischen Symptome waren in den Phase II- und III-Studien in weniger als 10 % der Fälle notwendig, eine konsiliarische Mitbetreuung der Patienten ist aber gegebenenfalls erforderlich. Boceprevir kann zu reversiblen Geschmacksstörungen führen. Ferner muss unbedingt beachtet werden, dass unter der Therapie mit beiden PIs Medikamenteninteraktionen auftreten können, insbesondere durch die Interaktion mit dem Cytochrom P4503A4. Daher ist ein Einsatz zum Beispiel bei Patienten nach Lebertransplantation, die Calcineurininhibitoren erhalten, außerhalb von Studien aktuell kontraindiziert.

Gelegentlich wird angenommen, dass die zusätzliche Behandlung der HCV-Infektion bei HIV-Infizierten zu einer Reduktion der Adhärenz führt, was aber durch Studien nicht belegt werden kann, sondern die Behandlung der HCV-Infektion verbessert die Adhärenz wesentlich.

Fazit

Durch den zusätzlichen Einsatz der neuen Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir können deutlich mehr Patienten mit HCV-Genotyp 1 geheilt werden. Aktuell ist der Einsatz der ersten Proteaseinhibitoren aber mit neuen Herausforderungen wie zusätzlichen Nebenwirkungen und potenziellen Medikamenteninteraktionen verbunden und bedarf

Gelegentlich wird angenommen, dass die zusätzliche Behandlung der HCV-Infektion bei HIV-Infizierten zu einer Reduktion der Adhärenz führt, was aber durch Studien nicht belegt werden kann, sondern die Behandlung der HCV-Infektion verbessert die Adhärenz wesentlich.

LITERATUR

- 1 Aronow HA, Weston AJ, Pezeshki BB, Lazarus TS: Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous system. *AIDS Read* 2008;18:43-48
- 2 Yoon MS, Obermann M, Dockweiler C, Assert R, Canbay A, Haag S, Gerken G, Diener HC, Katsarava Z. Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. *J Neurol* 2011; 258:80-88

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Ingo W. Husstedt
Neuro-Aids-Ambulanz Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1 Geb. A1
48167 Münster
husstedt@uni-muenster.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 17. März 2012
16.15–18.00 Uhr

SEMINARBLOCK B

Hepatitis und HIV – neurologische und psychiatrische Herausforderungen

Vorsitz: P. Buggisch, Hamburg,
W. Husstedt, Münster

einer engmaschigen Überwachung. Außerdem besteht weiterhin der Bedarf an neuen Therapien für nicht-Genotyp 1-Patienten, Nonresponder sowie Patienten mit Leberzirrhose oder nach Lebertransplantation.

LITERATUR

- 1 Ciesek S, Manns MP. (2011): Hepatitis in 2010: the dawn of a new era in HCV therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:69-71.
- 2 Poordard F. (2011): Big changes are coming in Hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep.* 13, 72–77.
- 3 Sarrazin C, Berg T, Ross RS et al. (2010): Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: The German guidelines on the management of HCV infection. *Z. Gastroenterol* 48, 289-351.
- 4 Wedemeyer H, Hardtke S, et al. (2012): Paradigmenwechsel in der antiviralen Therapie viraler Hepatitiden: Neue Entwicklungen und Herausforderungen. DMW, im Druck

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Sandra Ciesek
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Ciesek.sandra@mh-hannover.de

PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 18. März 2012
9.00–10.30 Uhr

Plenarvorträge

Vorsitz: J. Bogner, München

Die Spätdiagnose HIV

Late Presentation in Deutschland

Alexander Zoufaly, Hamburg

Die antiretrovirale Therapie hat den größten individuellen Nutzen, wenn sie früh begonnen wird, bevor sich Komplikationen einer HIV-Infektion ausgebildet haben. Die derzeit gültigen Therapieleitlinien tragen dieser Erkenntnis Rechnung und empfehlen einen Therapiestart, bevor die CD4-Zellen unter 350/µl abgesunken sind. Aus einer kürzlich zusammen mit dem Robert Koch-Institut durchgeführte Hochrechnung geht hervor, dass aktuell etwa 50 % aller Patienten, die in Deutschland eine neue HIV-Diagnose erhalten, bereits weniger als 350 CD4-Zellen haben und somit nach der europäischen Konsensusdefinition „late presenter“ sind [1].

Diese Zahl bleibt über die letzten 10 Jahre mit einigen Schwankungen relativ konstant, auch wenn Neuinfektionen und Neudiagnosen erfreulicherweise insgesamt rückläufig sind. Vergleichbare Zahlen der „late presentation“ werden momentan aus vielen anderen europäischen Ländern und den USA berichtet. Häufige Gründe, warum sich HIV-Infizierte nicht testen lassen, sind unter anderem: Fehlendes Risikobewusstsein, Angst vor der Diagnose oder einer dadurch bedingten Stigmatisierung oder ein erschwerter Zugang zu einer HIV-Testmöglichkeit.

In absoluten Zahlen gesehen sind es in Deutschland Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), die heute den größten Anteil an Neudiagnosen ausmachen. Der Anteil der MSM an allen HIV Neudiagnosen ist, seitdem das HIV Meldesystem 2001 eingeführt wurde, von ca. einem Drittel auf über die Hälfte angestiegen.

Seit 2007 nimmt aber die geschätzte Zahl der Neuinfektionen wieder ab, seit 2009 sinkt, mit einigem zeitlichen Verzug, auch die Zahl der Neudiagnosen. Diese Dynamik spiegelt sich auch im veränderlichen Anteil der „late presenter“ wider. In den Jahren

2001 bis 2005 kam es durch die vorherige Zunahme an Neuinfektionen und auch der Testbereitschaft zu einem Rückgang der „late presenter“ von 45 % auf 35 %, da vermehrt Personen mit einer frühen Infektion diagnostiziert wurden. Ein danach wie-

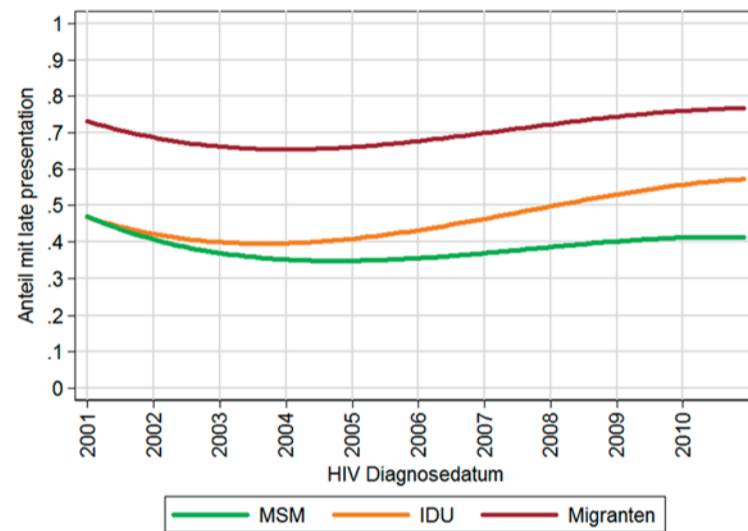


Abb. 1: Geschätzter Anteil der „late presenter“ unter den HIV Neudiagnosen.

HIV und Hepatitis – Klinisch wichtige Fragestellungen

Drug-Interaktionen bei den HCV Protease-Inhibitoren

Hartwig Klinker, Würzburg

Pharmakokinetische Interaktionen spielten in der Hepatitis C-Therapie bislang eine sehr untergeordnete Rolle. Dies hat sich mit der Zulassung der ersten NS3-Protease-Inhibitoren (PI) Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TVR) grundlegend geändert. Pharmakologische Interaktionen ergeben sich insbesondere bei Nutzung identischer Transportsysteme sowie Arzneimittel-abbauender Enzymsysteme.

Ein wichtiges zelluläres Transportprotein stellt das P-Glykoprotein (P-GP) dar. Es weist eine hohe Substratspezifität für diverse, strukturell unterschiedliche Pharmaka auf und kommt in verschiedenen epithelialen Zellen u. a. des Endothels, im Darm, in der Niere, der Leber oder in Lymphozyten vor. P-GP-Substrate sind u. a. diverse Zytostatika, Digoxin, Chinidin, Cyclosporin A, Tacrolimus, Ondansetron, Loperamid, Erythromycin, Levofloxacin, Dexamethason, Atorvastatin, Lovastatin, Diltiazem, Verapamil, Terfenadin, Ranitidin, Losartan, Morphin, Phenytoin oder Rifampicin. PGP kann induziert oder inhibiert werden.

Die HCV-Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir sind Inhibitoren des P-Glykoprotein. Komedikationen, die P-GP-Substrate sind,

werden also unter dem Einfluss von BOC oder TVR vermehrt resorbiert. Im Metabolismus diverser Pharmaka spielt das Cytochrom P450-System (CYP), eine Gruppe mischfunktioneller Oxidasen, die zum größten Teil in der Leber lokalisiert ist, eine herausragende Rolle. Cytochrom-Isoenzyme unterliegen z. T. einem genetischen Polymorphismus und sind darüber hinaus in ihrer Funktionskapazität vielfältigen Einflüssen unterworfen.

Dabei kann es durch viele Pharmaka,

Tab. 1: Interaktionen mit Boceprevir.

Atorvastatin	Atorvastatin ↑ (230 %)
Cyclosporin	Cyclosporin ↑ (270 %)
Ketoconazol	Boceprevir ↑ (131 %)
Midazolam p.o.	Midazolam ↑ (530 %)
Tacrolimus	Tacrolimus ↑ (1700 %)

die selbst Substrat des Cytochrom-Systems sind, zu einer Induktion oder Inhibition des Metabolismus kommen. Eine Enzyminduktion führt zu einem rascheren Abbau von Substanzen mit der möglichen Folge eines Therapieversagens, eine Inhibition zu einem verzögerten Abbau mit der möglichen Folge einer Akkumulation der Substanz und vermehrter Toxizität.

Tab. 2: Interaktionen mit Telaprevir.

Amlodipin	Amlodipin ↑ (279 %)
Atorvastatin	Atorvastatin ↑ (788 %)
Cyclosporin	Cyclosporin ↑ (460 %)
Digoxin	Digoxin ↑ (185 %)
Escitalopram	Escitalopram ↓ (65 %)
Ketoconazol	Telaprevir ↑ (162 %)
Midazolam i.v.	Midazolam ↑ (340 %)
Tacrolimus	Tacrolimus ↑ (7000 %)
Zolpidem	Zolpidem ↓ (47 %)

der leicht ansteigender Trend lässt sich durch die bereits seit 2007 rückläufige HIV-Inzidenz und den zunehmenden Abstand zwischen Infektion und Testung erklären.

Bei Migranten ist ein ähnlicher Trend zu beobachten, aber auf einem deutlich höheren Niveau. Migranten machen zwar aktuell nur etwa 10 % der HIV-Neudiagnosen aus, wenn aber eine Diagnose erfolgt, handelt es sich zu beinahe 70 % um eine „late presentation“.

Seit 2001 wird ein Rückgang der HIV-Meldungen verzeichnet, der mit einer Abnahme der Einwanderungszahlen einhergeht. Auch bei intravenösen Drogengebern (IDU) ist ein Rückgang der HIV-Neumeldungen zu verzeichnen. Der beobachtete Anstieg der „late presenter“ in diesen beiden Risikogruppen erklärt sich durch eine Zunahme von Diagnosen aus einem pool von älter werdenden Personen. Bei Heterosexuellen könnte bei einer Verdoppelung der Neudiagnosen ein gleichbleibend hoher Anteil an „late presenter“ auch auf eine abnehmende Testbereitschaft hindeuten.

Frühe Diagnose wünschenswert – was tun?

Angesichts des gruppenspezifischen Risikos und vor dem Hintergrund einer geringen allgemeinen HIV-Prävalenz von unter 0,1 % in Deutschland ist klar, dass ein Routinescreening der Gesamtbevölkerung wenig zielführend ist und enorme Kosten verursachen könnte. Neben Bemühungen die individuelle Testbereitschaft zu steigern, ist auch eine kontinuierliche Ausbildung und

Aufklärung von Mitarbeitern im Gesundheitsbereich zur Steigerung der Kompetenz im Umgang mit HIV als „normale“ und gut behandelbare Infektionserkrankung vielversprechend. Das Erkennen von möglichem Risikoverhalten und Indikatorerkrankungen, die mit einer HIV-Infektion assoziiert sind sowie beispielsweise die Verwendung von Schnelltests in Gesundheitseinrichtungen haben im Zusammenspiel mit entsprechender Beratung und enger Anbindung an Behandlungsangebote das Potenzial, zu einer höheren Testrate und damit auch zu einer früheren Diagnose zu führen. Welche Methoden im Einzelnen zu einer früheren Diagnose und Behandlung führen, wird die Zukunft zeigen.

LITERATUR

- Zoufaly A, An der Heiden M, Marcus U, Hoffmann C, Stellbrink H, Voss L, van Lunzen J, Hamouda O, ClinSurv studyteam. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. HIV Med 2011

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Alexander Zoufaly
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Innere Medizin I
Martinistraße 52
20251 Hamburg
a.zoufaly@uke.de

PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 18. März 2012
14.00–15.45 Uhr

SEMINARBLOCK C

**Die Spätdiagnose AIDS/
Late Presenter**
Vorsitz: Ch. Knoll, München

Boceprevir und Telaprevir sind gleichzeitig Substrate und Inhibitoren des wichtigsten Isoenzym CYP3A [1,4]. Sie können daher mit anderen CYP3A-Substraten, CYP3A-Induktoren und CYP3A-Inhibitoren interagieren. Dies kann zu unerwartetem Wirkverlust oder zu vermehrten Nebenwirkungen führen und ist damit von hoher klinischer Relevanz.

Eine signifikante Bedeutung wird Änderungen der Fläche unter der Substanz-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC), die als Maß für die Medikamentenexposition angesehen wird, von mehr als 30 % beigemessen. Die wichtigsten Substanzklassen bezüglich Interaktionen mit den HCV-PI sind Cholesterinsynthese-Inhibitoren, Ca-Antagonisten, Azolantimykotika, Immunsuppressiva [2,3] Benzodiazepine, Antihistaminika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Phosphodiesterase-Inhibitoren, Ovulationshemmer, Antiepileptika,

Antidepressiva, Gichttherapeutika und antiretrovirale Medikamente [5]. Die Tabellen zeigen untersuchte Interaktionen mit Boceprevir (Tabelle 1) und Telaprevir (Tabelle 2). Es sind lediglich die Substanzen aufgeführt, bei deren Komedikation mit einer Abweichung der AUC von > 30 % gegenüber der mit 100 % angesetzten AUC der Medikamente ohne Komedikation zu rechnen ist.

Die bislang bei gesunden Probanden untersuchten Wechselwirkungen von Telaprevir mit antiretroviralen Medikamenten zeigt Tabelle 3.

Zu berücksichtigen sind auch Genussmittel und pflanzliche Stoffe. So ist z. B. Johanniskraut ein potenter Induktor des CYP3A4, Naringin (ein Bestandteil in Grapefruitsaft) ein potenter Inhibitor.

Für die meisten Substanzen ist mit einer Erhöhung der Konzentrationen und verlängerter Halbwertszeit zu rechnen. In vielen Fällen werden

FORTSETZUNG AUF SEITE 9

Tab. 3: Interaktionen von Telaprevir mit antiretroviralen Medikamenten

Atazanavir/r*	Telaprevir ↓, Atazanavir ↑
Darunavir/r*	Telaprevir ↓ (65 %), Darunavir ↓ (60 %)
Fosamprenavir/r*	Telaprevir ↓ (68 %), Amprenavir** ↓ (53 %)
Lopinavir/r*	Telaprevir ↓ (46 %)
Efavirenz	Telaprevir*** ↓, Efavirenz ↓

* /r = HIV-Protease-Inhibitoren werden zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (starker CYP3A-Inhibitor, „Booster“) gegeben

** Fosamprenavir ist Prodrug zu Amprenavir, gemessen wird Amprenavir

*** Telaprevir in erhöhter Dosierung von 3 x 1.125 mg/d!

Relevanz von Hepatitis E bei HIV-Infizierten

Sven Pischke und Heiner Wedemeyer, Hannover

Die Hepatitis E ist eine Virusinfektion der Leber, ausgelöst durch das Hepatitis E-Virus (HEV), ein positiv Strang RNA-Virus, für das fünf verschiedene Genotypen bekannt sind [1]. Die Erkrankung ist endemisch in vielen Entwicklungsländern. Aber auch in Industrienationen wie Deutschland wurden in den letzten Jahren vermehrt Fälle von Hepatitis E diagnostiziert [2].

Die meisten HEV-Infektionen verlaufen klinisch stumm, doch weltweit kommt es zu ca. 3 Millionen symptomatischen Erkrankungen und ca. 70.000 Todesfällen [3]. Bei Schwangeren und Patienten mit zugrundeliegender Lebererkrankung treten gehäuft fulminante Verläufe auf [1].

Übertragungswege des HEV

In den Tropen wird HEV meist fäkal-oral durch kontaminiertes Trinkwasser übertragen, während in Industrienationen mit hohem Hygienestandard die zoonotische Übertragung der Hauptinfektionsweg ist [1]. Die HEV Genotypen 3 und 4 konnten in diversen Tieren, u. a. Schweinen und kommerziell erwerblichem Schweinefleisch, nachgewiesen werden. Man muss infiziertes Fleisch über 70° C erhitzen, um das Virus zu inaktivieren [4]. Somit sollten Risikogruppen, wie Immunsupprimierte, unzureichend gegartes Fleisch oder Kontakt mit potenziell infizierten Tieren meiden. Auch Übertragungen durch Bluttransfusionen wurden wiederholt berichtet, während die direkte Patient-zu-Patient-Transmission nur selten vorkommt [5].

Chronische Hepatitis E bei Transplantierten und HIV-Patienten

Seit 2008 wurden wiederholt Fälle von chronischer Hepatitis E bei Transplantierten beschrieben [6]. Über das Stadium der Fibrose kann es zur Leberzirrhose kommen. Da beim Organtransplantierten eine Serokonversion u.U. erst über vier

Monate nach RNA-Nachweis auftritt, ist bei Immunsupprimierten die PCR-Testung gegenüber der serologischen Diagnostik zu bevorzugen [7].

Nachdem die chron. Hepatitis E bei Transplantierten beschrieben worden war, veröffentlichten Dalton et al. 2009 den ersten Fall einer chron. Hepatitis E beim HIV-Patienten [8]. In der Folge suchten vier Studien aus verschiedenen europäischen Ländern (Spanien, Deutschland, Frankreich, England) systematisch nach weiteren chron. HEV-infizierten HIV-Patienten [9-12]. Insgesamt wurden 538 HIV-Infizierte untersucht, und es wurde nur ein zweiter Patient mit chron. Hepatitis E gefunden, d.h. die chron. Hepatitis E ist beim HIV-Patienten eine Seltenheit

(<1 %) und kommt nur bei Patienten mit deutlich beeinträchtigtem Immunstatus vor (Abb. 1). HIV-Patienten sind jedoch eine Risikogruppe für eine Exposition gegenüber HEV. So konnte bereits in den 90er Jahren in einer Studie aus Russland [13] und einer Studie aus Argentinien [14] gezeigt werden, dass HIV-Infizierte eine erhöhte Seroprävalenz für Antikörper gegen HEV aufweisen (Tab. 1).

Therapie

Während es für die akute Hepatitis E kein etabliertes Verfahren gibt und die Therapie rein symptomatisch ist, wurden zur Therapie der chron. Hepatitis E 3 verschiedene Therapieverfahren ausprobiert:

- 1) Reduktion der Immunsuppression

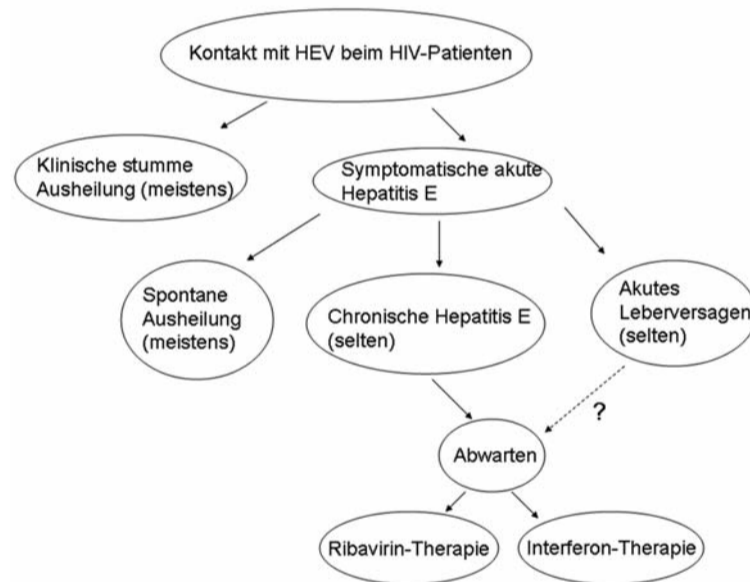


Abb. 1: Mögliche Verläufe der HEV-Infektion beim HIV-infizierten Patienten.

bindung des Assistenzpersonals in der Praxis/Ambulanz häufig von großem Nutzen.

Jede Komedikation sollte vor Beginn einer Therapie mit BOC oder TVR nochmals auf den Prüfstand gestellt werden. Insbesondere ist zu prüfen, ob nicht einzelne Medikamente während der HCV-Therapie, die sich ja über einen absehbaren Zeitraum erstreckt, abgesetzt werden können oder zumindest vorübergehend verzichtbar sind.

Falls möglich, sind Instrumente zum Monitoring der Komedikation zu nutzen. So besteht für verschiedene Medikamente die Möglichkeit des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM), wodurch konkrete Veränderungen der Pharmakokinetik erkennbar werden. Etabliert ist ein TDM z. B. für Immunsuppressiva,

Antiepileptika, einzelne Antibiotika, Digitalispräparate oder HIV-PI und -NNRTI.

Für einige Substanzen ist es auch möglich, Wechselwirkungen über Effektivitätskontrollen der Medikamente zu erkennen (z. B. engmaschige Kontrollen des Quick-Wertes bei Cumarin-Therapie).

In den Fachinformationen von Victrelis® und Incivo® aufgeführte Kontraindikationen für bestimmte Medikamente in der Komedikation sollten beachtet werden.

Wegen der Vielfalt und auch der gelegentlichen Unvorhersagbarkeit möglicher Medikamenten-Wechselwirkungen ist die Nutzung von Interaktions-Datenbanken oft eine große Hilfe, z. B. unter www.hepdruginteractions.org oder als App „HEP iCHART“.



Dr. Sven Pischke

Tab. 1: Relevante Studien zu HEV-Infektionen beim HIV-Patienten.

Land	Inhalt der Studie	Literatur
Russland	Erhöhte Seroprävalenz von anti-HEV Antikörpern bei AIDS-Patienten (43 % der AIDS-Patienten anti-HEV positiv aber nur 2 % der Normalbevölkerung)	Balayan et al.
Argentinien	Erhöhte Seroprävalenz von anti-HEV Antikörpern bei HIV-Patienten (7 % der HIV-Patienten anti-HEV positiv aber nur 2 % der Normalbevölkerung)	Fainboim et al.
England	Case Report: Erstbeschreibung der chronischen Hepatitis E beim AIDS-Patienten	Dalton et al.
Spanien	Keine chronische Hepatitis E bei 93 HIV-Patienten (43 dieser Patienten mit erhöhten Transaminasen)	Madejon et al.
Deutschland	Keine chronische Hepatitis E bei 123 HIV-Patienten (anti-HEV Seroprävalenz im Trend erhöht 5 % bei HIV-Patienten, 2 % Normalbevölkerung [nicht signifikant])	Pischke et al.
England	138 HIV-Patienten, keiner RNA positiv	Keane et al.
Frankreich	184 HIV-Patienten, 1 chronisch HEV-infiziert (0,5 %)	Kaba et al.

Bei Transplantierten, nicht jedoch bei HIV-Patienten, ist es u.U. möglich, die medikamentöse Immunsuppression soweit zu reduzieren, dass eine Ausheilung der Infektion möglich wird [15].

2) Peg Interferon alpha

In zwei Fallserien aus Frankreich und den Niederlanden gelang es, TX-Patienten mit chron. HEV-Infektion erfolgreich mit Interferon zu behandeln [16,17]. In einem Einzelfall wurde jüngst die erfolgreiche Interferon-Therapie einer chron. Hepatitis E bei einem HIV-Patienten beschrieben [18]. Diese Therapie ist durch zahlreiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen limitiert.

3) Ribavirin

Auch eine „Mono-Therapie“ mit Ribavirin wurde bereits mehrfach erfolgreich eingesetzt [19-21]. Es treten deutlich weniger Nebenwirkungen als bei der Interferontherapie auf. In der Regel steht die Anämie als unerwünschte Wirkung im Vordergrund.

Kürzlich wurde eine erfolgreiche Impfung gegen Hepatitis E in einer Phase-3-Studie getestet [22], doch der Nutzen für Immunsupprimierte ist noch ungewiss.

Die Betreuung und Therapie der chron. Hepatitis E sollte von spezialisierten Zentren erfolgen.

LITERATUR

- 1 Pischke S, et al. Dtsch Med Wochenschr 2010
- 2 Pischke S, et al. Z Gastroenterol 2011
- 3 Rein DB, et al. Hepatology 2011
- 4 Emerson SU, et al. J Infect Dis 2005
- 5 Mansuy JM, et al. Clin Infect Dis 2009
- 6 Kamar N, et al. N Engl J Med 2008
- 7 Pischke S, et al. Liver Transpl 2010
- 8 Dalton HR, et al. N Engl J Med 2009
- 9 Madejon A, et al. J Viral Hepat 2009
- 10 Pischke S, et al. J Viral Hepat 2010
- 11 Kaba M, et al. J Med Virol 2010
- 12 Keane F, et al. HIV Med 2011
- 13 Balayan MS, et al. J Viral Hepat 1997
- 14 Fainboim H, et al. J Viral Hepat 1999
- 15 Kamar N, et al. Gastroenterology 2011
- 16 Kamar N, et al. Clin Infect Dis 2010
- 17 Haagsma E, et al. Liver Transpl 2010
- 18 Dalton HR, et al. Ann Intern Med 2011
- 19 Kamar N, et al. Gastroenterology 2010
- 20 Mallet V, et al. Hepatology 2010
- 21 Pischke S, et al. Journal of Hepatology 2011
- 22 Zhu FC, et al. Lancet 2010

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Sven Pischke
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Pischke.Sven@mh-hannover.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 17. März 2012
14.00–15.45 Uhr

SEMINARBLOCK A

HIV und Hepatitis – Klinisch wichtige Fragestellungen
Vorsitz: S. Ciesek, Hannover, H. Klinker, Würzburg

FORTSETZUNG VON SEITE 8

Drug-Interaktionen bei den HCV Protease-Inhibitoren

daher Dosismodifikationen der Komedikation empfohlen, einige Substanzen sind als Komedikation kontraindiziert.

Der Umgang mit Medikamenten-Interaktionen in der Praxis

Eine große Bedeutung zur Erfassung möglicher Interaktionen kommt einer gewissenhaften Anamnese-Erhebung bezüglich bestehender Komorbiditäten und eingenommener Medikamente zu. Dabei ist auch an nicht verschreibungspflichtige sowie pflanzliche Medikamente zu denken. Zur möglichst lückenlosen Erfassung dieser Daten ist die Ein-

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Hartwig Klinker
Schwerpunkt Infektiologie
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Zentrum Innere Medizin
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Klinker_H@klinik.uni-wuerzburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 17. März 2012
14.00–15.45 Uhr

SEMINARBLOCK A

HIV und Hepatitis – klinisch wichtige Fragestellungen
Vorsitz: S. Ciesek, Hannover, H. Klinker, Würzburg

Update Schwangerschaft

Vaginale Geburt – schon Normalität?

Andrea Gingelmaier, München

Seit Ender der 90er Jahre war der Kaiserschnitt vor allem in Europa fester Bestandteil der Prävention der Mutter-Kind-Übertragung (MTCT) von HIV. Doch die erfolgreiche moderne antiretrovirale Therapie (cART) mit niedrigen Viruslasten, die inzwischen routinemäßig auch in der Schwangerschaft angewandt wird, ließ diese Säule der Reduktion der MTCT in den letzten Jahren wanken.

Der Wunsch der HIV-positiven Frauen, die häufig einen Migrationshintergrund haben, nach einer natürlichen Geburt ist schon lange vorhanden. Durch die heutige gute Lebensperspektive wünschen sich viele HIV-betroffene Paare häufig mehrere Kinder und möchten die akuten Risiken und Spätfolgen eines Kaiserschnittes (z. B. ein höheres Risiko für das Absterben eines Feten in Folgeschwangerschaften nach einem Kaiserschnitt) nicht mehr auf sich nehmen, wenn eine vaginale Geburt möglich und sicher ist. Abgesehen davon, dass auch kulturelle und psychosoziale Aspekte, z. B. der frühe Bondingprozess, bei der Wahl des Geburtsmodus eine Rolle spielen. International und auch in den europäischen Leitlinien wird seit ein paar Jahren bereits die vaginale Geburt empfohlen, wenn die Viruslast zeitnah zur Geburt in einen sehr niedrigen Bereich durch eine cART gesenkt wurde. Die European Collaborative Study [1] hatte bereits 2005 publi-

ziert, dass in Europa die Zahl der vaginalen Geburten von 13 % (2001) auf 21 % (2002) angestiegen war. Im Jahr 2008 zeigten die Ergebnisse einer großen französischen Kohortenstudie (n=5721) [2], dass es bei einer Viruslast <400 Kopien/ml für die Transmissionsrate in Bezug auf den Geburtsmodus keine signifikanten Unterschiede gab. Auch ein nicht elektiv durchgeführter (sog. sekun-

därer) Kaiserschnitt zeigte in dieser Untersuchung kein erhöhtes Risiko für eine HIV-Übertragung auf das Kind. Aufgrund dieser Veröffentlichungen wurden seit 2008 auch die deutsch-österreichischen Leitlinien [3] den internationalen Empfehlungen angepasst und eine vaginale Geburt für HIV-positive Schwangere mit einer cART und einer Viruslast <50 Kopien/ml empfohlen, wenn

Geburtsmodi vaginal intendierter Geburten 2007–2010 (n = 115)

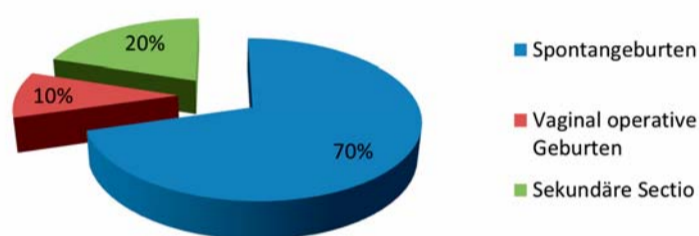


Abb.1 Insgesamt wurde das Angebot der vaginalen Geburt in den drei erwähnten Zentren gut angenommen und ein Großteil der entsprechend beratenen HIV-positiven Schwangeren, hat sich dafür entschieden, eine vaginale Entbindung anzustreben.

Erfahrungen aus der Ambulanz

HIV-Substitution und Therapieerfolg

Ulrich Pfaff, Bielefeld

Über die Erfolgsmöglichkeiten der HIV-Therapie bei illegal Drogen gebrauchenden Menschen wird immer wieder diskutiert. Erst kürzlich berichteten im European Journal of Medical Research 2011 Esser et al. [1] in einer multizentrischen Beobachtung über die Ergebnisse einer vereinfachten Therapie mit once daily Einsatz von Tenofovir. Mit einem intend to treat-Ansatz (ITT) nach 48 Wochen konnte der Anteil der Patienten mit Viruslast unter der Nachweisgrenze (NWG) auf 56 % „angehoben“ werden. Die Haltequote betrug nur 54 % (41 vs. 76). Diese Ergebnisse sind in der Summe eher schlecht, auch wenn man bedenkt, dass die Studie von 2003 bis 2006 lief. Ich möchte dem die Ergebnisse eines kleinen Zentrums gegenüberstellen.

Bei einer Gesamtzahl (Stand 1.12.11) von 127 Patienten werden 25 Menschen behandelt, die sich über die Bedingungen beim Gebrauch illegaler Drogen infiziert haben. Fünf Patienten sind sozial völlig integriert, im Arbeitsmarkt und ohne drogenspezifische Behandlung, Substitution o.ä. Sie werden im weiteren nicht berücksichtigt.

Tab. 1

Aktive ivDA Pat	20	
therapiebedürftig	16	
ART	14	
< NWF OTT	14	100 %
< NWG ITT	14	87,5 %
Dauer < NWG MW	52 Mon	6-122 Mon

Von den 20 verbliebenen Patienten sind vier (20 %) nach den geltenden Leitlinien (T4 <350–500 und (bei uns angesichts HCV) VL > 100 000 VÄq/ml) noch nicht therapiebedürftig, 14 Patienten werden behandelt, bei zweien gelingt das derzeit nicht. 87,5 % der Bedürftigen werden also therapiert (on treat/ OTT). Von den behandelten 14 Patienten (OTT) sind 14 (100 %) unter der Nachweisgrenze von 20 VÄq/ml. Nach ITT Maßstab sind es 87,5 %. Die Zeit unter der NWG beträgt im Mittel 52 Wochen (6–122 (!)). Nur bei einem Patienten wird die Therapie im Rahmen der Methadonsubstitution mit dem DOT (daily observed Therapy)-Verfahren unterstützt.

Lediglich sieben Patienten (50 %) erhalten ein reines once daily Regime. Immerhin 11 Patienten sind in der first line. Ein Patient ist regelmäßiger Heroingebraucher ohne Substitution. Dies ist ein bemerkenswert gutes Ergebnis. Dieses „real life“ Abbild hat zweifellos nur kleine Zahlen und ist kaum verallgemeinerbar. Es beschreibt lediglich, was (auch – und gerade (?) unter real life Bedingungen möglich ist. Zur Erklärung lässt sich nur spekulieren: Bielefeld ist eine Großstadt (300.000 EW) mit doch eher ländlicher, bodenständiger Prägung. Es existiert ein langjährig niederschwellig



PD Dr. Andrea Gingelmaier

nicht schwerwiegende geburtshilfliche Gründe dagegen sprechen.

In mehreren deutschen Schwerpunktzentren für HIV-positive Schwangere (Berlin, Düsseldorf, München) konnte daraufhin ein erheblicher Anstieg der vaginalen Geburten bis 2010 auf 31 % beobachtet werden [4]. Es gab in dieser Untersuchung im Gesamtkollektiv (n=293) keine HIV-Übertragung. Bei 20 % der vaginal intendierten Geburten war ein sekundärer Kaiserschnitt aus geburtshilflichen Gründen notwendig (Abb. 1). Diese Rate ist im Vergleich der sekundären Sectio-Rate in Deutschland von ca. 30 % eher niedrig anzusetzen.

Normalität ist die vaginale Geburt in Deutschland deshalb trotzdem noch nicht und sollte auch weiterhin zumindest in enger Kooperation mit einem HIV-erfahrenen geburtshilflichen Zentrum stattfinden. Durch die nicht mehr notwendige Gabe einer Zidovudininfusion unter der Geburt bei einer Viruslast <50 Kopien/ml entsprechend der gerade aktualisierten Leitlinien (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-002.html>) hat sich zumindest manche logistische Hürde entschärft und Kooperationen mit wohnortnahen geburtshilflichen Kliniken können dadurch leichter stattfinden.

HIV-positive Schwangere mit den o.g. Voraussetzungen wünschen sich, auch in Deutschland die Möglichkeit zu haben, eine vaginale Geburt als sichere Option für ihre Entbindung wählen zu können. Langfristiges Ziel ist ein flächendeckendes Angebot in

den geburtshilflichen Einrichtungen. Mit Hilfe entsprechender Aufklärung und Weiterbildung stehen die Chancen dafür gut.

LITERATUR

- 1 European Collaborative Study, Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005; 40:458 – 465.
- 2 Warszawski et al., Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort, AIDS 2008; 22:289 – 299
- 3 Buchholz B, Beichert M, Marcus U, Grubert T, Gingelmaier A, Haberl A, Schmied B, Brockmeyer NH German-Austrian recommendations for HIV-therapy in pregnancy and in HIV-exposed newborn, update 2008 Eur J Med Res 2009; 14(11):461-479
- 4 Kästner et al., HIV-positive Schwangere können vaginal gebären. Erfahrungen mit 115 vaginal intendierten Geburten seit 2007 in 3 deutschen Schwerpunktzentren. Abstract DÖAK 2011

KORRESPONDENZADRESSE

PD Dr. med. Andrea Gingelmaier
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Maistr. 11
80337 München
Andrea.gingelmaier@med.uni-muenchen.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 17. März 2012
14.00–15.45 Uhr

SEMINARBLOCK A

Update Schwangerschaft
Pädiatrie

Vorsitz: A. Gingelmaier, München,
I. Grosch-Wörner, Berlin



Dr. Ulrich Pfaff

orientiertes Drogenhilfesystem mit guter Vernetzung von Drogenberatung e.V., den kommunalen Behörden, den versorgenden Kliniken und niedergelassenen Ärzten sowie auch der AidsHilfe. Ca. 20 Ärzte und zwei Klinikambulanzen substituieren ca. 750 Klienten – zusammengeschlossen in einem Qualitätszirkel, der sich 6 x /Jahr trifft (Abgestimmte Vergaberegeln, Clearing-Stelle zur Einschleusung neuer Klienten, Tagesstrukturangebote etc.). Die behandelnde Infektionsambulanz betreibt auch eine Substitutionsambulanz. Es gibt eine langjährige Personalkonstanz.

Es ist bekannt, dass insbesondere für ältere Gebraucher illegaler Drogen die Beziehung zu Mitarbeitern des Hilfesystems besonders wichtig ist [2]. Über 80 % leben allein und haben darüber hinaus wenig bis keine Sozialkontakte, auf die sie bauen können. Die „Ambulanz“ stellt also einen wichtigen Bezugspunkt im Alltagsleben dar.

Insofern ist auch Wertschätzung neben medizinischer Professionalität für die Betroffenen wirklich wahrnehmbar. Dies dürfte sich auf Behandlungsmotivation und -erfolg entsprechend auswirken.

Man mag diskutieren, ob es auch das Ergebnis „professioneller Nähe“ eher denn häufig geforderter „professioneller Distanz“ ist.

Die schon andernorts häufig gef-

äußerte Forderung nach enger Vernetzung der verschiedenen Systeme bestätigt sich hier im Ergebnis eindrücklich.

Richtig messen kann man das Wirken der einzelnen Einflussfaktoren auf das komplexe System der Betreuung vermutlich nicht.

Natürlich kann dies Ergebnis auch rein zufällig zustande kommen ...

LITERATUR

- 1 Esser S. et al. (2011): Efficacy, Adherence and Tolerability of Once Daily Tenofovir DF containing antiretroviral Therapy in Former Injecting Drug Users with HIV-1 receiving Opiate Treatment, Europ.J. Med.Res., 16, 427–436
- 2 Vogt I (Hrsg) (2011): Auch Süchtige altern, Fachhochschulverlag, 145

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Ulrich Pfaff
Infektionsambulanz KH Mara
Maraweg 17-19
33617 Bielefeld
ulrich.pfaff@mara.de

PROGRAMMHINWEIS

Sonntag, 18. März 2012
10.30–11.00 Uhr

CORNER STONE LABS II
An allen Ecken und Enden

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Duale Therapie mit Lopinavir/r plus Raltegravir wirksam und gut verträglich

PROGRESS-Studie

HIV-Therapien können mittlerweile über Jahrzehnte hinweg fortgeführt werden. Duale Regime, die ohne Nukleosidanaloga auskommen, erhalten hierdurch künftig einen höheren Stellenwert, da sie NRTI-assoziierte Toxizitäten vermeiden und man diese Wirkstoffklasse im Hinblick auf eine langfristige Therapie-sequenzierung einsparen kann. Dass die Kombination von Lopinavir/r mit Raltegravir dabei eine wesentliche Rolle spielen könnte, zeigen die aktuellen Ergebnisse der Studie PROGRESS.

Heutiger Therapiestandard bei HIV-Infektionen ist die Tripeltherapie, bei der ein Proteaseinhibitor (PI), ein NNRTI oder ein Integraseinhibitor mit zwei NRTIs kombiniert wird. Der hierbei am häufigsten eingesetzte „nuke-backbone“ ist die Kombination aus Tenofovir (TDF) und Emtricitabin (FTC). Untersuchungen zufolge kann der Einsatz von TDF jedoch mit einer Abnahme der Knochendichte und renaler Toxizität assoziiert sein. [1,2] Als Alternative für Patienten, deren Behandlung durch solche Nebenwirkungen beeinträchtigt wird, werden daher seit längerem NRTI-freie, duale Regime erprobt. Hierzu bietet sich vor allem die Kombination des rasch wirksamen Integraseinhibitors Raltegravir (RAL) mit geboosteten PIs (bPIs) an, doch waren erste Studien zu Regimen aus RAL plus Atazanavir bzw. Darunavir (DRV) wenig ermutigend. [3,4] So wurde z. B. unter RAL plus DRV/r nach 48 Wochen eine hohe Rate an virologischem Versagen (VF: 26 %) beobachtet. Wie die Auswertung zeigte, war ein VF mit einer hohen Viruslast am Studienbeginn assoziiert, wobei bei 21 von 28 betroffenen Patienten ≥ 100.000 Kopien/ml vorlagen. [4]

Lopinavir/r plus RAL so effektiv wie Tripeltherapie

Im Gegensatz hierzu ergab die randomisierte Studie PROGRESS deutlich bessere Ergebnisse. In ihr wurde Lopinavir/r (LPV/r) plus RAL bei 206 therapie-naiven HIV-Patienten mit LPV/r plus TDF/FTC verglichen. Sowohl die mittlerweile als Manuskript veröffentlichten 48 Wochen-Daten [5] als auch die bereits auf Kongressen präsentierten 96-Wochen-Daten [6] belegten dabei eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit beider Regime. Bei Anwendung der strengen FDA-TLOVR-Kriterien wiesen nach 48 Wochen 83,2 % der Patienten unter der dualen Therapie eine Viruslast von < 40 RNA-Kopien/ml auf, gegenüber 84,8 % unter dem Standardregime ($p=0,85$). Auch nach 96 Wochen ergab sich zwischen den beiden Armen kein Unterschied im virologischen Ansprechen (66,3 % vs. 68,6 %, $p=0,767$), was auch für das immunologische Ansprechen galt (48 Wochen: +214,9 vs. +245,0 CD4-Zellen/ μ l, $p=0,237$; 96 Wochen: +281 bzw. +296,4 Zellen/ μ l, $p=0,598$).

Im virologischen Ansprechen bei Patienten mit einer VL ≥ 100.000 RNA-Kopien, das unter RAL plus DRV/r mit einer hohen Rate an virologischem Versagen assoziiert war, zeigten sich zwischen der dualen und der Tripeltherapie ebenfalls keine signifikanten Differenzen (66,7 % vs.

68,4%, $P<0,999$). Zwar war die Ansprechrate in beiden Armen geringer als bei den Patienten mit einer VL < 100.000 Kopien (86 % vs. 88,4%, $p=0,82$) [5], jedoch erlaubt die geringe Anzahl der Patienten mit hoher Ausgangsviruslast in dieser Studie keine Aussage über die Signifikanz. Hingegen zeigen die Ergebnisse einer Metaanalyse, in die Daten von fast 2.500 Patienten aus sieben Studien mit LPV/r plus 2 NRTI eingingen, dass im virologischen Ansprechen bei Patienten mit einer VL \geq oder < 100.000 Kopien keine wesentlichen Unterschiede bestehen. [7]

Quellen:

- 1 McComsey G.A. et al. CROI 2010, San Francisco; Abstract 106LB
- 2 Peyriere H. et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 35 (3): 269-273
- 3 Kozal M.J. et al. International Aids Conference 2010, Wien, Abstract THLB204
- 4 Taiwo B. et al. AIDS 2011; 25(17):2113-22
- 5 Reynes J. et al. HIV Clin Trials 2011; 12(5): 255-267
- 6 Soto-Malave R. et al. Congreso Panamericano De Infectologia 2011, Punta del Este, Abstract 406
- 7 van Wyk J. et al. IAC 2010, Wien; Abstract THPE0067

Praxisrelevante Fragen zur Dualtherapie

Können durch eine Dualtherapie Toxizitäten eingespart werden?

Da bei einer dualen Therapie keine NRTIs zum Einsatz kommen, kann man in erster Linie die mit diesen Substanzen verbundenen Nebenwirkungen verhindern. Bisherige Studien zeigen, dass es unter der dualen Therapie zu keinem bzw. einem geringeren Knochendichteverlust kommt [1,2]. Eine Lipoatrophie tritt unter nuke-freien Regimen signifikant seltener auf, ohne dass es dabei zu einer Zunahme an Lipohypertrophien kommt [3, 4, 5]. Inwiefern durch Verzicht auf NRTIs die Rate an Diarrhoe gesenkt werden kann – wie dies in der PROGRESS-Studie tendenziell gezeigt wurde [6] – muss in weiteren Studien untersucht werden.

Sind neue Nebenwirkungen unter der Dualtherapie zu erwarten?

Bisher wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet. Unter der Kombination von ungeboostetem ATV und RAL kam es vermehrt zu schwerwiegenden Hyperbilirubinämien [7]. Gleiches gilt für die Kombination ATV/r + MVC [8]. Unter der Kombination LPV/r + RAL kam es im nuke-freien Arm der PROGRESS-Studie häufiger zu einem Anstieg der CPK. Zudem zeigte sich ein stärkerer Anstieg der Triglyceride und des Gesamtcholesterins, aber auch des HDLs. Veränderungen in der HDL:LDL Ratio traten weder im nuke-freien noch im nuke-haltigen Arm auf [6].

Ist die Wirksamkeit eines dualen Regimes genauso hoch wie die eines Tripelregimes?

Bisher haben die folgenden Vergleichsstudien mit dualer Anchor-Drug-Kombination versus einem Dreifachregime bei therapie-naiven Patienten eine vergleichbar gute virologische und immunologische Wirksamkeit gezeigt:

- Kombination Lopinavir + Substanz X:
 - PROGRESS Studie: LPV/r + RAL versus LPV/r + TDF/FTC [6]
 - CCTG589 Studie: LPV/r + RAL versus ATRIPLA [9]
 - ACTG5142 Studie: LPV/r + EFV versus LPV/r + NRTIs versus EFV + NRTIs [10]
 - VEMAN Studiengruppe: LPV/r + MVC versus LPV/r + TDF/FTC [11]

Die Kombination ATV + RAL in der SPARTAN Studie wies zwar eine ähnlich gute Wirksamkeit wie die Tripletherapie auf, wurde jedoch wegen vermehrter Hyperbilirubinämien und der Häufung an Integrase-Resistenzen nach 24 Wochen abgebrochen. [7] Die auf nur 24 Wochen angelegte RADAR-Studie zeigte mit der Kombination DRV/r + RAL ein ähnlich gutes Ansprechen wie in der Tripletherapie. Demnach ist Lopinavir/r der bis dato am besten untersuchte und vielversprechendste PI in der Dualtherapie. [12]

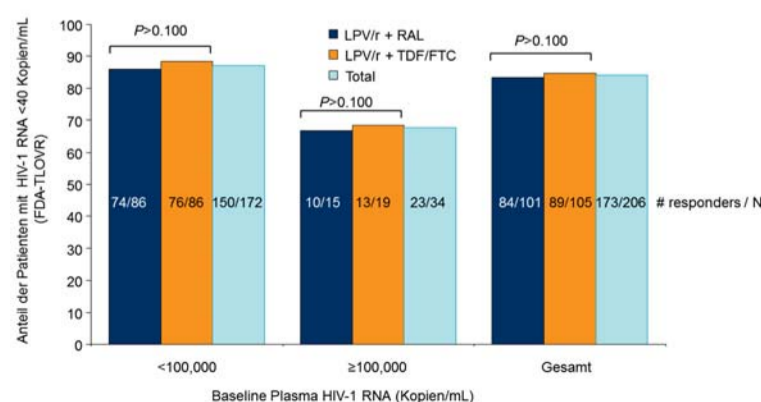


Abb. 1: Anteil der Patienten mit Plasma HIV-1 RNA < 40 Kopien/ml nach 48 Wochen, FDA-TLOVR Analyse stratifiziert nach Ausgangsviruslast.

Sind Wirksamkeitseinschränkungen bei Patienten mit hoher Viruslast zu erwarten?

Aus der einarmigen ACTG5262 Studie ergaben sich deutliche Hinweise auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von DRV/r + RAL bei Patienten mit einer Viruslast von > 100.000 Kopien/ml zur Baseline [13]. In der PROGRESS-Studie fanden sich keine entsprechenden Hinweise; es konnte gezeigt werden, dass die Dualtherapie mit LPV/r + RAL bei Patienten mit > 100.000 genauso wirksam ist wie die Tripeltherapie [6]. Weitere Informationen hierzu werden sich aus aktuell laufenden Studien ergeben.

Wie häufig sind unter einem dualen Regime Resistenzen zu erwarten?

Raltegravir ist eine Substanz mit einer niedrigen Resistenzbarriere. Problematisch erwies sich dies bei der Kombination mit ungeboostetem ATV (8 % der Patienten entwickelten nach 24 Wochen RAL-Resistenzen [7]). Auch in der Kombination mit DRV/r wurden vergleichsweise häufig RAL-Resistenzen beobachtet (4,5 % der Patienten entwickelten nach 48 Wochen RAL-Resistenzen [13]), während es in der PROGRESS-Studie deutlich seltener zu Resistenzmutationen in der Integrase kam (1 % der Patienten entwickelten nach 48 Wochen RAL-Resistenzen [6]). Bei Pilotstudien mit der Kombination bPI + MVC wurden bislang keine Resistenzen beobachtet [8,11].

Gibt es Interaktionen, die bei der Wahl der Dualpartner zu berücksichtigen sind?

Pharmakokinetische Interaktionen zwischen zwei Anchor-Drugs, die eine Dosisanpassung erfordern, sind häufig. Bekannt sind die Interaktionen zwischen LPV/r + NNRTIs und bPIs + MVC. Mehrere PK-Studien zeigen auch für die Kombination DRV/r + RAL ein deutliches Absinken der DRV-Spiegel, sowohl intra- als auch extrazellulär [14-17]. Hinweise auf Wechselwirkungen zwischen LPV/r + RAL wurden bis dato nicht gefunden.

In welchen Therapiestadien erscheint der Einsatz einer Dualtherapie sinnvoll?

Bislang wurden duale Therapiekonzepte überwiegend bei therapie-naiven Patienten untersucht, aktuell laufen jedoch mehrere große Studien zum Einsatz einer dualen Therapie bei vortherapierten Patienten. So wird zum Beispiel die Kombination LPV/r + RAL in drei großen Studien bei mehr als 2300 Patienten mit NNRTI-Versagen in der Vorgeschichte untersucht [18-20].

Quellen:

- 1 R. Quagish et al., "Bone Mineral Density (BMD) Analysis in Antiretroviral (ART)-Naïve Subjects Taking Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Combined with Raltegravir (RAL) or Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) for 96 weeks in the PROGRESS Study"; 13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-Morbidities in HIV, Rome 2011.

- 2 M. van Vonderen et al., "Changes in Bone Biomarkers in ARV-naïve HIV+ Men Randomized to NVP/LPV/r or AZT/3TC/LPV/r Help Explain Limited Loss of Bone Mineral Density over the First 12 Months after ART Initiation"; Poster #833, CROI 2011.
- 3 J. van Wyk et al., "Body Fat Distribution Changes after 96 Weeks Therapy with Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) Plus Raltegravir (RAL) Compared with LPV/r Plus Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) in Antiretroviral (ARV)-naïve, HIV-1-Infected Subjects from the PROGRESS Study"; PS10/7, 13th European AIDS Conference, Belgrad 2011.
- 4 R. Haubrich et al., "Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, non-nucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment."; AIDS 2009, 23(9):1109-1128.
- 5 D. W. Cameron et al., "A 96 Week comparison of Lopinavir-Ritonavir combination therapy followed by Lopinavir-Ritonavir monotherapy versus Efavirenz combination therapy"; JID 2008:198.
- 6 J. Reynes et al., "Examination of noninferiority, safety, and tolerability of Lopinavir/ritonavir and Raltegravir compared with Lopinavir/ritonavir and Tenofovir/Emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: The PROGRESS Study, 48-Week Results"; HIV Clin Trials 2011; 12(5):255-267.
- 7 M. J. Kozal et al., "The SPARTAN Study: A Pilot Study to Assess the Safety and Efficacy of an Investigational NRTI- and RTV-Sparing Regimen of Atazanavir (ATV) Experimental Dose of 300mg BID plus Raltegravir (RAL) 400mg BID (ATV+RAL) in Treatment-Naïve HIV-Infected Subjects."; THLB204, IAC 2010.
- 8 S. Portsmouth et al., "48-week results of a dual-therapy regimen of once-daily maraviroc (MVC) 150 mg in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) + ATV/r in treatment-naïve (TN) patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078)."; Abstract TUAB0103, IAS 2011.
- 9 V. Bowman et al., "48 week results of a pilot randomized study of an nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)-sparing regimen of raltegravir (RAL) + lopinavir/ritonavir (LPV/r) versus efavirenz/tenofovir disoproxil fumarate /emtricitabine (EFV/TDF/FTC) in antiretroviral naïve subjects." CDB336, IAS 2011.
- 10 S. A. Riddler et al., "Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection."; N Engl J Med. 2004; 350:1850-1861.
- 11 S. Nozza et al., "Maraviroc 150 mg QD plus Lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-week results."; CDB325, IAS 2011.
- 12 R. Bedimo et al., "RADAR Study: Raltegravir + Darunavir/Ritonavir has similar safety and antiviral efficacy as Tenofovir/Emtricitabine + Darunavir/Ritonavir in ARV-naïve patients."; MOPE214, IAS 2011.
- 13 B. Taiwo et al., "Efficacy of a Nucleoside-sparing Regimen of Darunavir/Ritonavir Plus Raltegravir in Treatment-Naïve HIV-1-infected Patients (ACTG A5262)."; AIDS 2011, 25.
- 14 M. Fabbiani M et al., "Darunavir/ritonavir and raltegravir coadministered in routine clinical practice: potential role for an unexpected drug interaction." Pharmacol Res 2011;63:249-53.
- 15 L. Garvey L et al., "The effects of a nucleoside-sparing antiretroviral regimen on the pharmacokinetics of ritonavir-boosted darunavir in HIV type-1-infected patients." Antivir Ther 2010;15(2):213-8.
- 16 A. Jackson et al., "Plasma and intracellular pharmacokinetics of Darunavir/Ritonavir once daily and Raltegravir once and twice daily in HIV-Infected Individuals"; JAIDS 2011;58:450-457.
- 17 D. Cattaneo et al., "Co-administration of raltegravir reduces daily darunavir exposure in HIV-1 infected patients."; Pharmacol Research 2011.
- 18 ACTG Studie: "Study of Options for Second-Line Effective Combination Therapy (SELECT)"; NCT01352715.
- 19 "A Trial of 2 Options for Second Line Combination Antiretroviral Therapy Following Virological Failure of a Standard Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)+2N(t)RTI First Line Regimen (SECOND-LINE)"; NCT00931463.
- 20 "Europe-Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy (EARNEST)"; NCT00988039.

Nicht-AIDS-definierende Malignome

Marcus Hentrich, München



Priv.-Doz. Dr.
Marcus Hentrich

Während die AIDS-assoziierte Mortalität in den letzten 20 Jahren kontinuierlich zurückgegangen ist, zählen Nicht-AIDS-definierende Malignome (NADM) mittlerweile zu den häufigsten Todesursachen von Patienten mit HIV-Infektion. In einer Untersuchung aus Frankreich nahm beispielsweise der Anteil von NADM-bedingten Todesfällen von 11 % im Jahr 2000 auf 16 % in 2005 zu [9]. Circa 10 % aller HIV-Patienten entwickeln eine maligne Erkrankung, von denen ca. 70 % NADM entsprechen [4,3]. Dies liegt zum einen am nunmehr höheren Alter der Patienten, zum anderen an der erhöhten Inzidenz einiger Malignome im Rahmen einer HIV-Infektion.

Zu den häufigsten NADM zählen das Analkarzinom, das Hodgkin-Lymphom (HL), Hepatozelluläre Karzinome (HCC) und – mit Ausnahme des malignen Melanoms – Malignome der Haut. Das Risiko ist zudem für zahlreiche andere Malignome erhöht wie z. B. Peniskarzinom (standardisiertes Inzidenzverhältnis, SIR 3.9–8.0), Bronchialkarzinome (SIR 1.4–4.5), HNO-Karzinome (SIR 1.1–2.9) oder Vulva/Vaginal-Karzinome (SIR 4.4–6.8) [6,16]. Insgesamt wird von einem im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung circa 2–3-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines NADM ausgegangen. Eine Analyse aus London zeigte, dass auch in den Jahren 2002–2007 die Inzidenz von NADM insgesamt sowie von Hodgkin-Lymphomen und Analkarzinomen weiter zugenommen hat, während sie bei Bronchial-, HNO- und Leberzellkarzinomen rückläufig war [14].

Einige NADM weisen eine Virusassoziation auf. So besteht beim Analkarzinom und Kopf-Hals-Tumoren eine Assoziation mit HPV, beim HL mit EBV, und beim HCC mit HBV/HCV. Allerdings ist die pathogenetische Bedeutung von EBV bzw. HPV beim HL bzw. bei Kopf-Hals-Tumoren noch nicht im Detail geklärt. Die kumulative Inzidenz einer Leberzirrhose als wichtigem Risikofaktor für ein HCC ist bei HIV-HCV-koinfizierten Patienten höher als bei Patienten mit alleiniger HCV-Infektion [12,1].

Für die Entstehung von NADM sind neben viralen Kofaktoren auch externe Risikofaktoren wie Rauchen und – in geringerem Maße – übermäßiger Alkoholkonsum relevant.

Die Bedeutung der Immunsuppression bei der Entstehung von NADM wird dadurch unterstrichen, dass das Risiko für ein NADM mit abnehmender CD4-Zahl zunimmt [5,15].

Therapie

Die Behandlung von NADM sollte sich nach den bei HIV-negativen Patienten etablierten Standards richten. Insbesondere bei kurativer Therapieintention ist eine konsequente Verabreichung der Chemotherapie wichtig. In einer britischen Fall-Kontrollstudie mit Hoden- bzw. Keimzelltumor-Patienten zeigte sich kein Unterschied im erkrankungsfreien Überleben zwischen Patienten mit oder ohne HIV-Infektion [13]. Im Falle eines Keimzelltumor-Rezidivs sollte wie bei HIV-negativen Patienten die Indikation für eine Hochdosischemotherapie geprüft werden [7]. Für Patienten mit Analkarzinom ist die kombinierte Radiochemotherapie Therapie der Wahl. In einer US-Amerikanischen Registerstudie zeigte sich in Bezug auf den HIV-Status kein signifikanter Unterschied mehr im Überleben von Patienten mit Analkarzinom [2]. Da jedoch die Lokalrezidivrate bei HIV-Patienten höher zu sein scheint [10], sollte trotz der mitunter sehr belastenden anokutanen Toxizität auf eine konsequente Durchführung der Strahlentherapie geachtet werden.

Auch die Prognose von Patienten mit HIV-assoziiertem Hodgkin Lymphom hat sich in den letzten 15 Jahren deutlich gebessert. Die in Deutschland aktive prospektive multizentrische Therapieoptimierungsstudie hat gezeigt, dass ein Stadien- und Risiko-adaptiertes Vorgehen zu

guten Ergebnissen führt [8]. Patienten mit frühen Stadien erhalten zwei Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy involved field Bestrahlung. Patienten mit intermediärem Stadium vier Zyklen ABVD, und Stadien mit fortgeschrittenen Patienten sechs bis acht Zyklen BEACOPP basis. Auf Grundlage einer Analyse von 108 eingeschlossenen Patienten beträgt das 2-Jahres-Überleben von Patienten mit frühen Stadien 96 %, intermediären Stadien 100 % und fortgeschrittenen Lymphom-Stadien 87 %. Sehr ungünstig ist die Prognose von HIV-Patienten mit Bronchialkarzinom, da die Diagnose in den meisten Fällen erst in fortgeschrittenen Stadien gestellt wird. Trotz palliativer Chemotherapie beträgt das Überleben retrospektiven Serien zufolge lediglich vier bis sechs Monate [11]. Patienten sollten immer wieder motiviert werden das Rauchen zu beenden.

LITERATUR

- Bräu N, Fox RK, Xiao P et al. (2007): Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A U.S.–Canadian multicenter study. *J Hepatol* 47, 527–537
- Chiao EY, Giordano TP, Richardson P (2008): Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 26, 474–479
- Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V et al. (2009): Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS* 23,41–50
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA (2001): Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 285, 1736–1745
- Guiguet M, Boué F, Cadranel J et al. (2009): Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncology* 10, 1152–1159

- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO et al. (2007): Incidence of cancer in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 370, 59–67
- Hentrich M, Schiel X, Niedermaier A et al. (2009): Successful salvage high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in HIV-related germ cell tumor. *Ann Oncol* 20, 1900–1901
- Hentrich M, Berger M, Hoffmann C et al. (2011): HIV-associated Hodgkin's lymphoma (HIV-HL): results of a prospective multicenter trial. *Haematologica* 96(S2), 0519 (abstr.)
- Lewden C, May T, Rosenthal E et al. (2008): Changes in Causes of Death Among Adults Infected by HIV Between 2000 and 2005: The "Mortalite' 2000 and 2005" Surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AIDS* 48, 590–598
- Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S et al. (2008): HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 26, 2550–2557
- Pakkala S, Chen Z, Rimland D (2012): Human immunodeficiency virus-associated lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 118, 164–172
- Posthouwer D, Makris M, Yee TT et al. (2007): Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C: an international, multicenter cohort study. *Blood* 109, 3667–3671
- Powles T, Bower M, Sharnash J et al. (2004): Outcome of patients with HIV-related germ cell tumours: a case-control study. *Br J Cancer* 90, 1526–1530
- Powles T, Robinson D, Stebbing J et al. (2009): Highly Active Antiretroviral Therapy and the Incidence of Non-AIDS-Defining Cancers in People With HIV Infection. *J Clin Oncol* 27, 884–890
- Prosperi M, Cozzi-Lepri A, Castagna A et al. (2010): Incidence of Malignancies in HIV-Infected Patients and Prognostic Role of Current CD4 Cell Count: Evidence from a Large Italian Cohort Study. *Clin Infect Dis* 50, 1316–1321
- Silverberg MJ, Chao C, Leyden CA et al. (2011): HIV Infection, Immunodeficiency, Viral Replication, and the Risk of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20, 2551–2559

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Marcus Hentrich
Klinikum Harlaching - Städtisches
Klinikum München GmbH
Klinik für Hämatologie, Onkologie und
Palliativmedizin
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München
marcus.hentrich@klinikum-muenchen.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 17. März 2012
16.15–18.00 Uhr

SEMINARBLOCK B

Malignome
Vorsitz: M. Hensel, Mannheim
F.A. Mosthaf, Karlsruhe

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Elke Klug

ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

MEDIA BERATUNG

Miryam Preußner
Tel.: 06201 / 606-127
miryam.preusser@wiley.com

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. Mwst.
Abonnement: € 238,- zzgl. Mwst.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik
„Aktuelles aus der Industrie“ gehören
nicht zum wissenschaftlichen Pro-
gramm der Veranstaltung. Für ihren
Inhalt sind die jeweiligen Autoren,
Institutionen oder Unternehmen
verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und
Applikationen sind im Beipackzettel
auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.
Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 9/36. Jahrgang
Berlin, im Februar 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

WILEY-BLACKWELL

KALENDER HIV

10.05. – 13.05.2012

**The 2nd World Congress on Controversies
in the Management of Viral Hepatitis
(C-Hep)**

Barcelona, Spanien
http://comtecmed.com

19.05. – 22.05.2012

New Perspectives on Immunity to Infection
Heidelberg, Deutschland
http://embo-emb1-symposia.org

03.06. – 05.06.2012

**The 7th International Conference on
HIV Treatment and Prevention Adherence**
Miami, USA
http://www.iapac.org

14.06. – 16.06.2012

**Jubiläumskongress 2012:
110 Jahre Deutsche STI-Gesellschaft**
Berlin
http://www.sti-kongress2012.de

20.06. – 23.06.2012

**Federation of Clinical Immunology
Societies 2012 – Annual Meeting**
Vancouver, Kanada
http://www.focisnet.org

05.07. – 07.07.2012

**13. Interdisziplinärer Kongress für
Suchtmedizin**
München

http://www.m-i-c.de/13-interdisziplinärer-
kongress-fur-suchtmedizin/

14.09. – 15.09.2012

**Workshop der Deutschen Arbeits-
gemeinschaft niedergelassener Ärzte in
der Behandlung HIV-Infizierter dagnä**
Köln
http://www.dagnae.de

03.10. – 06.10.2012

**European Society for Immunodeficiency
15th Biennial Meeting - ESID 2012**
Florenz, Italien
http://www2.kenes.com/esid2012/pages/
home.aspx

15.10. – 17.10.2012

**13th World Congress IUSTI International
Union for Sexually Transmitted Infections**
Melbourne, Australien
http://www.iusti2012.com

11.11. – 15.11.2012

**ASTMH 61st Annual Meeting of the American
Society of Tropical Medicine & Hygiene**
Atlanta, USA
http://www.astmh.org

29.11. – 02.12.2012

**15th Congress of the European Society
for Sexual Medicine**
Amsterdam, Niederlande
http://www.essm.org