

MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 13-2011

9. bis 10. 9. 2011 in Köln

**21. Workshop der Deutschen Arbeits-
gemeinschaft niedergelassener Ärzte
in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)**

LET'S TALK ABOUT MONEY

Wie viel kostet HIV?

Ergebnisse der K3A-Studie

Neues vom 6. IAS-Kongress



Herausgeber und Verlag:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rotherstraße 21

10245 Berlin

Telefon 030 / 47 03 14-32

Telefax 030 / 47 03 14-44

medreview@wiley.com

www.blackwell.de

Chefredaktion:

Alexandra Pearl

Redaktion und Berichte:

Elke Klug

Anzeigenleitung:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rita Mattutat

Tel.: 030 / 47 03 14-30

Fax: 030 / 47 03 14-44

rita.mattutat@wiley.com

**Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,
Sonderdrucke und Sonderausgaben:**

Kerstin Kaminsky

Bornfelsgasse 13

65589 Hadamar

Tel.: 06433 / 94 90 935

Fax: 06433 / 94 90 936

kerstin.kaminsky@t-online.de

Produktion:

Schröders Agentur, Berlin

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm. Für ihren Inhalt sind allein die jeweiligen Autoren bzw. Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 12/2011

Nr. 13, 12. Jahrgang, Oktober 2011

ISSN 1615-777X (Printversion)

ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. Mwst.

Abonnement: € 140,- zzgl. Mwst.



IW – Informationsgemeinschaft
zur Feststellung der Verbreitung
von Werbeträgern e.V.
2/2011

www.medreviews.de

INHALT

DAGNÄ 2011 – 21. Workshop
Ältere Patienten, neue Therapietrends – Was kostet HIV heute?
Interview mit dem Tagungsleiter Dr. Knud Schewe..... 2

Neues vom 6. Kongress der Internationalen AIDS Gesellschaft (IAS)
HIV-Behandlung ist Prävention
Knud Schewe..... 3

Einfach 2-fach
Neues aus der dualen Welt
Interview mit Markus Bickel 6

„Let's talk about Money“
K3A Studie – Krankheitskosten der HIV-Infektion
Sarah Mostardt 7

Klinische Herausforderung
HIV-Therapie und Niereninsuffizienz
Ansgar Rieke 9

Hepatitis: neue Marker für schnelle Merker
IL28B- und ITPA-Polymorphismus
Stefan Christensen, Martin Däumer 13

Altern HIV-Patienten anders?
DAGNÄ Projekt 50/2010 – Die ältere Patientin/Der ältere Patient
Birgit Mück..... 15

HIV-positive Jugendliche und junge Erwachsene zwischen Pädiatrie und
Erwachsenenmedizin
„Jung, unsterblich ... positiv“
Christoph Königs, Annette E. Haberl..... 18

Der spannende Fall:
Mehrfach transplantiert
Nazifa Qurishi 22

Akzeptanz stärken, Diskriminierung verhindern
„late presenter“ – Spät diagnose HIV/AIDS
Thomas Buhk 25

Entwicklung des „Late Presenter“-Anteils im Zusammenhang mit
Veränderungen der HIV-Inzidenz und Testbereitschaft
Späte Diagnose von HIV in Deutschland
Ulrich Marcus 28

SONDERBERICHTE

Personalisierte HIV-Behandlung
Mehr Sicherheit durch valide Tests 19

HIV-positiv, 50+, männlich, Raucher – schlechte Prognose?
Die neue Herausforderung: Risikoadaptiert behandeln 21

Die Vorteile der neuen Retardformulierung von Nevirapin
Einmal täglich für eine erfolgreiche Langzeittherapie 23

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

5-Jahres-Ergebnisse
Initiale Therapie mit Raltegravir langanhaltend wirksam und verträglich..... 31

Abbott unterstreicht sein langfristiges Engagement in der HIV-Versorgung
Entwicklung neuer Formulierungen 31

DAGNÄ 2011 – 21. Workshop

Ältere Patienten, neue Therapietrends – Was kostet HIV heute?

Die wichtigste DAGNÄ-Fortbildungsveranstaltung für Ärzte und kooperierende Berufsgruppen zu HIV/AIDS-Fachthemen fand in diesem Jahr am 9. und 10. September zum zweiten Mal im Kölner Hotel Radisson Blu statt. Knapp 300 Teilnehmer kamen, um sich über aktuelle Erkenntnisse und Trends zur HIV-Therapie zu informieren, Kollegen zu treffen und neue Erfahrungen auszutauschen. Angesichts des Anfang dieses Jahres in Kraft getretenen Arzneimittel Neuordnungsgesetzes (AMNOG) wurden unter dem Motto „Let's talk about Money“ die neuen Möglichkeiten moderner HIV-Therapie vor allem im Hinblick auf die aktuellen gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen diskutiert.

Dr. Knud Schewe, Hamburg, Tagungsleiter und Sprecher des Vorstandes, resümierte im Gespräch mit MedReview den 21. DAGNÄ Workshop.

» Der DAGNÄ Workshop ist ein kleiner, sehr intensiver Kongress. Was unterscheidet diesen Workshop von anderen medizinischen Fachkongressen?

Im Gegensatz zu anderen Fachkongressen steht das interaktive Moment und der praktische Fortbildungscharakter im Vordergrund. Es geht weniger darum einzelne Forschungsergebnisse zu präsentieren, als den HIV behandelnden Ärzten praxisrelevante Studien, die auf internationalen Kongressen zu HIV und AIDS präsentiert wurden, zeitnah vorzustellen. Die meisten Ärzte, die HIV-Patienten in Deutschland behandeln, sind in eigener Praxis niedergelassen und



Dr. med. Knud Schewe

können nicht auf die vielen Kongresse fahren, die es zu diesem Thema gibt. Der rasche Fortschritt im Bereich der HIV-Medizin kann auf dem DAGNÄ Workshop in die Breite vermittelt werden.

» Auf medizinischen Kongressen hört man von den Ärzten oft, „wir kümmern uns um die Qualität der Patientenversorgung und die Wissenschaft, für das Geld ist die Verwaltung zuständig.“ Sie stellen Ihren Workshop unter das Motto „Let's talk about Money“.

Warum müssen Sie über Geld reden und mit welchem Ziel tun Sie das in diesem Teilnehmerkreis?

Wir haben in Deutschland nur begrenzte Ressourcen im Gesundheitswesen, und die vorherrschende Budgetierung führt zu massiven Verteilungskämpfen im System. Daher müssen wir auch über Geld reden. Aufgrund der Medikamentenpreise gehört die HIV-Infektion zu den „teuren Erkrankungen“.

Aber es ist auch eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der so gut wie jeder Behandelte auch von der Therapie profitiert – was in anderen Indikationsgebieten (z. B. lipidsenkende Therapie) nicht der Fall ist. Aus diesem Grunde hat die DAGNÄ Mitte des letzten Jahrzehnts die Krankheitskostenstudie K3A initiiert, welche die Höhe und Verteilung der Kosten, die durch die HIV-Infektion entstehen, analysiert. Die Ergebnisse dieser Studie werden in diesem Heft von Sarah Mostardt zusammen gefasst (S. 7).

» Was kann man und wer kann etwas aus der K3A-Studie lernen?

Die wichtigste Botschaft dieser Studie ist, dass knapp 90 % der direkten Kosten der HIV-Infektion durch die Medikamente verursacht werden, während der Kostenanteil für die ärztliche Tätigkeit mit 1 % geradezu vernachlässigbar gering erscheint. Dies ist in Verhandlungen mit den Kostenträgern ein wichtiges Argument, wenn es um ärztliche Honorare geht. Eine weitere Botschaft der Studie ist, dass die Kosten für Hospitalisierungen im Vergleich zu älteren Untersuchungen rückläufig sind, was auf einen besseren Gesundheitszustand der HIV-Infizierten schließen lässt und die Qualität der Behandlung unterstreicht. Weiter konnte gezeigt werden, dass bestimmte Patientengruppen mehr Ressourcen verbrauchen als andere (z. B. Drogengebraucher) und dass Folgeregime mehr kosten als Primärtherapien, was die Bedeutung der optimalen Auswahl und Potenz der Primärtherapie unterstreicht.

» Inwiefern tangiert HIV-Behandler und Patienten das immer häufiger kommunizierte Thema Priorisierung im Gesundheitswesen?

Wie schon vorhin gesagt, sind die finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem begrenzt. Gleichzeitig haben wir ein unbegrenztes Leistungsversprechen seitens der Politik. Dass dies nicht funktionieren kann, ist offensichtlich. Folge ist derzeit eine intransparente, versteckte Rationierung von Leistungen und Einsparungen auf dem Rücken der Patienten und der im Gesundheitssystem beschäftigten Menschen. Es muss einen offenen gesellschaftlichen Diskurs geben, wie viel die Gesellschaft bereit ist, für Gesundheit auszugeben und wie diese Mittel zu verteilen sind. Wir Ärzte spielen hier aufgrund unserer Schlüsselposition eine wichtige Rolle und müssen diesen Prozess vorantreiben

» Was waren für Sie beim diesjährigen Workshop die wissenschaftlichen Highlights? Gibt es Bereiche in der HIV-Therapie, bei denen man jetzt sagen muss „es geht nicht mehr so weiter wie bisher“?

Neben den K3A-Daten war ein Schwerpunkt die Therapie der Virushepatitis C mit den neuen HCV-Proteaseinhibitoren. Die HCV-Infektion hat bei HIV-Infizierten einen aggressiveren Verlauf und sollte in jedem Fall behandelt werden. Auch wenn es hier noch nicht viele Informationen zur Behandlung von HIV/HCV-Koinfizierten gibt, so sind die Daten aus Studien mit HCV-Monoinfizierten sehr vielversprechend. Mit diesen neuen Kombinationstherapien lassen sich Heilungsraten bis 80 % erzielen. Allerdings kommen ganz neue Herausforderungen auf die behandelnden Ärzte zu: Es gibt komplexe Einnahmeverfahren (3 x täglich bei minimaler zeitlicher Karenz) mit Nahrungsmittelrestriktion und nicht unerhebliche Nebenwirkungen (Anämie, Hautausschläge). Komplexe Therapie-Algorithmen mit der Möglichkeit der Therapieverkürzung, das Risiko der Resistenzentwicklung und noch komplexere, vielfältige Interaktionen werden dazu führen, dass die neuen Therapien nur noch von wenigen Spezialisten angewendet werden.

» Über welche Aktivitäten aus dem vergangenen Jahr, die der Erreichung der Vereinsziele und der Mitgestaltung der Rahmenbedingungen für die Behandler dienen, konnte der Vorstand auf dem diesjährigen Workshop den Mitgliedern berichten?

Im letzten Jahr wurden von der DAGNÄ fünf zweitägige Fortbildungsveranstaltungen für Fachangestellte von HIV-Schwerpunktpraxen organisiert. Diese von der Firma Gilead unterstützten Veranstaltungen erfreuten sich größter Beliebtheit und werden fortgesetzt, wobei derzeit von der Kerngruppe Folgemodule entwickelt werden. Die KBV hat in diesem Jahr ihr Qualitätsmanagementsystem QEP® vollkommen über-

arbeitet und die Kerngruppe Qualitätsmanagement arbeitet an einer Anpassung des DAGNÄ HIV-QM Lotsen. Der Vorstand tritt derzeit aktiv an KBV und politische Entscheidungsträger heran, um die besondere medizinische Versorgungsstruktur HIV-Infizierter in Deutschland hervorzuheben und Fehlentwicklungen bei der Erstellung des Versorgungsstrukturgesetzes gegenzusteuern.

Auch an dieser Stelle möchte ich mich bei allen Referenten und Teilnehmern für Ihr Engagement und die lebhaftige Diskussion in allen Veranstaltungen des Workshops bedanken. Der nächste Workshop wird am 14. und 15. 9. 2012 am gleichen Ort stattfinden. Wir freuen uns auf ein Wiedersehen.

Vielen Dank, Herr Dr. Schewe für dieses Gespräch.

Neues vom 6. Kongress der Internationalen AIDS Gesellschaft (IAS)

HIV-Behandlung ist Prävention

Carl Knud Schewe, Hamburg

Mit über 7.000 Teilnehmern fand vom 17. bis zum 20. Juli 2011 der sechste IAS Kongress in Rom statt. Dieser Kongress, der von der IAS alle zwei Jahre im Wechsel mit der Welt AIDS Konferenz ausgerichtet wird, ist zwar nicht ganz so groß wie die Welt AIDS Konferenz, es wurden aber wieder wissenschaftliche Studien von herausragender Bedeutung präsentiert. Das diesjährige Highlight kann unter dem Motto: „Behandlung ist Prävention“ zusammengefasst werden.

Die HIV Prevention Trials Network Studie HPTN 052

Schon aus epidemiologischen Studien sowie aus Studien zur perinatalen Transmissionsprophylaxe wissen wir, dass eine niedrige Virusbelastung des infizierten Partners/der Mutter mit einem geringeren HIV-Übertragungsrisiko verbunden ist. Nun belegt erstmals die HIV Prevention Trials Network Studie HPTN 052 eindrucksvoll, dass dies auch für heterosexuellen Sex in festen Partnerschaften gilt. An dieser Studie nahmen 1763 serodiskordante Paare zumeist aus Entwicklungsländern teil, bei denen der infizierte Partner, egal ob Mann oder Frau, über 350 Helferzellen pro Mikroliter haben musste und somit entsprechend der Leitlinien noch keine Indikation zur Therapie bestand. Nach einer eingehenden Beratung zur Vermeidung der HIV-Übertragung und Kondombenutzung wurden die Paare randomisiert, entweder zu einem sofortigen Therapiebeginn des infizierten Partners oder zur Verlaufsbeobachtung und Therapiebeginn entsprechend der Leitlinien, wenn die CD4-Zellen auf einen Wert unter 250 pro Mikroliter abgefallen waren.

Nach einer geplanten Zwischenanalyse des Data Safety and Monitoring Boards (DSMB) im April 2011 wurde die Studie abgebrochen, weil im Beobachtungsarm signifikant mehr HIV-Übertragungen stattgefunden haben als

im Behandlungsarm (35 versus 4, $p < 0,0001$). Nach genetischer Analyse der Transmissionspaare stellte sich heraus, dass ein gutes Viertel der Infektionen außerhalb der Partnerschaft erworben wurde und nur eine Infektion im Behandlungsarm wirklich vom behandelten Partner stammte. Diese Übertragung fand jedoch zu einem Zeitpunkt statt, als der behandelte Partner noch keine Viruslast unter der Nachweisgrenze hatte. Eine antiretrovirale Behandlung des infizierten Partners senkt somit das Risiko einer

HIV-Übertragung um 96 %. Zudem führte die frühe Therapie im Behandlungsarm bei insgesamt guter Verträglichkeit zu einer signifikanten Reduktion HIV-assoziiierter Ereignisse und einer besseren Immunrestitution.

Diese Ergebnisse haben wichtige Implikationen für die individuelle Patientenberatung und die Gesundheitspolitik. Die Schlussfolgerung, dass nun bei nicht nachweisbarer Viruslast des infizierten Partners auf Kondome verzichtet werden kann, ist sicher nicht statthaft. Allerdings können wir serodiskordante Paare dahingehend beruhigen, dass das sogenannte „Restrisiko“ durch eine Therapie deutlich gemindert wird. Auch erlaubt die Studie keine Rückschlüsse auf die Effektivität der HIV-Therapie auf die Reduktion des Übertragungsrisikos bei homo-



Abb. 1: Der diesjährige IAS fand im Juli in Rom statt (Piazza del Campidoglio).

sexuellen Paaren. Entsprechende Studien sind aber bereits unterwegs. Diese Studie zeigt eindrucksvoll, dass eine weitere Verbreitung der antiretroviralen Therapie die Ausbreitung der HIV-Epidemie sicher bremsen kann. Es liegt nun an der Politik, die entsprechenden Rahmenbedingungen zu schaffen und die finanziellen Mittel bereitzustellen. Es sei daran erinnert, dass zur Zeit viele Millionen Menschen keinen Zugang zu irgendwelcher Prävention oder gar Therapie haben, obwohl diese schon längst erforderlich wäre.

Konzept der PREP eindrucksvoll belegt

Zwei weitere bedeutsame Studien zur Präexposition prophylaxe (PREP) wurden in der gleichen Sitzung vorgestellt. Bei der PREP erfolgt die Gabe von antiretroviralen Medikamenten an den nicht infizierten Partner, um eine Infektion zu verhindern. Die Anfang dieses Jahres veröffentlichte iPREX Studie zu dieser Intervention ergab eine 45 %ige Reduktion der Infektionsrate bei Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben. Die auf der IAS vorgestellte Partners PREP-Studie in Uganda und Kenia umfasste 4.758 serodiskordante Paare, die in drei Gruppen randomisiert wurden: Tägliche Behandlung des NICHT-infizierten Partners mit einer Tablette Tenofovir/Emtricitabin (Truvada®), oder einer Tablette Tenofovir (Viread®) oder Placebo. Auch diese Studie wurde nach einer Zwischenanalyse des DSMB am 11.7.11 für den Placeboarm entblindet, weil sich unter Behandlung mit Viread® respektive Truvada® eine Reduktion des Infektionsrisikos um 62 % (73 %) zeigte. Der Unterschied zwischen Truvada® und Viread® war nicht signifikant und der Effekt zeigte sich unabhängig vom Geschlecht des prophylaktisch behandelten Partners. Die Verträglichkeit war abgesehen von leichten gastrointestinalen Beschwerden im ersten Monat der Therapie gut. Auch in dieser Studie wurde ein Drittel der Infektionen außerhalb der Partnerschaft erworben. Eine der großen Sorgen bei der PREP ist die mögliche Abnahme des Kondomgebrauchs während dieser Intervention. Hierfür fanden sich im Rahmen der Studie jedoch keine Anzeichen.

Die TDF2 Studie hat 1.200 serodiskordante Paare in Botswana randomisiert auf tägliche Viread®-Einnahme durch den infizierten Partner versus Placebo. Auch hier zeigte sich eine 63-prozentige Abnahme der Transmissionsrate im Verum-Arm unabhängig vom Geschlecht des behandelten, nicht infizierten Partners.

Beide Studien belegen eindrucksvoll die Wirksamkeit des Konzepts der PREP. Den-

noch bleiben viele Fragen offen: Für welche Zielgruppe ist diese Intervention geeignet? Wer übernimmt die Kosten für diese teure Präventionsmaßnahme? Ist das intensive Monitoring (monatliche HIV-Testung) umsetzbar und bezahlbar? Ist es ethisch vertretbar, gesunde Menschen einem, wenn auch geringen Nebenwirkungsrisiko auszusetzen, wo es sehr wirksame nebenwirkungsfreie Schutzmechanismen gibt (Kondome)? Wird es möglich sein gesunde Menschen zu einer Dauermedikation zu motivieren? Die Abbruchrate in der TDF2 Studie betrug immerhin 33 %. Die Adhärenz wird schwer aufrecht zu erhalten sein. Wie hoch wird die Rate der Resistenzentwicklung sein? In der TDF2 Studie traten bei einem Patienten, der sich unter der PREP infizierte, multiple Resistenzmutationen auf.

Dennoch sind diese Studien als Meilenstein in der Präventionsforschung zu werten und geben wichtige Hinweise über weitere Möglichkeiten die Ausbreitung der HIV-Pandemie zu bremsen. Entsprechend wurde die Präsentation dieser Studien auf der Konferenz mit einer 5-minütigen standing ovation bedacht.

Neue Wirkstoffe

Neben den bedeutsamen Präventionsstudien wurden auch einige Studien zu neuen Substanzen präsentiert. Kurz vor der Zulassung steht der neue nicht nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitor (NNRTI) **Rilpivirin**, welcher als Einzelsubstanz von Janssen Cilag vertrieben wird. Gleichzeitig wird es von Gilead Sciences eine Kombinationstablette, bestehend aus Truvada® und Rilpivirin geben, welche nur einmal täglich eingenommen werden muss. Damit steht im HIV-Bereich neben Atripla® ein zweites single tablet regimen (STR) zur Verfügung. In Rom wurden die 2-Jahresdaten der Rilpivirin Zulassungsstudien „Echo“ und „Thrive“ gezeigt, die eine Nichtunterlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz belegen. Rilpivirin hatte eine bessere Verträglichkeit und weniger Lipiderhöhungen als Efavirenz, allerdings gab es etwas mehr virologisches Versagen mit Resistenzentwicklung unter dem neuen NNRTI. Eine hohe Viruslast vor Beginn der Therapie und schlechte Adhärenz führten in den Rilpivirin-Armen häufiger zu einem virologischen Versagen als unter Efavirenz. Nach 48 Wochen war die Rate des Therapieversagens aber in beiden Studienarmen vergleichbar niedrig. In Kürze wird somit ein weiterer Wirkstoff im Kampf gegen die Immunschwäche zur Verfügung stehen, der durch Koformulierung mit Truvada® durch den sehr einfachen Einnahmodus in Form einer einzigen Tablette einmal täglich die Adhärenz fördert.

Dolutegravir, der neue Integrase-Hemmer der Firma ViiV, wurde in einer Phase 2b Studie (Spring 1) in verschiedenen Dosierungen mit Efavirenz verglichen. Alle drei Dolutegravir Dosismen zeigten einen im Vergleich zu Efavirenz beschleunigten Abfall der Viruslast bei besserer Verträglichkeit und weniger Lipiderhöhung. Resistenzen sind unter Dolutegravir nicht aufgetreten. Nach 48 Wochen war der Therapieerfolg unter Dolutegravir vergleichbar, sogar tendenziell etwas besser, und es wurde die 50 mg Dosierung für die mittlerweile laufende Phase III Studie gewählt.

Ein weiterer Integrasehemmer (**Elvitegravir**) wurde in einer Phase III Studie bei 702 Patienten mit Therapieversagen und Resistenzen mit Raltegravir verglichen. Die Patienten mussten als Einschlusskriterium noch einen voll wirksamen geboosteten Proteasehemmer (PI) zur Verfügung haben. Es zeigte sich auch hier signifikant eine Nichtunterlegenheit des einmal täglich einzunehmenden Integrase-Inhibitors Elvitegravir.

In einer Pilotstudie (Sense) mit 157 therapie-naiven Patienten wurde der bereits für vorbehandelte Patienten zugelassene NNRTI **Etravirin** in einer einmal täglichen Dosierung mit Efavirenz verglichen. Bei besserer Verträglichkeit und vergleichbarer Wirksamkeit traten weniger Resistenzen auf, als unter Therapie mit Efavirenz. Auf einem Poster wurde die Bioäquivalenz der 200 mg Etravirin Tablette mit den bisher zugelassenen 100 mg Tabletten gezeigt, so dass eine Reduktion der Tablettenzahl in Etravirin-haltigen Therapieregimen möglich sein wird.

In einer Phase IIb Studie wurden zwei Dosierungen des neuen NNRTI **Lersivirin** mit Efavirenz verglichen. Dieser NNRTI zeichnet sich durch eine Wirksamkeit bei Vorhandensein der Resistenzmutation Y181C aus. Beide Lersivirin-Dosierungen waren vergleichbar wirksam wie Efavirenz, bei weniger ZNS-Nebenwirkungen, allerdings etwas mehr Übelkeit.

Neben Studien zu neuen Substanzen wurden auf der IAS auch kleinere Strategiestudien zu Nukleosid-freien Therapien vorgestellt, die vielversprechende Ergebnisse zeigten und in größeren Studien weiter verfolgt werden. Das Therapiefeld der HIV-Infektion bleibt also auch in Zukunft spannend.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Carl Knud Schewe
 Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg ICH
 Brennerstraße 71
 20099 Hamburg
 St.georg@ich-hamburg.de

Einfach 2-fach

Neues aus der dualen Welt

Die seit langem gültigen Empfehlungen der deutschen AIDS-Gesellschaft zur HIV-Behandlung beinhalten eine Kombinationstherapie-Therapie, bestehend aus zwei Nukleosidanaloga plus einem dritten Wirkstoff: PI, NNRTI oder ein Integrasehemmer. In einem Satellitensymposium im Rahmen des DAGNÄ-Workshops wurde diskutiert, warum bestimmte Patienten von einer dualen Therapie ohne NNRTI mehr profitieren könnten. Dr. Markus Bickel, Oberarzt des HIV Schwerpunkt am HIVCENTER der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M., erläutert im Interview mit MedReview die Hintergründe.

» Herr Dr. Bickel, warum wird jetzt zunehmend über sog. nukleosidsparende Behandlungsschemata nachgedacht?

Weil der Anteil älterer Patienten in den letzten Jahren durch die imposante Steigerung der Lebenserwartung deutlich zugenommen hat. Damit nehmen aber auch die üblichen Erkrankungen des höheren Alters zu. Insbesondere der Diabetes mellitus und der arterielle Hypertonus sowie eine kontinuierliche Abnahme der Nierenfunktion mit dem Alter. Daher sind Therapie, die potenziell die Nierenfunktion verschlechtern können, zunehmend zu vermeiden. Da alle NRTIs problematisch sein können, stellt eine duale Therapie hier eine sehr elegante Alternative dar. Gleiches gilt für Patienten, die sich erst spät im Verlauf der HIV-Infektion oftmals mit manifestem AIDS vorstellen (late presenter), deren Anteil in den letzten Jahren ebenso zugenommen hat. Insbesondere für Patienten, die aufgrund einer aktiven AIDS defi-



Dr. med. Markus Bickel

nierenden Erkrankungen dringend ein HAART benötigen, ist die duale Therapie eine Option, auch wenn gleichzeitig eine Nierenfunktionsstörung vorliegt oder zu erwarten sein wird.

» Welche Nebenwirkungen sind klinisch relevant?

Die kurzfristigen Nebenwirkungen (wie z. B. Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall o.ä.) unterscheiden sich eigentlich nicht von denen der Standardtherapie. Bezüglich der Langzeit-Nebenwirkungen scheint die duale Therapie sogar eher günstiger zu sein. In randomisierten Studien konnte eine niedrigere Rate der Lipodystrophie (hier besonders der Lipoartophie) und der Knochendichteverminderung gezeigt werden. Dies wird in den nächsten Jahren sicherlich noch in weiteren Studien bestätigt werden müssen, aber die

Ergebnisse decken sich gut mit den pathophysiologischen Vorstellung der NRTI-vermittelten Langzeittoxizität. Daraus ergibt sich ein attraktiver Ansatz einer langfristigen Therapieoption, wenn diese Therapie kurzfristig gut vertragen worden ist.

» Gibt es schon duale Therapien, die nachgewiesen gleich wirksam sind wie die konventionelle Behandlung mit drei Wirkstoffen?

In den Studien hat sich die Kombination aus Raltegravir mit Lopinavir/r oder Darunavir/r als vergleichbar zur Kombination aus den jeweils letzteren beiden mit Truvada gezeigt. Raltegravir in Kombination mit Lopinavir/r hat sehr vielversprechende Ergebnisse liefern können. Raltegravir in Kombination mit Darunavir/r ebenso, allerdings gab es hier zwei kleine Studien, die eine eher ungünstige pharmakologische Wechselwirkung (WW) gezeigt haben. In einer dritten Studie wurde dies jedoch nicht bestätigt. Es ist sicherlich zu früh, hier eine eindeutige Bewertung abzugeben. Insbesondere, weil es keine direkt vergleichende Studie gibt und wahrscheinlich auch nicht geben wird, kann hier nur spekuliert werden.

» Warum sind in diesem Zusammenhang pharmakokinetische Daten/große PK-Studien so wichtig?

Diese Studien haben den Vorteil, dass sie bereits vor dem Eintreten eines potenziellen virologischen Versagens eine ungünstige Wechselwirkung aufzeigen können. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass diese Studien meistens nur klein sind und mit einer erheblichen inter- und intraindividuellen Schwankung der Pharmaspiegel interpretiert werden müssen. Daher ist eine eindeutige Aussage hier schwierig, weil die notwendigen Patientenzahlen zur definitiven Beantwortung einer solchen Fragestellung meistens nicht annähernd erreicht werden.

» Welche Bedeutung hat der zurzeit diskutierte Wandel der Definition „virologisches Versagen“ für die Beurteilung neuer Therapieschemata?

Auch dies ist noch nicht sicher zu beurteilen, da der PI zwar mit einer niedrigen genetischen Barriere erst sehr spät zu einer Resistenz führen kann, wenn es zu nicht einer vollständig supprimierten HIV RNA PCR kommt. Anders sieht dies bei dem Kombinationspartner der Integrase-Hemmer aus: Hier ist eine niedrige genetische Barriere gut beschrieben, so dass eine HIV RNA PCR von <200 Kopien/ml gemäß den Ergebnissen der ACTG-Studienanalyse sehr zu empfehlen ist. Ob die HIV RNA PCR wirklich auf <50 oder <20 Kopien/ml unterdrückt sein muss, ist nicht klar.

Hier unterscheidet sich jedoch die Bewertung nur kaum von den bisherigen Therapiekonzepten.

» Was ist aus Ihrer Sicht der entscheidende Parameter für die Beurteilung des Erfolgs einer Therapie?

An erster Stelle die Verträglichkeit kurz- und langfristig, des Weiteren die Rate von Abbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen und virologischem Versagen mit nachfolgender Resistenzentwicklung.

» Wie identifiziert man die Patienten, die für eine duale Therapie infrage kommen?

Prinzipiell kommt jeder HIV-infizierter Patient, der eine zweimal tägliche Medikamenteneinnahme für machbar hält und keine Begleitmedikamente einnimmt, die aufgrund einer Wechselwirkung mit dem PI (z. B. Tuberkulostatika) in Frage. Auch für sonst asymptomatische Patienten, die in einem guten klinischen Zustand eine HAART beginnen, kommen durchaus in Frage, insbesondere wenn eine Lipodystrophie, eine Verminderung der Knochendichte oder eine Nierenschädigung vermieden werden muss.

» Werden duale Behandlungsschemata in absehbarer Zeit in Standard-Leitlinien eine Rolle spielen?

Wahrscheinlich als eine Therapiealternative, allerdings dann auch bei vorher naiven Patienten. Als eindeutige fistline-Therapie wahrscheinlich zunächst nicht, da hier weitere und deutlich größere Studien notwendig sein müssten, um die möglichen Vorteile gegenüber der bisherigen Standardtherapie besser zu belegen.

Vielen Dank für das Gespräch.



„Let’s talk about Money“ Die K3A Studie – Krankheitskosten der HIV-Infektion

Sarah Mostardt¹, Essen**

Dipl.-Ges.Ök. Sarah Mostardt

Sowohl die Letalität als auch die Morbidität durch die HIV-Infektion konnten und können durch die ART deutlich gesenkt werden. Die HIV-Infektion stellt inzwischen eine chronische Erkrankung mit lebenslangem Behandlungsbedarf dar. Weil die HIV-Infektion eine heterogene Gruppe der Gesellschaft mit ganz unterschiedlichen Bedürfnissen an das Gesundheitssystem betrifft, ist es von besonders hohem Interesse, unterschiedliche Muster der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen zu analysieren, „High Utilizers“ zu identifizieren und Kostenwirkungen verschiedener Faktoren zu quantifizieren. Die daraus resultierende Transparenz bei der Kostenentstehung kann dazu beitragen, die Versorgung durch bestimmte Steuerungsmaßnahmen wie Versorgungsmanagement-Programme zielgerichteter und effizienter auszugestalten.

Ziel der „Krankheitskosten-Kohortenanalyse (K3A)“, durchgeführt von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ) in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen, war es, die Krankheitskosten der HIV-Infektion in Deutschland anhand eines in HIV-Schwerpunktpraxen behandelten Patientenkollektivs empirisch zu erheben sowie die Determinanten der Krankheitskosten zu identifizieren und zu quantifizieren.

Methodik

Die K3A ist eine 18-monatige prospektive, multizentrische, gesundheitsökonomische und klinische Evaluation. Zur Berechnung der Krankheitskosten wurde ein Preisgerüst für die gesellschaftliche Perspektive und die Sicht der gesetzlichen Krankenkassen aufgestellt. Das Basisjahr war 2008.

Zur Beantwortung der Frage nach den Determinanten wurde ein lineares Regressionsmodell aufgestellt. Die abhängige Variable stellt die Gesamtkosten aus gesellschaftlicher Sicht dar. Folgende Variablen wurden als unabhängige Variablen mit in das Modell einbezogen: Geschlecht, CD4-Zellzahl, Alter in Jahren, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-definierende Ereignisse, andere relevante Begleiterkrankungen, Therapieschiene, Übertragungsrisiko, Zeit seit der Erstdiagnose in Jahren, Zentren. Zur Validierung der Ergebnisse wurde ein nicht-parametrisches Bootstrapping durchgeführt.

Ergebnisse

Die durchschnittlichen Gesamtkosten aus gesellschaftlicher Perspektive betragen 23.300 € pro Patient pro Jahr. Die Gesetzliche Krankenversicherung musste im Durchschnitt für jeden Patienten 19.100 € aufbringen (Abb. 1). Die HIV-Medikation hat einen Anteil an den Gesamtkosten von 80 % (gesellschaftliche Perspektive) bzw. 89 % (Perspektive der GKV).

Im Regressionsmodell lassen sich vier signifikante Determinanten der Krankheitskosten identifizieren: das weibliche Geschlecht, intravenöser Drogengebrauch als Übertragungsweg, eine geringe CD4-Zellzahl sowie der Erhalt keiner ART und der mehr als zweimalige Wechsel der ART.

Für einen Patienten mit niedriger CD4-Zellzahl sind im Vergleich zu einem Patienten mit einer hohen CD4-Zellzahl die Krankheitskosten im Folgejahr um 8.730 € höher. Fand

bereits eine Veränderung der ART mehr als zweimal statt, sind die Krankheitskosten im Folgejahr um 4.900 € teurer als bei einem Patienten mit der ersten ART. Die Krankheitskosten sind wiederum um 11.270 € günstiger für Patienten, die bis dato keine ART erhalten haben. Auch bei weiblichen Patienten sind die Krankheitskosten um 6.760 € geringer als bei männlichen Patienten. Ebenso weisen Patienten, die die HIV-Infektion über intravenösen Drogengebrauch bekommen haben, um 8.360 € höhere Kosten auf als Patienten, bei denen der Grund der Übertragung von HIV homosexueller Kontakt war. Weiterführend liegen signifikante Unterschiede in den Krankheitskosten zwischen den 17 Zentren vor, die insgesamt an der Studie beteiligt waren. Patienten in sechs Zentren weisen durchschnittlich signifikant höhere Kosten (5.268 € – 13.222 €) auf im Vergleich zum Referenzzentrum. Das Modell weist insgesamt ein adjustiertes R² von 0,31 auf. Insgesamt können 31 % der Krankheitskosten durch die ausgewählten Variablen erklärt werden.

Diskussion

90 % der ermittelten Krankheitskosten der HIV-Infektion sind auf die ART zurückzuführen. Die finanziellen Aufwendungen für die ambulante Behandlung machen 1–2 % der Krankheitskosten aus. Die Krankheitskosten der HIV-Infektion in Deutschland

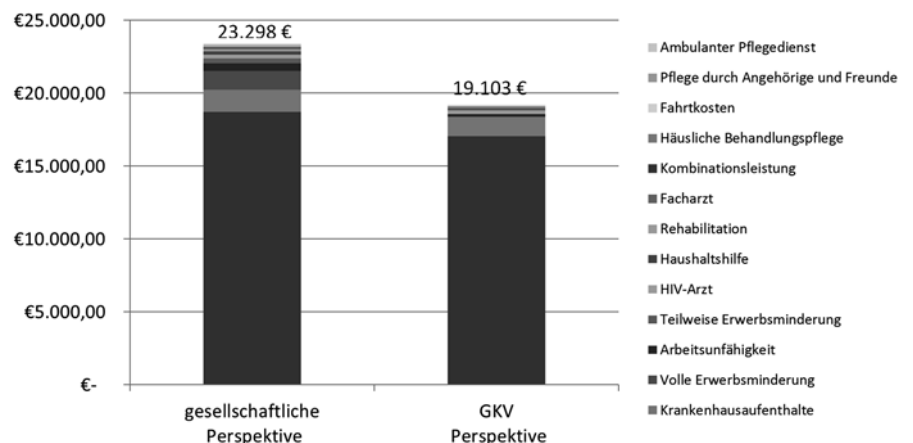


Abb. 1: Krankheitskosten HIV-Infektion pro Jahr pro Patient

sind im internationalen Vergleich sehr hoch, was unter anderem auf die höheren Arzneimittelpreise in Deutschland zurückzuführen ist.

Die ermittelten Krankheitskosten aus der Sicht der gesetzlichen Krankenkassen liegen sehr nahe an den Angaben des Bundesversicherungsamtes zu den standardisierten Leistungsausgaben für die HIV-Infektion.

Gründe dafür, dass die Krankheitskosten der Frauen im Durchschnitt 6.000 € niedriger als die der Männer können die geringeren indirekten Kosten sowie die selteneren und kürzeren Krankenhaus-Aufenthalte sein. Die höheren Kosten der Patienten, die sich mit dem HI-Virus über einen intravenösen Drogengebrauch angesteckt haben, sind gegebenenfalls darauf zurückzuführen, dass es sich hierbei um eine Patientengruppe mit erschweren Zugangsbedingungen, einer

Unterversorgung mit ART und/oder einer höheren Krankheitslast handelt. Selbsterklärend ist, dass Patienten ohne ART in Baseline geringere Folgekosten aufweisen.

Was die Gründe für die unterschiedlichen Krankheitskosten in Abhängigkeit des Behandlungsortes sind, kann anhand der hier erhobenen Daten nicht abschließend erklärt werden. Mögliche Überlegungen sind, dass hier Behandlerpräferenzen und nicht erfasste Patientenfaktoren relevant sind.

** Mitautoren:
Nikola Hanhoff²
Prof. Dr. Jürgen Wasem¹
Armin Goetzenich²
Dr. Knud Schewe^{2,3}
Eva Wolf^{5,*}
Dr. Christoph Mayr^{2,6*}
Dr. Hans Jaeger^{2,7,*}
Prof. Dr. Holger Pfaff⁸
Dr. Stephan Dupke^{2,9*}
Dr. Dr. Anja Neumann¹

¹ Institute for Health Care Management and Research, University Duisburg-Essen, Germany

² DAGNÄ e.V. - German Association of Physicians specialized in HIV care e.V., Berlin

³ ICH Studycenter, Hamburg

⁵ MUC Research, München

⁶ Ärzteforum, Seestraße, Berlin

⁷ MVZ Karlsplatz – HIV Research and Clinical Care Centre Munich

⁸ Institut für Medizinsoziologie, Versorgungsforschung und Rehabilitationswissenschaft (IMVR) & Zentrum für Versorgungsforschung Köln (ZVFK)

⁹ Schwerpunktpraxis, Berlin

* K3A Studiengruppe

KORRESPONDENZADRESSE

Sarah Mostardt

Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement
Universität Duisburg-Essen

Schützenbahn 70

45127 Essen

Sarah.mostardt@medman.uni-due.de

Forschungspreis für Leipziger Universitätsmedizinerin HIV: Beschwerden im Mund können auf Herzprobleme hinweisen

Ausgeprägte Probleme im Mundbereich sind bei HIV-Infizierten mit einem vierfach erhöhten Herz-Kreislauf-Risiko verbunden. Dies berichten Zahnmediziner der Poliklinik für Kieferorthopädie am Universitätsklinikum Leipzig in der aktuellen Ausgabe des renommierten Fachmagazins „International Journal of Cardiology“. Auch bei Patienten, die bislang keine Herz-Kreislauf-Symptome zeigten, könnten Zahnfleischschmerzen und andere Beschwerden im Mundbereich auf eine beginnende Herzerkrankung hindeuten, so die Wissenschaftler.

Mit der Entwicklung moderner Therapien, die das HI-Virus in Schach halten, sterben immer weniger HIV-Infizierte an AIDS. Dadurch gewinnen Folgeerkrankungen der Immunschwäche zunehmend an Bedeutung. So untersucht die „HIV-Herz-Studie“ des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz HIV/AIDS das erhöhte Risiko HIV-infizierter Patienten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. „Uns war schnell klar, dass die Fragestellungen dieser Studie vielfältige Verbindungen zur Mund- und Zahngesundheit besitzen; auch Letztere ist bei Trägern des HI-Virus stark beeinträchtigt“, berichtet die Leipziger Zahnärztin Dr. med. dent. Bianca Gelbrich. Sie initiierte eine Befragung, bei der die Teilnehmer der HIV-Herz-Studie Angaben darüber machten, wie häufig sie unter Zahn- und Zahnfleischschmerzen litten, wunde Stellen im Mund hatten oder von Mundtrockenheit, Mundgeruch und ähnlichen Problemen geplagt wurden.

Wie die Auswertung der Daten von 372 Patienten ergab, hatten die HIV-Infizierten fast doppelt so häufig Beschwerden im Mundbereich wie die Normalbevölkerung. Sehr beeindruckend war der in den Analy-

sen gefundene Zusammenhang zwischen Mund- und Herzgesundheit. Von den Patienten mit starker Belastung durch Probleme mit Zähnen, Zahnfleisch und Mundschleimhaut hatten 47 % einen auffälligen Herz-Kreislauf-Befund; bei Patienten ohne Beschwerden waren dies nur 11 %. Besonders interessant war die Gruppe der Teilnehmer, bei denen noch nie eine Herz- oder Gefäßkrankheit diagnostiziert worden war und die auch keine Symptome einer solchen Erkrankung hatten: Hier fanden die Ärzte bei 31 % der Patienten mit stark beeinträchtigter Mundgesundheit im Herzultraschall erste Anzeichen von Krankheiten des Herzmuskels und der Herzkranzgefäße. Bei den Patienten mit guter Mundgesundheit waren dies nur 7 %. Die Beobachtungen konnten nicht dadurch erklärt werden, dass Einflussfaktoren wie etwa das Alter oder Rauchen das Risiko vieler Erkrankungen erhöhen. Der Zusammenhang zwischen Herz- und Mundgesundheit war jedoch bei jenen Patienten am deutlichsten, die bereits schwere Phasen der Immunschwäche durchlebt hatten.



Abb. 1: (von links) Frau Dr. med. dent. Christina Steidle, Professional & Academic Relations Manager D/A/CH bei Procter & Gamble, Frau Dr. Gelbrich und Herr Prof. Dr. Wolfgang H.-M. Raab, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung e.V. (DGZ), Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Düsseldorf.

„Die Symptome an Zähnen oder Zahnfleisch erwiesen sich als Indikatoren für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko“, kommentiert Dr. Gelbrich das Ergebnis ihrer Untersuchung. Darüber, wie genau Mund- und Herzerkrankungen zusammenhängen, können die Wissenschaftler bislang nur spekulieren.

Für ihre Arbeit wurde die Leipziger Zahnmedizinerin von der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ) mit dem 1. Platz in der Kategorie Poster des DGZ-Jahresbestpreises geehrt, der mit 3.000 € dotiert ist. Besondere Beachtung findet die Arbeit auch aufgrund der fächerübergreifenden Leistung: „Die Zusammenarbeit dreier Disziplinen HIV-Medizin, Kardiologie und Zahnheilkunde ist einzigartig und beispielgebend“, sagt Professor Dr. med. dent. Karl-Heinz Dannhauer, Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie am Universitätsklinikum Leipzig.

Für ihre Arbeit wurde die Leipziger Zahnmedizinerin von der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ) mit dem 1. Platz in der Kategorie Poster des DGZ-Jahresbestpreises geehrt, der mit 3.000 € dotiert ist. Besondere Beachtung findet die Arbeit auch aufgrund der fächerübergreifenden Leistung: „Die Zusammenarbeit dreier Disziplinen HIV-Medizin, Kardiologie und Zahnheilkunde ist einzigartig und beispielgebend“, sagt Professor Dr. med. dent. Karl-Heinz Dannhauer, Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie am Universitätsklinikum Leipzig.



Dr. med. Ansgar Rieke

Klinische Herausforderung HIV-Therapie und Niereninsuffizienz

Ansgar Rieke, Koblenz

Bei einer steigenden Zahl zu betreuender HIV-Patienten und zunehmendem Lebensalter spielt die Kombination aus Niereninsuffizienz und notwendiger HIV-Therapie eine immer größere Rolle. Aus nephrologischer Sicht sind die in Tab. 1 genannten Veränderungen kennzeichnend für die Entwicklung der Nierenfunktion im steigenden Lebensalter (Abb. 1).

Die Gefahr der Niereninsuffizienz steigt mit erhöhtem Lebensalter und beträgt in der Altersgruppe 60–69 Jahre 21,3 %, in der Altersgruppe > 70 Jahre 33,8 %. Aus Studien zur Nephroprotektion von ACE- und AT1-Hemmern ist bekannt, dass mit einem jährlichen Verlust an glomerulärer Filtrationsrate von etwa 1 ml bei Gesunden und bei Diabetikern von 12 ml ausgegangen werden muss.

Das Serum-Kreatinin ist von der Größe und Muskelmasse sowie vom Geschlecht abhängig und kein guter Parameter für die Nierenfunktion. Deshalb ist für die Überprüfung der Nierenfunktion eine Kreatinin-Clearance dringend notwendig. Andernfalls würde ein kreatininblinder Bereich eine stark eingeschränkte Nierenfunktion bei noch normalem Kreatinin nicht sichtbar werden lassen.

Zur Feststellung der Nierenfunktion eignen sich verschiedene Formeln, wobei für den Alltag die MDRD-Formel oder die GFR-Formel nach Cockcroft Gault eingesetzt werden können. Für wissenschaftliche Frage-

stellungen ist die CKD-EPI-Formel geeigneter, da sie eine normale Nierenfunktion homogener abbilden kann.

Die Stadieneinteilung einer Nierenerkrankung ist international klassifiziert in die Stadien I-V (Abb. 2).

Hauptursachen einer Niereninsuffizienz sind in Industrienationen der Diabetes und die arterielle Hypertonie. Bei Afroamerikanern in den USA im Alter zwischen 20 und 65 Jahren ist eine HIV-Nephropathie bereits die dritthäufigste Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz. In einem Vergleich der Inzidenz eines akuten Nierenversagens bei HIV-positiven und negativen Patienten im Zeitalter vor und nach Einführung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie, konnte HIV als unabhängiger Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen und für das Überleben auf der Intensivstation gesehen werden. Eine Niereninsuffizienz ist in der HERS-Studie nach dem klinischen Stadium AIDS und einer hohen HIV-RNA sowie einer niedrigen Helferzellzahl der viertwichtigste Risikofaktor für Mortalität.

Gründe für eine Nierenerkrankung bei HIV sind die HIV-assoziierte Nephropathie, die immunvermittelte Glomerulonephritis, ein hämolytisch-urämisches Syndrom oder durch HIV-Medikation entstehende Komplikationen: Etwa eine Rhabdomyolyse oder

Tab. 2: Gründe für Nierenerkrankungen bei HIV-Patienten.

HIV-infizierte Nieren

- Auslösung einer entzündlichen Reaktion (HIVAN)
- Thrombotisch mikroangiopathisch/HUS

Nierenerkrankung aufgrund einer Immunkomplex-Bildung

- IgA, IgG, IgM, C3, C1q Ablagerung (Lupusähnliche Nephropathie)

Nierenerkrankung aufgrund einer Koinfektion

- Hepatitis B, Hepatitis C, Syphilis (membranöse Nephropathie, MCGN)

Opportunistische Infektionen

- Schädigung der Nieren (z. B. Tbc) oder Verursachung von SIRS/Hypovolämie (ATN)

Nierentoxizität von antiretroviralen und anderen Medikamenten

- Interstitielle Nephritis des Tubulus, Kristallnephropathie
- ART: Tenofovir, Indinavir
- Non-ART: Pentamidin, Cotrimoxazol, Foscarnet, Amphotericin B, Rifampicin, Pyrazinamide, Statine, Aciclovir, Sulfonamide

Tab. 1: Nierenerkrankungen bei HIV.

Durch HIV

- HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)
- Immun-vermittelte Glomerulonephritis (GN)
- Thrombotisch mikroangiopathisch/HUS

Durch HIV-Medikation

- Direkt
- Indirekt z. B.: Rhabdomyolyse (Statine/PIs)

Durch Immundefekt/OI/Koinfektion

- Mycobacterielle tubulointerstitielle Nephritis
- Hepatitis B/C Glomerulonephritis

Durch Medikamente zur Therapie der OI

- Foscarnet, Amphotericin B, Cidofovir

Durch nicht HIV-bezogene Erkrankungen

- Diabetische Nephropathie, Hochdruck, metabolisches Syndrom, Alter

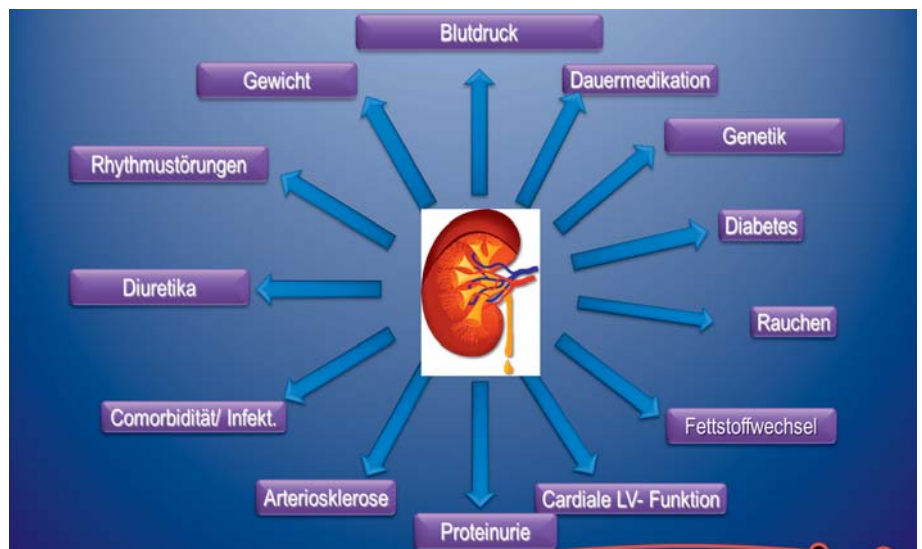


Abb. 1: Alterung ist ein dynamischer Prozess

Chronische Nierenerkrankung

Nierenschädigung oder abnorme Nierenfunktion für >3 Monate
 Nierenschädigung: Abnorme renale Pathologie oder Surrogatmarker (Proteinurie, abnormer Urinstatus oder abnormes, renales Sonogramm)
 Abnorme Nierenfunktion: GFR < 60 mL/min/1,73 m²

Stadium	Beschreibung	GFR (mL / min / 1,73m ²)
I	Nierenschädigung bei normaler oder erhöhter GFR	≥ 90
II	Nierenschädigung bei leicht erniedrigter GFR	60–89
III	Mäßig verringerte GFR	30–59
IV	Stark verringerte GFR	15–29
V	Nierenversagen	< 15 (oder Dialyse)

Levey AS et al. Ann Intern Med 2003;139(2):137-47

Abb. 2: Stadieneinteilung einer Nierenerkrankung.

Infektassozierte Glomerulonephritis (GN) (parasitäre Erreger wie Schistosomiasis oder Malaria wurden nicht berücksichtigt)				
Glomerulonephritis (GN)	Häufige Bakterien	Häufige Viren	Seltene Bakterien	Seltene Viren
Akute postinfektiöse GN	Streptokokken		Staphylokokken Pneumokokken Meningokokken Legionellen Mykoplasmen Klebsiella pneumoniae Salmonellen Spirochäten Leptospiren Rickettsien	Varicella Zoster-Virus Epstein-Barr-Virus Zytomegalievirus Rötelnvirus ECHO-Viren Coxsackie-Viren Influenzaviren Adenoviren Mumpsvirus Parvovirus B 19
Fokal segmental proliferative GN (o. diffus proliferativ)	Streptokokken* Staphylokokken* (*Enterokarditis-assoziierte GN)		Enterokokken* Hämophilus* Neisseria gonorrhoeae* (*Enterokarditis-assoziierte GN)	
Membranöse GN		Hepatitis B-Virus	Mycobacterium leprae Spirochäten	Hepatitis C-Virus HIV
Membrano-proliferative GN	Streptokokken Staph. epidermidis* Staph. aureus* (*Shuntnephritis)	Hepatitis C-Virus	Propionibakterien* Bacillus subtilis* Serratia* Listerien* Streptokokken* (*Shuntnephritis)	Hepatitis-B-Virus Hantavirus
Fokal segmentale Glomerulosklerose		HIV		Parvovirus B 19 Zytomegalievirus
IgA-Nephropathie				HIV Hepatitis A

Abb. 3: Infektassozierte Glomerulonephritis (GN).

durch den Immundefekt oder opportunistische Infektionen bedingte Nierenerkrankungen, wie die mykobakterielle tubulointerstitielle Nephritis oder eine Hepatitis Co-Infektion. Auch Medikamente zur Behandlung von opportunistischen Infektionen wie Foscarnet, Amphotericin B oder Cidofovir können Ursache einer Niereninsuffizienz sein. Bei steigendem Lebensalter der zu versorgenden Patienten können eine diabetische Nephropathie, eine arterielle Hypertonie und ein metabolisches Syndrom, neben dem Lebensalter, die Hauptursache für eine nicht HIV-bezogene Nierenerkrankung sein.

HIV infiziert die Nieren und kann ein hämolytisch-urämisches Syndrom auslösen. Durch Immunglobulinablagerungen kann eine Immunkomplexvaskulitis, vergleichbar einer lupusähnlichen Nephropathie entstehen. Hepatitis Koinfektionen können zur membranösen Nephropathie oder membranokapillären Glomerulonephritis beitragen. Nierenversagen unter antiretroviraler Therapie sind als tubulo-toxischer Schaden für Tenofovir beschrieben, ebenso sind bei Indinavir Nephrotoxizitäten bekannt.

Auch Infektionserkrankungen können infektassozierte Glomerulonephritiden auslösen, hierzu gehören zahllose Bakterien, Viren und Parasiten (Abb. 3).

Zur Einschätzung einer Niereninsuffizienz ist neben der Bestimmung der Kreatinin-Clearance die Diagnostik einer Glomerulonephritis wichtig. Orientierend sollte im Urin-Stix eine Proteinurie geprüft werden. Bei Vorliegen einer Proteinurie ist zusätzlich nach Akanthozyten im Urin, als Ausdruck einer glomerulären Erythrozyturie, zu fahnden. Liegt keine Proteinurie vor, muss die Konzentrationsfähigkeit des Urins geprüft und nach Markern einer tubulären Schädigung gesucht werden. Möglicherweise ist dies Ausdruck einer tubulo-toxischen Schädigung, wie sie unter einer antiretroviralen Therapie entstehen kann.

Marker für eine Tenofovir-assoziierte proximale Tubulopathie sind die Glukosurie bei normalem Blutglukosespiegel sowie die Hypophosphatämie bei erhöhter Phosphatausscheidung im Urin. Darüber hinaus ist immer ein praerenales von einem renalen und postrenalen Nierenversagen zu unterscheiden (Abb. 4).

Praerenal kommen als Ursache eine Sepsis, ein low out put-Phänomen, kardial eine Dehydratation sowie chronische Diarrhoeerkrankungen in Frage.

Intrarenal sind Glomerulonephritiden Ursache einer Niereninsuffizienz sowie tubuläre Zellschädigungen durch eine Fülle von Medikamenten.

Postrenal können Obstruktionen der ableitenden Harnwege Ursache sein, die rasch mit einer Sonographie feststellbar sind.

Das Ausmaß einer Proteinurie ist als eigenständiger Risikofaktor für das Überleben der Patienten anzusehen. Ziel einer Behandlung ist die Einstellung des Blutdruckes auf Zielwerte von 120/80 mmHg und die strikte Vermeidung von zusätzlichen atherogenen Risiken. Hierzu gehört insbesondere das Rauchen. Ebenso sollte der Fettstoffwechsel unter Zuhilfenahme von Statinen eingestellt und auf das Rauchen konsequent verzichtet werden. Bei Proteinurie sollte vornehmlich ein ACE-Hemmer zur Blutdrucksenkung genutzt werden.

Eine HIV assoziierte Nephropathie ist in der Regel genetisch determiniert und trifft zu 90 % Menschen mit afrikanischem Ursprung. Die Einjahresmortalität an Hämodialyse betrug ohne antiretrovirale Therapie 50 %. Unabhängig von CD4-Zellen und Viruslast sollte eine HIV-assoziierte Nierenerkrankung (HIVAN) die Indikation zur Aufnahme einer antiretroviralen Therapie sein. In wieweit Kortikosteroide zusätzlich eingesetzt werden, ist Gegenstand einer offenen Diskussion, kann aber nicht regelhaft empfohlen werden. Als Allgemeinmaßnahmen einer Glomerulonephritis gelten die Beschränkung der Eiweißzufuhr auf 0,6–0,8 g/kg, eine kontrollierte Trinkmenge je nach Ausscheidung, die Vermeidung von Kochsalz, der Einsatz von Diuretika bei Ödemen und eine Antikoagulation bei einem Serum-Albumin < 2,5 g/dl.

In Kohorten-Analysen konnte gezeigt werden, dass der Beginn einer antiretroviralen Therapie vor dem Ausbruch von AIDS auch vor einer HIV-assoziierten Nephropathie schützt. Das Überleben von Patienten mit HIV-assoziierte Nephropathie konnte durch den rechtzeitigen Einsatz einer antiretroviralen Therapie signifikant verbessert werden.

Der Einsatz einer antiretroviralen Therapie richtet sich nach der glomerulären Filtrationsrate und der Eliminationskinetik der Substanzen. Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass bis zu einer GFR von 60 ml/min./1,73 m² die Substanzen nicht dosisadaptiert werden müssen. Ab einer GFR < 60 ml/min. müssen Nukleosid- und Nukleotid-Analoga dosisreduziert werden. Über die genaue Dosierung informiert Tab. 3. Für den praktischen Einsatz bei einer Niereninsuffizienz muss erwogen werden, ob es sich um ein kurzfristiges akutes Nierenversagen handelt. In der Regel ist dies durch die Kombination aus Anurie, Polyurie und der späteren Restitutio ad integrum im zeitlichen Verlauf über etwa sechs Wochen

Tab. 3: Dosierung von NRTIs bei Niereninsuffizienz (Quelle: HIV2011, www.hivbuch.de).

Substanz	Standarddosierung	CrCl (ml/min)	Dosierung
AZT (Retrovir®)	2 x 250 mg	> 10 < 10	2 x 250 mg 300–400 mg
3TC (Epivir®)	1 x 300 mg oder 2 x 150 mg	> 50 30–49 < 30 < 5	Standarddosis 1 x 150 mg erste Dosis 150 mg (15 ml), dann 100 mg (10ml)/die 50 mg (5 ml) Initialdosis, dann weiter mit 25 ml (2,5 ml)/die
AZT+3TC (Combivir®)	2 x 1 Tabl.	> 50 < 50	Standarddosis Nicht empfohlen
ABC (Ziagen®)	2 x 300 mg	> 20 < 20	Standarddosis Vermeiden
AZT+3TC+ABC (Trizivir®)	2 x 1 Tabl.	> 50 < 50	Standarddosis Nicht empfohlen
D4T (Zerit®)	2 x 40 mg (> 60 kg) 2 x 30 mg (< 60 kg)	> 50 30–49 < 30	Standarddosis halbe Standarddosis viertel Standarddosis Einnahme nach HD, keine Zusatzdosis nach HD
DDI (Videx®)	1 x 400 mg (> 60 kg) 1 x 250 mg (< 60 kg) mit TDF maximal 1 x 250 mg	> 60 30–59 10–29 < 10	Standarddosis halbe Standarddosis 1 x 150 bzw. 100 mg 1 x 100 bzw. 75 mg Keine Zusatzdosis nach HD
TDF (Viread®)	1 x 245 mg	> 50 30–49 10–29 HD-Patienten	Standarddosis 245 mg alle 2 Tage 245 mg alle 72–96 h 245 mg alle 7 Tage nach HD bei 3 x 4 Stunden HD/ Woche
FTC (Emtriva®)	1 x 200 mg	> 50 30–49 15–29 < 15 (incl. HD)	Standarddosis 200 mg alle 2 Tage 200 mg alle 72 h 200 mg alle 96 h Bei 3 x 3 Std. HD/Woche
ABC+3TC (Kivexa®)	1 x 1 Tablette	> 50 < 50	Standarddosis Kontraindiziert
TDF+FTC (Truvada®)	1 x 1 Tablette	> 50 30–49 < 30 und HD	Standarddosis alle 24 Stunden 1 Tabl. alle 48 Stunden nicht empfohlen
TDF+FTC+EFV (Atripla®)	1 x 1 Tablette	> 50 < 50	Standarddosis alle 24 Stunden Nicht empfohlen
MVC (Celsentri®)	2 x 300 mg	50–80 < 50–30 < 30	Reduktion der Standarddosis nur in Verbindung mit CYP 3A4-Hemmern: vgl. Fachinfo

Jeweils Tagesdosierungen, soweit nicht anders angegeben. HD=Hämodialyse

gekennzeichnet. Vielleicht muss für diesen Zeitraum die antiretrovirale Therapie nur kurzfristig umgestellt werden. Dafür eignen sich besonders Kombinationstherapien mit Proteasehemmern bzw. geboosterten Proteasehemmerkombinationen. Prinzipiell sind aber auch die Substanzen Maraviroc, Raltegravir, T20, wie auch alle anderen Proteaseinhibitoren und nicht nukleosidale

Reverse Transkriptasehemmer bei Niereninsuffizienz einsetzbar.

Zahlreiche Kombinationsstudien mit dualen Therapieansätzen, hier z. B. PI's + NRTI's, Doppel PI-Kombinationen oder die Kombination PI/r und Raltegravir, geben einen guten Überblick über die Einsatzfähigkeit solcher Kombinationen. Diese Kombinationsoptionen gelten besonders für eine Nie-

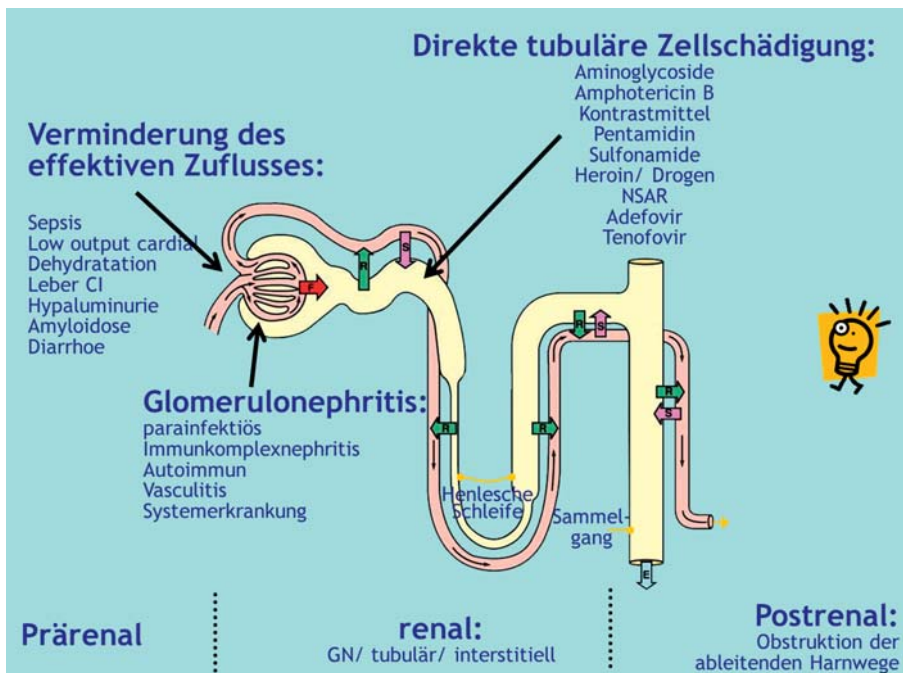


Abb. 4: Ursachen für ein Nierenversagen.

Sedimentes und Proteinurie schnell ein Nephrologe zu Rate gezogen werden. In diesen Fällen kann nur eine Nierenbiopsie über den wahren Grund einer akuten Niereninsuffizienz informieren. Entsprechend ist die enge Zusammenarbeit zwischen einem Nephrologen und HIV-Behandler notwendig. ACE-Hemmer sollten bei akuter Niereninsuffizienz ebenso wie Spironolacton (cave Hyperkaliämie) abgesetzt werden. Für die klinische Routine reicht die etwa 3-monatliche Überprüfung des Urin-Sedimentes auf Proteinurie, Glukosurie sowie die Kontrolle auf eine Hypophosphatämie und die Bestimmung der Kreatinin-Clearance. Liegen weitere Koinfektionen neben der HIV-Infektion vor, sollten diese behandelt werden, wenn sie ursächlich für eine Nierenfunktionsverschlechterung sind (hier insbesondere Hepatitis B und Hepatitis C).

Literatur beim Verfasser

reninsuffizienz und können bei renalem Risiko über das Problem des Einsatzverbotes von NRTI's hinweghelfen. Natürlich muss für diese Substanzkombinationen ebenfalls eine Resistenzanalyse zugrunde gelegt werden. Für die Einschätzung eines renalen Risikos ist auch eine genaue Medikamentenanam-

nese bei den Patienten notwendig. Häufig werden unkontrolliert nicht-steroidale Antirheumatika eingenommen und sind Ursache eines akuten Nierenversagens. Bei schnell ansteigendem Kreatinin muss auch an die Möglichkeit einer rapid progressiven Glomerulonephritis (RPGN) gedacht werden und bei Vorliegen eines nephritischen

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Ansgar Rieke
 Arzt für Innere Medizin, Nephrologie, Infektiologie
 Gemeinschaftsklinikum Koblenz-Mayen
 Kemperhof Koblenz
 Koblenzer Str. 115 – 155
 56065 Koblenz
 Ansgar.Rieke@Gemeinschaftsklinikum.de

BESTELLSCHEIN



WILEY-BLACKWELL
 Blackwell Verlag GmbH
 MedReview
 Rotherstraße 21, 10245 Berlin
 Tel.: 030 / 47 03 14-32
 E-Mail: medreview@wiley.com
 www.medreviews.de



Zum Kennenlernen der Kongresspublikation MedReview

- Ich teste 3 Ausgaben **MedReview** kostenlos
- Ich bestelle ein Jahresabo (12 Ausgaben) **MedReview** zum Preis von € 140,00 (zzgl. MwSt. und Versandkosten)
- Bitte informieren Sie mich über zukünftige Kongresspublikationen.

Institution _____

Titel / Name / Vorname _____

Straße / Hausnummer _____

PLZ / Ort _____

Telefon / E-Mail _____

Datum / Unterschrift _____



Dr. med. Stefan Christensen

Martin Däumer

Hepatitis: neue Marker für schnelle Merker IL28B- und ITPA- Polymorphismus

Stefan Christensen, Münster & Martin Däumer*, Kaiserslautern

Im menschlichen Genom gibt es ca. 10 Millionen häufige Varianten (single nucleotide polymorphisms = SNPs). Diese Polymorphismen bleiben oft ohne funktionelle Konsequenz. Mitunter haben diese SNPs aber Auswirkungen, können etwa eine unterschiedliche Aktivität von Enzymen bedeuten. Inwieweit SNPs einen Einfluss auf den Verlauf oder die Therapie der Hepatitis C-Infektion haben, wurde in sogenannten genomweiten Assoziationsstudien (GWA-Studien) untersucht. Für die Hepatitis C-Infektion und deren Therapie hat man zwei interessante Varianten, im IL28B- und ITPA- (synonym ITPase) Gen gefunden, die im Folgenden beschrieben werden.

IL28B-Polymorphismus

Trotz aller Erfolge in der Therapie der chronischen Hepatitis C im letzten Jahrzehnt ist eine Heilung nicht für alle Patienten möglich. Klassische Prädiktoren für ein mögliches Therapieansprechen unter der bisherigen Standardtherapie mit pegyliertem Interferon- α (PegIF) und Ribavirin (RBV) sind u.a. der Hepatitis C-Virus (HCV) Genotyp, die Höhe der Viruslast vor Therapiebeginn, der Grad der Leberschädigung und die Geschwindigkeit des Abfalls der Hepatitis C-Viruslast (Tab. 1).

Unterschiedliche Heilungschancen für unterschiedliche Ethnizitäten [6] legten bereits vor einiger Zeit den Verdacht nahe, dass auch genetische Parameter Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnten. Ge et al. [1] publizierten 2009 in „Nature“ die Ergebnisse einer genomweiten Assoziationsstudie (GWA), in der sie Blut von chronisch Hepatitis C Genotyp 1-Infizierten untersuchten, die im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie mit verschiedenen Dosierungen von PegIFN α -2b oder mit PegIFN α -2a, jeweils mit RBV behandelt

wurden [7]. Dabei korrelierten bestimmte einzelne Basenaustausche (SNPs = single nucleotide polymorphisms) in einem Genombereich auf dem Chromosom 19, der das Interferon- λ 3, auch als Interleukin-28-B (IL28B) bezeichnet, kodiert, mit unterschiedlichem Therapieansprechen. Sie beschrieben im rs1279860 (rs = recessive spotting) genannten SNP einen C/T Polymorphismus (Genotypen CC, CT und TT), wobei der CC-Genotyp deutlich höhere Heilungschancen im Vergleich zu den CT- oder TT-Genotypen aufweist. Dabei erklärt das seltenere Vorkommen des „günstigen“ CC-Genotyps bei Afroamerikanern und häufigere Vorkommen bei Asiaten als ein Faktor das schlechtere bzw. bessere Therapieansprechen im Vergleich zu europäisch stämmigen chronisch Hepatitis C Infizierten [8]. In der gleichen Ausgabe des „Nature“ veröffentlichten Thomas et al. 2009 [8] Ergebnisse, die eine erhöhte Ausheilungsrate (spontane Ausheilung) für akut Hepatitis C-Infizierte zeigten, so sie denn ebenfalls den C/C-Genotyp im beschriebenen Genabschnitt aufwiesen.

Interferon- λ vermittelt wie Interferon- α eine antivirale Aktivität über den sogenannten JAK/STAT-Signalweg mittels einer Induktion Interferon-stimulierender Gene (ISG), benutzt dafür aber einen unterschiedlichen Rezeptor an der Zelloberfläche. Vereinfacht lässt sich die Bedeutung der Polymorphismen im IL28B-Gen wie folgt beschreiben:

Im Falle eines „günstigen“ CC-Genotyps ist das körpereigene Interferonsystem kaum oder gar nicht aktiviert, so dass bei Therapie einer Hepatitis C-Infektion mit einem „interferonhaltigen“ Therapieregime der Effekt größer ist als bei einem bereits ausgeprägt aktivierten körpereigenen Interferonsystem.

Mangia et al. konnten 2010 [9] zeigen, dass auch HCV Genotyp 2/3-Infizierte in ähnlicher Weise unterschiedlich gut auf eine Behandlung mit PegIF und RBV ansprechen, wenn sie die beschriebenen Polymorphismen im IL28B-kodierenden Genabschnitt aufwiesen. Allerdings waren die Unterschiede im Behandlungserfolg zwischen CC-Genotyp auf der einen und CT- bzw. TT-Genotyp auf der anderen Seite weniger stark ausgeprägt.

Interessanterweise kommen die verschiedenen IL28B-Polymorphismen bei Patienten, die mit unterschiedlichen HCV-Genotypen infiziert sind, unterschiedlich häufig vor. HCV Genotyp 2-Patienten weisen häufiger den CC-Genotyp im IL28B-kodierenden Gen auf [10]. Daten aus der eigenen Praxis bestätigen diese Beobachtung auch für andere HCV-Genotypen (Abb.1).

Die Bedeutung des IL28B-Genotyps für das Ansprechen auf eine Triple-Therapie (PegIFN+RBV+ direkt antiviral wirksame Substanz (direct antiviral agent = DAA) scheint sich zumindest teilweise zu relativieren. Während der IL28B-Genotyp in den Boceprevir-Zulassungsstudien SPRINT-2 (therapienaiv) und RESPOND-2 (vorbehandelt) noch prädiktiv war für das Ansprechen auf PegIFN+RBV zur Woche 4 der „lead-in“-Phase, wurden in den Telaprevir Studien ADVANCE und REALIZE keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der SVR-Rate

Tab. 1: Prädiktoren für ein HCV-Therapieansprechen.

Parameter vor Therapiebeginn	Parameter während Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Rasse • Zirrhose (–) • Genotyp • hohe Viruslast (HCV- RNA) (–) • IL28B Polymorphismus¹ • Kaffeekonsum² (+) • hohe LDL-Werte vor Therapiebeginn³ (+) • Einnahme von Statinen³ (+) • Diabetes⁴ (–) • Vitamin D Werte⁵ (+) 	<ul style="list-style-type: none"> • RVR (+) • eRVR (+)

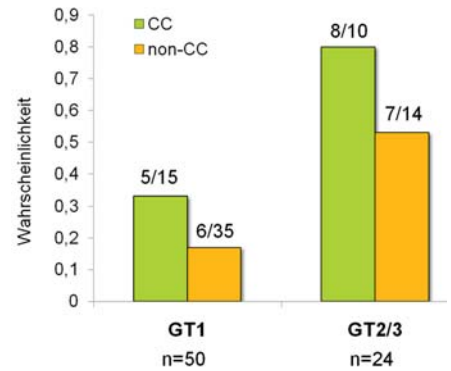
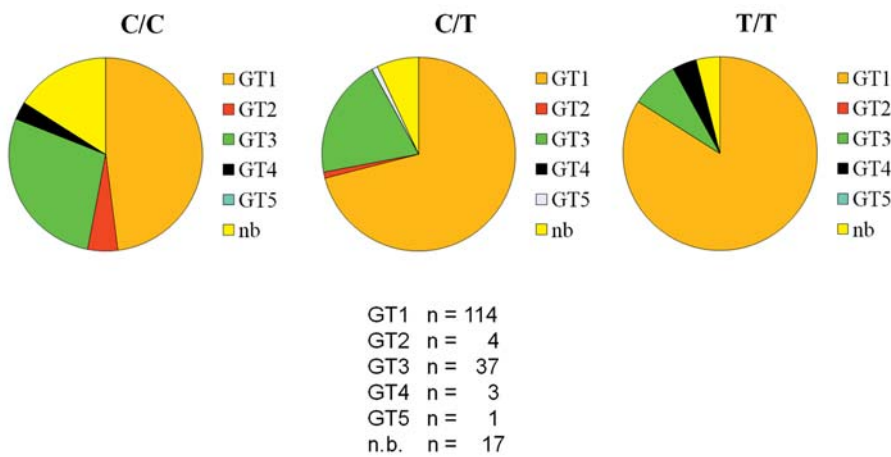


Abb. 1: IL28B- Häufigkeitsverteilung in der Praxis (rs12979860), n = 176, SNP rs12979860. Genetische Untersuchung: Martin Däumer, Institut für Immunologie und Genetik, Kaiserslautern.

Abb. 2: Wahrscheinlichkeit einer RVR in Abhängigkeit von IL28B Polymorphismus rs12979860 und HCV-Genotyp. Genetische Untersuchung: Martin Däumer, Institut für Immunologie und Genetik, Kaiserslautern

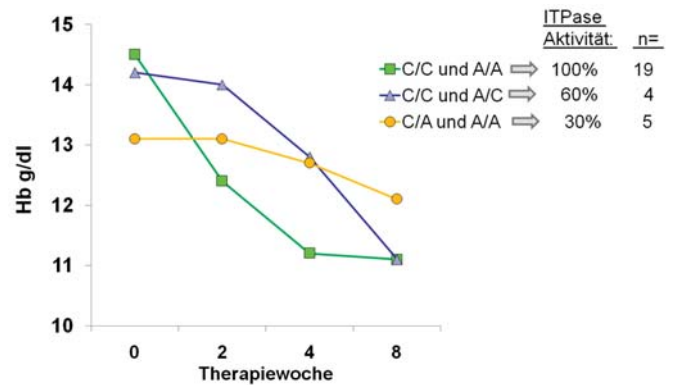
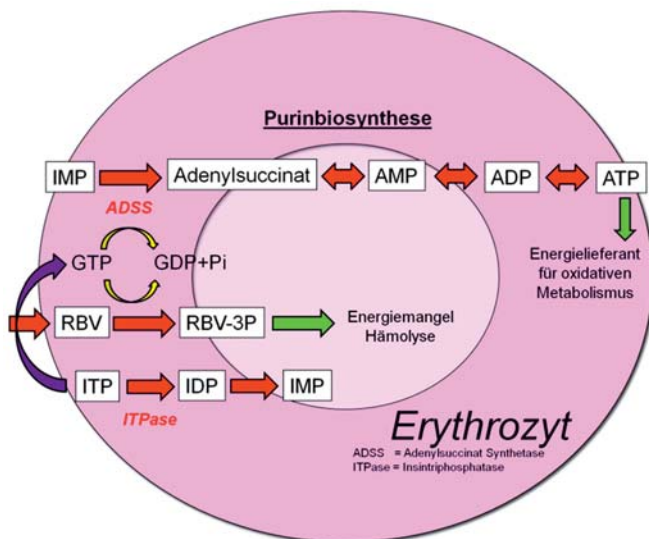


Abb. 3: ITPase Defizienz schützt vor der Ribavirin- assoziierten Anämie.

Abb. 4: ITPase Aktivität und Hämoglobin (Hb)-Abfall unter einer antiviralen Kombinationstherapie mit PegIF und Ribavirin. Genetische Untersuchung: Martin Däumer, Institut für Immunologie und Genetik, Kaiserslautern.

bei IL28B CC vs. non-CC gefunden. Studien mit potenteren DAA der nächsten Generation legen nahe, dass der IL28B-Polymorphismus als Vorhersagewert für ein dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) in Zukunft eher an Bedeutung verlieren wird [19]. Zusammengefasst ist der CC-Genotyp (rs12979860 im IL28B-Gen) bei HCV-infizierten Patienten assoziiert mit:

- Höheren Sustained Virological Response (SVR)-Raten [1]
 - Höheren Rapid Virological Response (RVR)-Raten [11]
 - Höherer HCV-Viruslast im Blut (gemessen mit HCV-PCR) [12]
 - Höheren LDL-Cholesterin-Werten [13]
 - Höheren ALT (GPT)-Werten vor Therapiebeginn [14]
 - Höherer Rate spontaner Ausheilungen [8]
- Daten aus eigener Praxis unterstützen diese Beobachtungen (Abb. 2).

In der Zusammenschau der verfügbaren wissenschaftlichen Daten liegt die Bedeutung des IL28B-Polymorphismus im praktischen Umgang mit behandlungsbedürftigen chronisch Hepatitis C-infizierten Patienten, die mit PegIFN + RBV behandelt werden sollen, in dem Vorhersagewert für ein frühes und dauerhaftes Therapieansprechen. Beim Einsatz der neuen DAAs reduziert sich – in Abhängigkeit von der Wirksamkeit der Substanz – dieser Nutzen. Allerdings hat sich zumindest für Boceprevir gezeigt, dass ein günstiger IL28B-Polymorphismus eine hohe Chance auf eine Therapieverkürzung bedeutet [15] und damit die Behandlungsdauer für Arzt und Patient planbarer macht. Für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten, für die eine Zweifachkombination aus PegIFN + RBV ausreichend ist, wird der IL28B-Polymorphismus in der Vorhersage diesbezüglich eine entscheidende Rolle spielen. So könnten

Therapiekosten gespart und Nebenwirkungen reduziert werden. Bezüglich der akuten Hepatitis C sind es besonders die Patienten mit einem IL28B CC-Genotyp, die häufiger spontan ausheilen, so dass die monoinfizierten Patienten, vor einer Einleitung einer antiviralen Therapie, im frühen Verlauf der Infektion etwas gelassener beobachtet werden könnten.

ITPase-Polymorphismus

Fellay und Kollegen veröffentlichten 2010 eine Auswertung aus der IDEAL-Studie [7], die sich mit einem weiteren genetischen Marker beschäftigte, dem Inosintriphosphatase (ITPase)-Polymorphismus [20]. Sie stellten einen Zusammenhang zwischen der Ribavirin assoziierten Anämie und zwei Polymorphismen (rs1127354 und rs7270101) im ITPase kodierenden Genabschnitt auf Chromosom 20 her.

Tab. 2: ITPase Aktivität in Abhängigkeit vom Polymorphismus in den Genabschnitten rs1127354 und rs7270101.

Vorhergesagte ITPase Aktivität %	rs1127354 Genotyp		
rs7270101 Genotyp	C/C	C/A	A/A
• A/A	100	30	< 5
• A/C	60	10	n.b.*
• A/A	30	n.b.*	n.b.*

*nicht beobachtet (= minore Allele der SNP's kommen nie auf dem gleichen Chromosom vor)

Im Rahmen der Purinbiosynthese in den Erythrozyten wird bei der Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) Guanosintriphosphat (GTP) als Energielieferant verbraucht. Nimmt ein Patient Ribavirin im Rahmen seiner antiviralen Hepatitis C-Therapie ein, reichert sich der Wirkstoff in den Erythrozyten an. Bei der Phosphorylierung von Ribavirin wird ebenfalls GTP verbraucht, so dass ein Energiemangel zu der bekannten Ribavirin-assoziierten Hämolyse und Anämie führt [21]. Inosintriphosphat (ITP) kann GTP als Energielieferanten ersetzen. Je nach ITPase-Polymorphismus entfaltet die ITPase in den Erythrozyten eine unterschiedliche Aktivität (Tab. 2).

Bei einer ITPase Defizienz erhöht sich der ITP-Spiegel in den Erythrozyten, dadurch fällt die durch Energiemangel bedingte Ribavirin assoziierte Hämolyse und Anämie deutlich geringer aus (Abb. 3).

Das lässt sich an einem kleinen Kollektiv in der eigenen Praxis bestätigen (Abb. 4).

Die Konsequenz der Bestimmung des ITPase-Polymorphismus in der praktischen Betreuung von chronisch Hepatitis C-Infizierten, die im Rahmen ihrer antiviralen Kombinationstherapie Ribavirin erhalten, könnte man sich im Falle einer nachgewiesenen ITPase Defizienz in einer höheren Ribavirindosis vorstellen. Etwa 30 % des untersuchten Kollektivs würden für eine der-

artige Maßnahme in Frage kommen [22]. Immerhin bedeuten höhere Ribavirindosierungen ein besseres Therapieansprechen [23]. Die beschriebenen Zulassungsstudien für Boceprevir und Telaprevir deuten zudem auf ein unterschiedliches, zusätzliches Anämierisiko für beide Proteasehemmer hin. Hier könnte der im Vorfeld bestimmte ITPase-Polymorphismus ein zusätzlicher Faktor für die Wahl des Proteasehemmers für HCV-Genotyp 1-Infizierte sein.

Literatur bei den Verfassern

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Stefan Christensen
 Infektiologische Schwerpunktpraxis
 Salzstraße 58
 48143 Münster
 christensen@cim-ms.de
 www.cim-ms.de

*Martin Däumer
 Institut für Immunologie und Genetik
 Pfaffplatz 10
 67655 Kaiserslautern
 www.immunogenetik-kl.de



Dr. phil. Birgit Mück

Altern HIV-Patienten anders? DAGNÄ Projekt 50/2010 – Die ältere Patientin / Der ältere Patient

Birgit Mück, München, für die DAGNÄ 50/2010 Study Group

Unter dem Alter verstehen die meisten Menschen, ausgehend von der durchschnittlichen Lebenserwartung das letzte Viertel des Lebens zwischen dem mittleren Erwachsenenalter und dem Tod. Unter „normalem“ Altern könnte man die allmähliche Abnahme der allgemeinen Leistungsfähigkeit bezeichnen, ohne dass Erkrankungen auftreten. Im biologischen Sinne ist Altern ein über das ganze Leben sich erstreckender Veränderungsprozess. Alle Lebewesen altern vom Augenblick ihrer Zeugung bis hin zum Tod. Aber: Wer ist alt? Der, der nicht mehr mithalten kann mit der Norm? Was ist dabei die Norm? Oder geht es um den Abstand zum Geburtsdatum? Sieht Altern bei HIV-Patienten anders aus?

Seit Ende 2008 sammeln 37 Schwerpunktpraxen und Ambulanzen Daten zur Gesundheit von 750 Patienten, die über 50 Jahre alt sind. Initiiert wurde diese Studie von der DAGNÄ e.V., der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.

Studienpopulation

Drei Gruppen von Patienten werden in der Studie berücksichtigt: 250 HIV-positive Patienten mit und ohne Therapie, 250 HIV-negative Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und 250 HIV-negative Patienten mit keiner instabilen chronischen oder behand-

lungsbedürftigen malignen Erkrankung. Ca. 80 % der Patienten sind Männer, ca. 20 % Frauen, entsprechend der Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland.

Zielsetzung

Über 18 Monate werden mit Hilfe von standardisierten Untersuchungs- und Fragebögen sowohl klinische Daten als auch Daten zur psychosozialen und demographischen Struktur der Patienten erhoben. Neben dem Vitalstatus (Gewicht, BMI, Blutdruck), körperlichen Funktionen (Griffstärke) und der medikamentösen Behandlung werden bestehende und neu auftretende Komorbiditäten erfasst. Zusätzlich werden Labordaten, körperliche Aktivitäten der Patienten sowie

Alkoholkonsum und Rauchverhalten erhoben. In zwei Substudien werden zusätzlich die kognitiven Fähigkeiten der Patienten und mögliche Unterschiede der drei Patientengruppen bezüglich eines Testosteronmangels bzw. Hypogonadismus untersucht. Die Kohortenstudie 50/2010 soll zum besseren Verständnis der in der HIV-Patientengruppe auftretenden pathogenen Entwicklungen beitragen. Es ist immer noch unklar, ob in dieser Patientengruppe der Alterungsprozess schneller oder anders verläuft als bei anderen Patienten. Die HIV-Erkrankung selbst ist als Alterungsprozess beschrieben worden [1], Komorbiditäten bei HIV-Patienten wurden schon vielfach untersucht [2]. Im Folgenden zeigen wir die Unterschiede der drei Patientengruppen in ihrer körperlichen Konstitution bzw. ihren körperlichen Einschränkungen, wie sie sich in unserer Kohorte darstellen.

Körperliche Konstitution

Die Untersuchung der körperlichen Konstitution der Patienten umfasste den BMI der Patienten, die Griffstärke, den „Lifestyle“ (sportliche Aktivitäten und Rauchen) und die mit dem metabolischen Syndrom zusammenhängenden Faktoren Bauchumfang, Blutdruck, Lipide und Glucose. Wie zu erwarten, waren die Diabetiker häufiger übergewichtig (48 % BMI > 30 kg/m²), aber auch die Kontrollpatienten (19 % BMI > 30 kg/m²) hatten häufiger Übergewicht als die HIV-Patienten (nur 6 % BMI > 30); diese Unterschiede waren signifikant.

Bei der Messung der Griffstärke zeigten sich im Median keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen. Beim Vergleich mit den Normwerten in den Herstellerangaben fiel allerdings auf, dass zwei Drittel der Patienten in 50/2010 eine Griffstärke hatten, die unter dem altersadjustierten Durchschnittswert lag. Mit 74 % der HIV-Patienten lag sie in dieser Gruppe

sogar noch höher. Unsere Patienten lagen nicht im Durchschnitt, was aber nicht bedeutet, dass sie außerhalb der Norm liegen. Diese Daten werden noch überprüft und ausgewertet.

Bewusste Ernährung, Sport und Nikotinverzicht sind die Schlüssel zu einem eigenverantwortlichen Gesundheitsmanagement seitens der Patienten. Davon haben wir Sport und Rauchen unter die Lupe genommen: Ein Drittel der HIV- und Kontrollpatienten machte keinerlei Sport, bei den Diabetikern waren es fast die Hälfte (45 %), der Unterschied war signifikant. Nur wenige Patienten machten Sport einmal in der Woche, der Großteil der Patienten in allen Gruppen war zwei- bis mehrmals die Woche sportlich aktiv.

Das Rauchverhalten der Patienten aller drei Gruppen unterschied sich nicht wesentlich voneinander, zwischen 22 % und 28 % der Patienten rauchten.

Die Diagnose „Metabolisches Syndrom“ wird nach NCEP (National Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) gestellt, wenn mindestens drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt sind: Bauchumfang bei Männern über 102 cm, bei Frauen über 88 cm; Serumtriglyzeride über 150 mg/dL; HDL-Cholesterin von unter 40 mg/dL bei Männern bzw. < 50 mg/dL bei Frauen; Blutdruck von 130/85 mmHg oder mehr; Nüchternzucker von über 110 mg/dL. In der Tabelle sieht man, dass ca. jeder fünfte HIV- und jeder fünfte Kontrollpatient der 50/2010 Kohorte ein metabolisches Syndrom (nach NCEP) hatte. Die Kriterien, durch die das metabolische Syndrom sich konstituierte, unterschieden sich aber in den zwei Gruppen: Die HIV-Patienten wiesen höhere Triglyzeridwerte und niedrige HDL-Werte auf. Im Gegensatz dazu hatten die Kontrollpatienten ein metabolisches Syndrom aufgrund ihres erhöhten Blutdrucks und ihres Bauchumfangs.

Ausblick

Die meisten HIV-Medikamente haben mittlerweile eine geringe Toxizität und zum Teil niedriges Interaktionspotenzial. Natürlich vergrößert sich die Medikamenteneinnahmemenge der HIV-Patienten durch das zunehmende Alter auch bedingt durch Komorbiditäten. Behandler aus unterschiedlichen Disziplinen müssen die verabreichten Medikamente abstimmen. Andererseits müssen natürlich auch die Patienten verstärkt durch gesunde Ernährung und Sport mitarbeiten, um dem Alterungsprozess keinen zusätzlichen Vorschub zu leisten.

REFERENZEN

- 1 Effros R. Immune exhaustion in aging and AIDS: Parallel mechanisms and possible solutions. 15th CROI 2008, Boston, MA, USA. Abstract 105
- 2 AIDS Community Research Initiative of America (ACRIA). Research of Older Adults with HIV (ROAH). Webpage 2006; Available from: URL: www.acria.org

50/2010 Study Group

Dr. Baumann	Dres. Kuhlmann/Holm/Heiken
Dres. Baumgarten/Dupke/Carganico	Dr. Lauenroth-Mai
Dres. Brust/Schuster	Dr. Mauruschat
Dres. Busch/Christensen	Dres. Mayr/Schmidt
Dres. Denger/Sammler	Dr. Meurer
Dr. Dix	Dres. Mostaf/Procaccianti
Dres. Friese/Cseke	Dres. Pauli/Becker
Dres. Gippert/Hartmann	Dres. Plettenberg/Stöhr
Dr. Gospodinov	Dres. Rausch/Freiwald
Dr. Haberl	Dres. Reith/Gottstein
Dres. Hanhoff/Fussen	Dr. Schappert
Dres. Klausen/Hintsche	Dr. Schlote
Dres. Hoffmann/Hansen	Dr. Schölzel
Dres. Jägel-Guedes/Jäger	Dres. Schranz/Fischer
Dr. Karwat	Dr. Schuler
Dres. Ulmer/Frietsch/Müller	Dr. Stündel
Dres. Knecht/Klauke	Dr. Usadel
Dr. Köppe	Dr. Wünsche
	Dr. Zebhauser

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. phil. Birgit Mück
für die DAGNÄ 50/2010 Study Group
MUC Research GmbH
Karlsplatz 8, 80335 München
bmu@mucresearch.de

Tab. 1: Prävalenz des Metabolischen Syndroms in den drei Gruppen der 50/2010-Kohorte.

	HIV+ (ohne DM II)	Kontrollen	p-Wert
Metabolisches Syndrom ^o	20,0 %	21,7 %	p = n.s.
• Bauchumfang ≥ 102cm ♂ ≥ 88cm ♀	17,0 %	27,3 %	p < 0,001
• DM II oder Nüchternzucker ≥ 100 mg/dl	14,2 %	18,2 %	p = n.s.
• Triglyzeride ≥ 150 mg/dl*	65,4 %	46,4 %	p < 0,001
• HDL ≤ 40 mg/dl ♂ ≤ 50 mg/dl ♀*	37,2 %	25,5 %	p = 0,006
• Blutdruck ≥ 130/85 mmHg*^	45,9 %	65,9 %	p < 0,001

* nach NCEP (National Cholesterol Education Program [US DHHS]): 3 aus 5 Kriterien

* oder Medikamenteneinnahme

^ aktuelle Messwerte

INFO

**Der nächste MedReview
zum Thema HIV/AIDS
erscheint nach den
14. Münchner AIDS und
Hepatitis-Tagen
Ende April 2012
bei Wiley-Blackwell.**

14. Münchner
AIDS
und Hepatitis
Tage 2012
9.-11. März

**Direkt
nach der CROI
und vor dem EASL**

*Neue Präventionsstrategien, nachhaltiges
Wissensupdate, zukünftige Heilungschancen*

Dr. Hans Jäger
Kongressleitung

PD Dr. Christian Hoffmann
Wissenschaftlicher Tagungssekretär

KIS – Kuratorium für Immunschwäche e.V., München
Fachliche Planung und Gestaltung

Süddeutscher Verlag Veranstaltungen GmbH
Veranstalter

09. – 11. November 2012

neu: Dolce München Unterschleißheim

Ich bin interessiert! *bitte ankreuzen, falls gewünscht*

Bitte schicken Sie mir kostenlos und unverbindlich das Programm zu!

**Bitte informieren Sie mich über die begleitende Fachaussstellung
und die vielseitigen Präsentationsmöglichkeiten.**

Fax: 0 49 (0) 81 91/1 25 - 600
oder zurücksenden an:



Veranstaltungen

Süddeutscher Verlag
Veranstaltungen GmbH
14. Münchner AIDS- und Hepatitis-Tage
Theresa Schneider
D-86894 Landsberg

Name: _____

Firma/Institut: _____

Abt.: _____

Straße/PF: _____

PLZ/Ort: _____

Tel./Fax: _____

Datum: _____ Unterschrift: _____

Informationen auch im Internet
unter www.aids-tage.de
oder Tel.: 0 49 (0) 81 91/1 25-1 20

Veranstalter:

Veranstaltungen

In Zusammenarbeit mit:

**KIS – Kuratorium für
Immunschwäche e.V., München**

Ihre persönlichen Angaben werden von der SVV GmbH (evtl.
mit Hilfe von Dienstleistern) zum Zwecke der schriftlichen
Kundenbetreuung (z.B. Anmeldebestätigung, Informationen
über gleiche oder ähnliche Veranstaltungen) verarbeitet.

Wir nutzen außerdem Ihre Daten für unsere interne
Marktforschung. Falls wir als Dienstleister tätig sind, gilt das
gleiche für unsere Partnerunternehmen. Wenn Sie uns Ihre
E-Mail-Adresse angegeben haben, werden Sie gelegentlich
von uns über gleiche oder ähnliche Veranstaltungen per
E-Mail informiert.

Jederzeit haben Sie die Möglichkeit, der Nutzung Ihrer Daten
schriftlich bei SVV - Süddeutscher Verlag Veranstaltungen
GmbH, Justus-von-Liebig-Str. 1, 86899 Landsberg oder
mittels E-Mail an info@sv-veranstaltungen.de <<mailto:info@sv-veranstaltungen.de>> zu widersprechen.

Die SVV - Süddeutscher Verlag Veranstaltungen GmbH wird
Ihre Daten nicht an Dritte zu deren werblichen Nutzung
verkaufen.



Dr. med. Dr. phil. nat.
Christoph Königs

Dr. med.
Annette E. Haberl

HIV-positive Jugendliche und junge Erwachsene zwischen Pädiatrie und Erwachsenenmedizin

„Jung, unsterblich ... positiv“

Christoph Königs, Annette E. Haberl, Frankfurt am Main

„Hallo Sebastian, wie geht es Dir?“ – „Gut“ – ... – „Du siehst nicht so aus.“ – „Ich bin müde“ – „Du bist richtig k.o.“ – „Ja“ – „Magst Du Dich gerade nicht unterhalten?“ – „Nö!“ – „Ok. Wann soll ich denn wiederkommen?“ – „Keine Ahnung“ – „Soll ich Dich in Ruhe lassen?“ – „Ja!“ – „Dann schlaf gut. Bis bald.“ – „Tschö!“ So oder so ähnlich könnte das Gespräch zwischen einem oder einer chronisch kranken Jugendlichen und einem Mitarbeiter des psychosozialen Dienstes oder einer Ärztin/einem Arzt verlaufen. In der Kommunikation und Behandlung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen prallen Welten aufeinander. Dabei verhalten sich junge Menschen extrem verlässlich – jedoch entsprechend den Regeln ihrer eigenen Peergroup und nicht entsprechend denen der Behandler ...

Junge Menschen mit chronischen Erkrankungen sind keine Neuerscheinung, so dass sich berechtigterweise die Frage stellt, warum das Thema jetzt im Bereich HIV und AIDS thematisiert wird. In den letzten Jahren ist die genannte Altersgruppe die mit den größten Zuwachsraten. Das liegt zum einen an den sehr hohen Neuinfektionsraten von ca. 6.000 Jugendlichen und jungen Erwachsenen pro Tag und zum anderen an den überlebenden perinatal infizierten Kindern. Die letzte Gruppe erreicht vor allem in den westlichen Ländern jetzt das Erwachsenenalter. Bei weiterhin hohen Infektionsraten bei ca. 1.000 Kindern pro Tag und der notwendigerweise sich verbessernden Therapie bei Kindern weltweit, wird diese Gruppe weiterhin an Bedeutung zunehmen.

Auch in Deutschland und Europa altern die pädiatrischen Kohorten, wie sich am Beispiel der Frankfurter Kohorte deutlich zeigt (Abb. 1). Zusätzlich infizieren sich weiterhin Jugendliche und junge Erwachsene mit HIV. Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern, den USA und auch zu afrikanischen Ländern existiert in Deutschland kein spezifisches Angebot in der Versorgung von HIV-positiven Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Ähnlich wie bei anderen chronischen Erkrankungen, die sowohl Kinder als auch Erwachsene betreffen, wird der Bedarf nach einer Adoleszentenversorgung deutlich. Die niedrige HIV-Prävalenz in Deutschland darf das mangelnde Angebot nicht entschuldigen.

Eine verbesserte Versorgung von HIV-positiven Jugendlichen und jungen Erwachsenen erfordert eine interdisziplinäre, bedürfnisorientierte und vielschichtige Herangehens-

weise. Darauf abzielende Adoleszentenprojekte im Ausland zeigen an Laborparametern und vor allem an Lebensqualität und Zufriedenheit messbare Erfolge. Im Folgenden werden beispielhaft Aspekte der Bereiche antiretrovirale Therapie, neurokognitive Entwicklung und psychosoziale Aspekte aufgegriffen.

Um die besondere Situation der perinatal infizierten Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Hinblick auf die Therapie zu verstehen, sind die Besonderheiten der Therapie im Kindesalter relevant: Aufgrund der enorm schnellen Progressionsrate zu AIDS und des hohen Risikos zu versterben, werden alle Säuglinge nach Diagnose entsprechend der nationalen und internationalen Leitlinien antiretroviral therapiert. Dies hat zur Folge, dass der junge Erwachsene eine – wörtlich – lebenslange Therapie

bereits erhält. Dies in Kombination mit der Tatsache, dass Wirkstoffe für Kinder weniger und meist auch deutlich später erhältlich sind, resultiert in wenigen Therapieoptionen mit resistenten Viren und einer hohen Tablettenlast.

Auch wenn im Bereich Therapie weiterhin viele Fragen offen sind, hat die Etablierung der Kombinationstherapie mit dem einhergehenden drastischen Rückgang von Morbidität und Mortalität ein Überleben ins Jugendlichen- und Erwachsenenalter erst ermöglicht. Die Situation für die horizontal infizierten jungen Menschen unterscheidet sich in diesem Fall maßgeblich, die häufig von einfachen Therapieregimen profitieren. Ein Ziel gegenwärtiger Studien ist die Etablierung von verschiedenen Therapiestrategien zur Vereinfachung der Therapie für Jugendliche. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund zu sehen, dass mangelnde Adhärenz ein deutlich größeres Problem ist als bei jüngeren Kindern oder älteren Erwachsenen und mit einem entsprechend höheren Risiko an Therapieversagen verbunden ist. Hier schließt sich der Teufelskreis der geringeren Therapieoptionen mit weniger Wirkstoffen bei lebenslanger Therapie von Jugendlichen.

Eine der wichtigsten Aufgaben der Pädiatrie ist die Begleitung und Gewährleistung einer

Altersverteilung HIV-positiver Patienten (31-1) in %

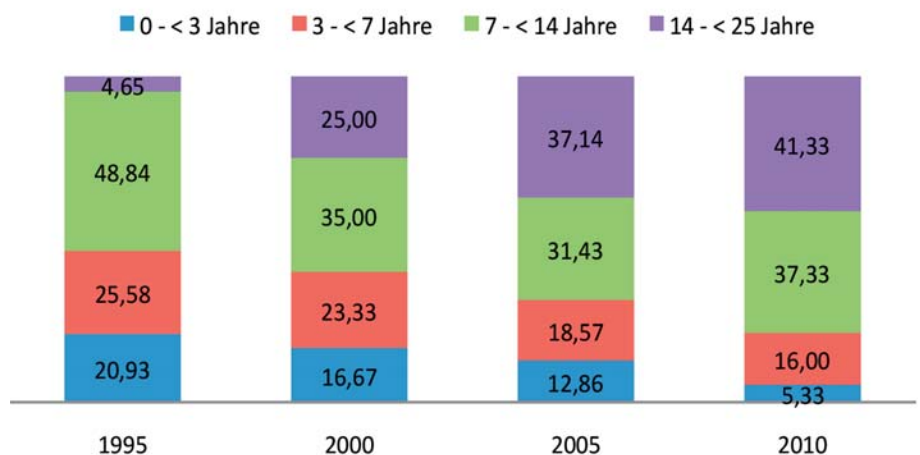


Abb. 1: Beispiel Frankfurter Kohorte: Auch in Deutschland und Europa altern die pädiatrischen Kohorten.

normalen körperlichen, psychischen und neurokognitiven Entwicklung. In der Gruppe der perinatal infizierten Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen findet man hier deutliche Defizite ebenso wie ein deutlich erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen. Im Vergleich zum Normalkollektiv haben infizierte Jugendliche ein über 7-fach erhöhtes Risiko an einer Depression zu erkranken und ein fast 4-fach erhöhtes Risiko an einer Angststörung zu leiden. Krankheit und Sterben passen nicht in die Vorstellungen eines jungen Menschen. Auf der Schwelle ins Erwachsenenendesein dominiert der Glaube an die eigene Unversehrtheit. Gedanken an den eigenen Tod kommen faktisch nicht vor. Stattdessen ist das Leben geprägt von Plänen. In diese Lebensrealität schlägt die Neuinfektion mit HIV oder das Bewusstwerden der eigenen HIV-Infektion ein, verbunden mit der Realisierung der eigenen, untherapiert tödlichen Erkrankung. Zusätzlich kommen HIV-spezifische Tatsachen wie die Stigmatisierung und Ausgrenzung zum Tragen, und dass es sich um eine sexuell übertragbare Erkrankung handelt, die somit die Entwicklung der eigenen Sexualität stark beeinflusst. Ein weiterer Aspekt ergibt sich durch die regelmäßige Medikamentengabe und bei den perinatal infizier-

ten Jugendlichen auch deren teilweise entstellenden Nebenwirkung, die sich bekanntermaßen häufig erst ab der Pubertät manifestieren. Der eigene Körper entspricht eben überhaupt nicht den Idealvorstellungen eines jungen Menschen und dessen Umgebung. Aufgrund der Besonderheit der Lebenslage und der Infektion äußern manche Jugendliche auch eine Frustration über die medizinisch behandelbare Infektion und müssen sich erst langsam mit dieser Tatsache auseinandersetzen, dass sie weiterleben werden. So stehen unterdrückte Viruslasten und normale CD4-Zellen im krassen Gegensatz zur eigenen Wahrnehmung, zur Lebensqualität und häufig auch zur ganz persönlichen oder beruflichen Perspektive.

Ein besonderer Bereich der Adoleszentenmedizin ist die Transition. Hier fehlen im HIV-Bereich die Angebote fast völlig, so dass es häufig einen harten Übergang von „Bobbycars“ in die „gefühlte Geriatrie“ gibt. Ein geordneter und begleiteter Übergang ist wiederum mit einem deutlich besseren Ergebnis im Krankheitsverlauf assoziiert. Hier ist eine enge Zusammenarbeit der HIV-Behandler aus der Pädiatrie und den verschiedenen Fachrichtungen der Erwachsenenmedizin, sowohl in den Kliniken als auch in den Praxen gefragt.

Der Herausforderung eine bessere Adoleszentenversorgung anzubieten, stellt sich ein Pilotprojekt der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS e.V. und der DAIG e.V. in Frankfurt am Main. Hier entsteht eine Transitionssprechstunde der Pädiatrie und der Inneren Medizin. Ziel ist es, einen geregelten Übergang in die „Erwachsenenversorgung“ der Klinik oder der Schwerpunktpraxen zu schaffen und somit diesen für die Jugendlichen zu erleichtern. Lernend von guten internationalen Beispielen ist die Sprechstunde eingebettet in ein interdisziplinäres Team, um vor allem auch den „nicht medizinischen“ Aspekten der Versorgung von jungen Menschen in einer schwierigen Lebenssituation zu begegnen und um auch praktische Hilfen anzubieten.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Dr. Christoph Königs
Immundefektambulanz 31-1
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
ckoenigs@zki.uni-frankfurt.de

Dr. Annette Haberl
HIVCENTER
J. W. Goethe Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main

SONDERBERICHT

Personalisierte HIV-Behandlung

Mehr Sicherheit durch valide Tests

Je besser eine Therapiestrategie dem Patientenprofil entspricht, desto erfolgreicher kann sie sein. Wie vor der Therapie individuelle Risiken erkannt werden können und welche Möglichkeiten dem Behandler zur Verfügung stehen, um anhand bestimmter Laborwerte eine geeignete Medikamentenkombination zusammen zu stellen, wurde in dem Symposium „Herr Doktor, was testen Sie da eigentlich?“ diskutiert.

Qualitätsverbesserung bei der Tropismustestung

Voraussetzung für die Wirksamkeit von CCR5-Antagonisten wie Maraviroc ist die Verwendung von CCR5 als Co-Rezeptor durch die Majorität der vorhandenen HI-Viruspopulation. Vor der Verordnung dieses Wirkstoffs ist deshalb ein Tropismus-Test erforderlich. Der Test gibt Auskunft darüber, welcher der möglichen Co-Rezeptoren von der HI-Viruspopulation eines bestimmten Patienten für den Fusionsprozess zwischen Ziel-Zelle und den HI-Viren genutzt wird – CCR5 oder CXCR4.

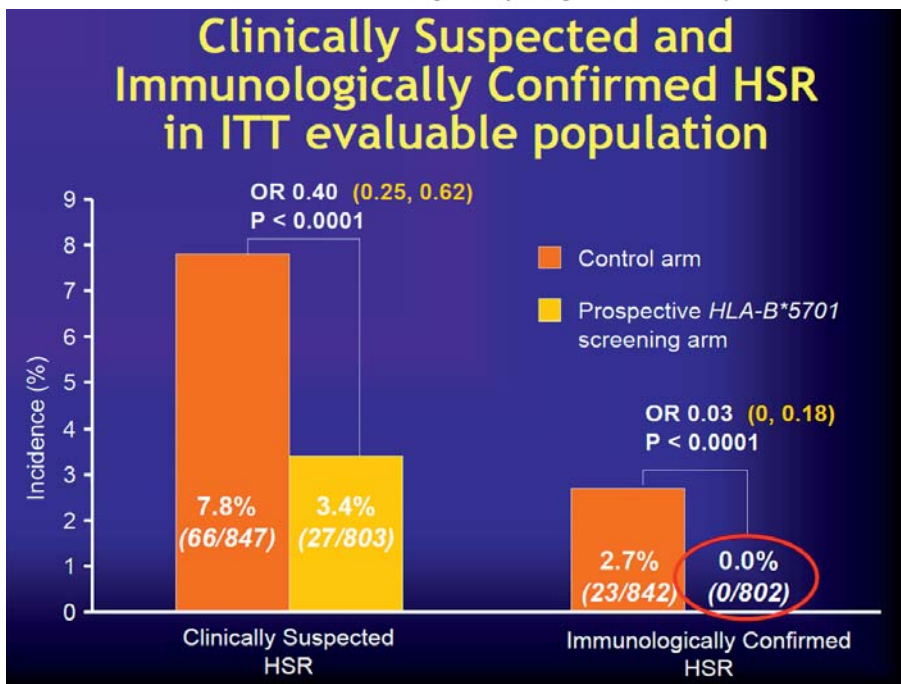
Die Tropismustestung wurde im Laufe der Zeit immer mehr verbessert. War der klassische phänotypische Test noch mit vielen Einschränkungen behaftet, werden mittlerweile genotypische Verfahren bevorzugt, da sie schneller und eindeutiger sind, erläuterte Dr. Thomas Berg, Labormediziner in Berlin. Der Tropismus wird dabei aus Gen-Sequenzen des V3-Loop im gp120 abgeleitet. Letztlich geht es darum, möglichst genau zu bestimmen, wie groß der Anteil an CXCR4-tropen HI-Viren an der Gesamtpopulation ist, um ein Therapieansprechen auf Maraviroc möglichst genau vorherzusagen. Die

Interpretation erfolgt durch den sog. geno2pheno-Algorithmus, der anhand der Anzahl der CXCR4-tropen Viren eine Falsch-Positiv-Rate (FPR) in % liefert. Offen ist in Fachkreisen noch die Frage nach dem optimalen Cut off, um mit Maraviroc erfolgreich zu sein.

Die deutschen HIV-Labore legen zurzeit überwiegend eine FPR von 12,5 % als Grenze fest. Alles, was darunter ist, wird als CCR5 deklariert. Das Problem ist, so kommentiert Berg die Cut off-Diskussion, dass es bei der Co-Rezeptorbestimmung kein „schwarz“ und „weiß“ gibt, d. h. bei jedem Patienten mit CCR5-tropen HI-Viren sind auch CXCR4-trope HI-Viren vorhanden – die ein Kombinationsmedikament von Maraviroc „abräumen“ muss. Das heißt, die Begleitmedikation spielt eine wesentliche Rolle für den Therapieerfolg.

Eine weitere Option, um die therapeutische

PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030)



Mallal S.1, Phillips E.2, Carosi G.3, Molina J.-M.4, Workman C.5, Tomažič J.6, Jagel-Guedes E.7, Rugina S.8, Kozlyev O.9, Flores Cid J.10, Hay P.11, Nolan D.1, Hughes S.12, Hughes A.13, Thorborn D.14, Benbow A.14 4th IAS Conference Sydney 2007

Sicherheit noch zu erhöhen, ist ein proviraler DNA-Test in peripheren mononukleären Zellen. In einem Multicenter-Test-Vergleich zeigte sich neben der Übereinstimmung zwischen viraler und proviraler Messung die Tendenz, mit dem proviralen Test mehr CXCR4-trope Viren zu detektieren als mit dem viralen Test.

Zusammenfassend stellte Berg fest, dass die Qualität des Tropismus-Test in internationalen Ringversuchen belegt ist und er das Therapieansprechen auf Maraviroc gut vorherzusagt. Aus seiner Sicht stehe einer ausschließlichen proviralen Messung mit einheitlichen Protokollen in allen Laboren nichts mehr im Wege.

Dies bestätigen auch die Daten aus der Berliner Kohortenstudie (n=160), aus deren Ergebnissen Dr. Stephan Dupke, Berlin, schlussfolgerte, dass mittels der proviralen Testung eine verlässliche Prädiktion des Virus-Tropismus möglich ist und dass Maraviroc bei den entsprechend vorher identifizierten Patienten sehr gut wirksam und verträglich ist.

HLA B* 5701 – ein echter pharmakogenetischer Marker

Wie bei den meisten Arzneimitteln kann es auch bei HIV-Medikamenten zu unerwünschten Ereignissen kommen, die ganz unterschiedliche Ursachen haben können – eine bestimmte genetische Disposition, Lebensstil, Komorbiditäten oder Komedika-

kationen. Echte allergische Reaktionen auf HIV-Wirkstoffe, so betonte Dr. Stefan Esser, Essen, sind absolut seltene Ereignisse. Dennoch werden gelegentlich Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) beobachtet. Bekannt ist der Zusammenhang zwischen Abacavir und einer HSR bei Patienten mit einer bestimmten HLA-Disposition – hierüber wird ausführlich in den jeweiligen Fachinformationen von Medikamenten, in denen Abacavir enthalten ist, informiert.

Zu einer HSR auf Abacavir kann es bei ca. 3-4 % der HIV-Positiven kommen, die im HLA-System das Allel HLA-B*5701 tragen. Die klinische Diagnose einer HSR ist jedoch sehr unspezifisch, so dass es lange Zeit schwierig war, den tatsächlichen Grund für eine HSR eindeutig zu detektieren.

Seit 2007 gibt es einen in internationalen Ringversuchen validierten Labormarker, der die Patientensicherheit diesbezüglich deutlich erhöht. Einfach und schnell zu bestimmen und zudem kostengünstig ist der HLA B* 5701-Test der „fast ideale Laborwert, um Patienten mit diesem Risiko zu identifizieren“, erläuterte Dr. Berg. In der pharmakogenetischen PREDICT-1-Studie (1) konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko einer HSR durch die Bestimmung von HLA-B*5701 vor Therapiebeginn stark minimieren lässt.

Um das Vorhandensein des Allels HLA-B*5701 auszuschließen, ist es also vor Beginn einer Therapie mit Abacavir-haltigen Kom-

inationen ratsam und hilfreich, einen entsprechenden Gen-Test durchzuführen. Der negative prädiktive Wert eines negativen HLA-B*5701-Testes liegt bei nahezu 100% und minimiert somit das Risiko der HSR unter Abacavir.

Im Fokus: Tubuläre Nierenschädigung

Ein wichtiger Aspekt der medikamentösen HIV-Therapie ist eine mögliche Beeinflussung der Nierenfunktion. Gängiges Verfahren, um diese zu beurteilen, ist die GFR-Berechnung. Je nach angewandter Methode (MDRD-Formel vs. Cockcroft-Gault-Formel) könne jedoch aufgrund der Abhängigkeit von Alter, Körperfett und Muskelmasse des Patienten die Nierenfunktion über- oder unterschätzt werden, erläuterte Dr. med. Martin Pachmann, München. Nierenfunktionsstörungen können prärenal, glomerulärer, tubulärer und interstitieller Natur sein. Jede dieser Schädigungen hat typische Leitsymptome, die mit verschiedenen Scores und Messmethoden zu identifizieren sind und so eine individuelle Diagnose zulassen. Bei HIV-Patienten ist insbesondere auch an eine medikamenteninduzierte Nephrotoxizität zu denken. So kann z. B. Tenofovir in den proximalen Tubuluszellen akkumulieren und die Zellen schädigen. Entsprechend werden in den aktuellen EACS-Guidelines regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion und eine sorgfältige Abwägung des Einsatzes von Truvada (Tenofovir) empfohlen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, vor allem bei einer Vorschädigung der Nieren und bei gleichzeitiger Therapie mit einem PI sollte die Medikation umgestellt oder ggf. ein anderer geeigneter Kombinationspartner mit geringerem Risiko für eine Nierenerkrankung eingesetzt werden.

1 Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir N Engl J Med 2008;358:568-79

Quelle: Satelliten-Symposium „Herr Doktor, was testen Sie da eigentlich?“ im Rahmen des 21. DAGNÄ-Workshops, am 10. September 2011 in Köln, Veranstalter: ViiV Healthcare GmbH

INFO

**Das umfangreiche
MedReview-Archiv
im Internet:**

www.medreviews.de

SONDERBERICHT

HIV-positiv, 50+, männlich, Raucher – schlechte Prognose?

Die neue Herausforderung: Risikoadaptiert behandeln

Mit steigender Lebenserwartung durch bessere Behandlungsmöglichkeiten werden allgemeine Risikofaktoren, die mit dem Alterungsprozess einhergehen, auch für HIV-positive Patienten relevant. Immer häufiger geht es um Patienten, die ihre Infektion erfolgreich behandeln, aber ab einem bestimmten Alter mit kardiovaskulären, nephrologischen oder neurologischen Beschwerden zu ihrem Arzt kommen. Es stellt sich die Frage, was ist alters-, was ist HIV- oder möglicherweise ART-bedingt? Und kann man „präventiv“ gegensteuern?

Seit längerem gibt es Hinweise darauf, dass HIV-Patienten neben den allgemeinen Mortalitäts-Risiken (Alter, Nikotinabusus!, BMI, kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische Veränderungen) zusätzlichen Gefährdungen ausgesetzt sind. Neben dem „normalen Alters-Check“ nach den bekannten Scores sollte bei einem Risikopatienten deshalb immer geprüft werden, ob ggf. eine Substanz oder Kombinationen der ART seine Prognose verschlechtern könnten und deshalb die Therapie geändert werden sollte.

Andererseits gibt es nur wenige randomisierte Studien zur der Frage, worauf Komorbiditäten, die im Krankheitsverlauf eines HIV-Patienten auftreten, zurückzuführen sind. Die meisten dieser „Signale“ kommen aus Kohortenstudien, z. T. sind die Aussagen widersprüchlich. Entsprechend gering ist die Datenlage zu therapeutischen Empfehlungen bei dieser oder jener Risikokonstellation.

Dennoch sollte man solche Beobachtungen ernst nehmen, die Erkenntnisse sorgfältig sammeln und bei Festlegung einer individuellen Therapiestrategie möglichst schon berücksichtigen, um ggf. den Herzinfarkt, die Niereninsuffizienz oder erhebliche neurologische Defizite beim einzelnen Patienten zu verhindern.

Im Fokus:

Herz, Nieren, Knochen und Gehirn

HIV-Patienten haben, wie Dr. Stefan Esser, Essen, demonstrierte, ein erhöhtes Herzinfarktrisiko, weil viele Risikofaktoren zusammen kommen: zunehmendes Alter, Rauchen, erhöhte Blutfettwerte und ART. Ein viel diskutiertes Thema ist z. B. der in der D:A:D-Kohorte beobachtete Zusammenhang der Gabe von Abacavir und einer gering erhöhten Herzinfarktrate. Darüber sei das letzte Wort jedoch noch nicht gesprochen, da die Pathogenese für einen solchen Mechanismus nicht geklärt und somit diese

Assoziation nicht eindeutig nachgewiesen ist, konstatierte Esser. Ebenso wurde in D:A:D die Einnahme von PI als ein kumulatives Risiko für eine Blutfetterhöhung beschrieben – ist die ART für diese Erhöhung der Blutfettwerte verantwortlich, sollte man über eine Umstellung der Therapie nachdenken, ehe man ein weiteres Medikament verabreicht.

Auch die Problematik einer medikamenteninduzierten Nephrotoxizität bei HIV-positiven Patienten beschäftigt die Fachgruppe seit längerem. So gibt es Belege dafür, dass z. B. Tenofovir in den proximalen Tubuluszellen akkumulieren und die Zellen schädigen kann. Insbesondere bei Risikopatienten und bei nachgewiesener Assoziation zwischen medikamentöser Therapie und Verschlechterung der Nierenfunktion sollte ein anderer Kombinationspartner mit geringerem Risiko für eine Nierenerkrankung eingesetzt werden, sagte Dr. Tim Kümmerle von der Uniklinik Köln. Eine klare Kausalität zwischen der Verschlechterung der Nierenwerte und der Gabe von Tenofovir sei aber nicht eindeutig bewiesen. Allerdings, so ergänzte Kümmerle, wurde aktuell in einem Posterbeitrag auf der IAS 2011 in Rom [1] gezeigt, dass in Kombinationen von Tenofovir mit bestimmten PI (Lopinavir, Atazanavir) das Risiko, eine Nierenfunktionsstörung auszulösen, dramatisch ansteigt, während die Kombination mit Darunavir diesbezüglich unauffällig blieb. Es gibt also durchaus Unterschiede, je nachdem, welchen Kombinationspartner man wählt. Bei der Nephrotoxizität spielen möglicherweise pharmakokinetische Mechanismen eine Rolle, die noch näher erforscht werden müssen, um eindeutige Schlüsse zu ziehen, so Kümmerle.

Ähnliche Hinweise gibt es aus der ACTG 5224 Studie (einer Sub-Studie der ACTG 5202) zum Zusammenhang von medikamentöser Therapie und Knochendichte. Patienten, die Tenofovir und einen PI in

Kombination erhielten, wiesen im Vergleich zu anderen Kombinationen eine stärker verminderte Knochendichte auf [2].

Der für HIV-Patienten wichtigste, und vom Alter unabhängige Risikofaktor für einen Herzinfarkt oder die Knochendichteverminderung ist das Rauchen. Außerdem können noch Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung und Drogenabusus das Risikoprofil des einzelnen Patienten verschlechtern. Wichtigste präventive Maßnahme zur Risikominimierung ist deshalb eine konsequente Lebensstiländerung des Patienten.

Dr. Christoph Stephan, Frankfurt, stellte die Frage nach dem Zusammenhang zwischen ART und ZNS zur Diskussion. Inzwischen weiß man, dass sowohl das HI-Virus direkt oder andere Erkrankungen infolge der geschwächten Immunabwehr Ursachen für neurologische Krankheiten bei HIV und Aids sein können. Insbesondere bei der Langzeitbehandlung wurden unter Einsatz bestimmter Substanzen, wie etwa Efavirenz, neuropsychologische Defizite beobachtet. Obwohl es auch auf diesem Gebiet noch viel Diskussions- und Forschungsbedarf gibt, waren sich die Experten in diesem Symposium einig, dass das Gehirn jenes Organ ist, bei dem man am wenigsten Risiken tolerieren würde und deshalb möglichst gut liquorgängige Substanzen einsetzen sollte. Zur Abschätzung der ZNS-Wirksamkeit von Medikamenten bedient man sich heute des sog. Letendre Score. Je höher der Wert ist (mindestens 7 ist mit einer ausreichenden Supprimierung der VL assoziiert), desto besser gelangen die Medikamente ins ZNS und desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass HIV im Liquor nachweisbar ist. Beispiel: Kivexa®, bestehend aus Abacavir (3) und Lamivudin (2) in Kombination mit Nevirapin® (4) hat den Letendre-Score 9.

LITERATUR

- 1 IAS 2011 Rockwood et al. TuPE250
- 2 McComsey G et al. CROI 2010. Abstract 106LB

Quelle: Satelliten-Symposium „Frau Doktor, wie geht es mir in 10 Jahren?“ im Rahmen des 21. DAGNÄ-Workshops, am 09. September 2011 in Köln, Veranstalter: ViiV Healthcare GmbH



Dr. med. Nazifa Qurishi

Der spannende Fall: Mehrfach transplantiert

Nazifa Qurishi, Köln

Die Einführung hochaktiver antiretroviraler Kombinationstherapien (HAART) hat die Lebenssituation von HIV-infizierte Patienten in vieler Hinsicht positiv verändert. Auch Organtransplantationen sind inzwischen nicht mehr undenkbar, gleichwohl eine Transplantation mit vielen Problemen verbunden sein kann. Die folgende Kasuistik demonstriert, was möglich ist und welche besonderen Umstände berücksichtigt werden sollten.

Ein 47-jähriger Patient aus Deutschland, Erstdiagnose HIV-Infektion 07/1997, entwickelte eine fulminante akute Hepatitis B-Infektion, die im Juli 1997 zu einer orthotopen Lebertransplantation (oLTX) in der Uniklinik Bonn führte. Wenige Tage später kam es zur Retransplantation bei primärem Transplantatversagen. In dieser Zeit musste er wegen eines akuten Nierenversagens zusätzlich hämodialysiert werden. Bezüglich der gleichzeitig diagnostizierten HIV-Infektion befand er sich im stabilen Stadium CDC A1. Die immunsuppressive Therapie erfolgte mit Cyclosporin A. Zur Prophylaxe einer Hepatitis B-Reinfektion erhielt er alle 5–6 Wochen Immunglobuline (Hepatect®) i.v. mit regelmäßiger Bestimmung des Anti-HBs-Titers.

Als akute post-oLTX Komplikation entwickelte der Patient Stenosen der A. hepatica, der Pfortaderanastomose und des Gallengangs im Anastomosenbereich, zusätzlich noch eine Thrombose der V. cava inferior. Nach zwei schweren nekrotisierenden Pankreatitiden jeweils 12/1997 und 2001 war eine chronische Pankreasinsuffizienz die Folge. Seine erste akute Abstoßungsreaktion war im September 2002, die medikamentös behandelt wurde.

Chronisch kam es zu rezidivierenden benignen Stenosen des Gallengangs im Anastomosenbereich und zu Cholangitiden bei initialem Verdacht auf ischämische Cholangiopathie. Dies führte in den darauffolgenden Jahren zu regelmäßigen stationären Aufnahmen und Stentwechsel im Bereich der Stenosen des Gallengangsystems.

Im Laufe dieser Jahre entwickelte der Patient leider erneut eine Leberzirrhose. Zur Klärung der Genese führten wir eine Leberpunktion durch, die eine kleinknotige Leberzirrhose aufgrund der ischämischen Cholangiopathie zeigte. Statt Aszites, kam es

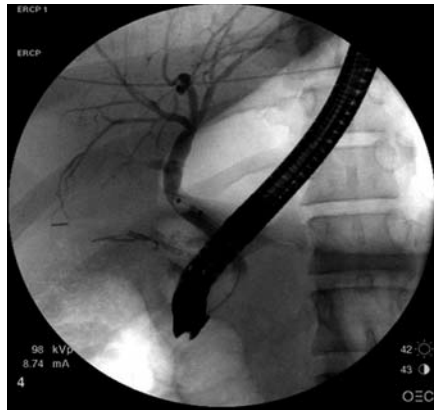


Abb. 1: ERCP-Befund: Stenosen im Gallengangsystem.

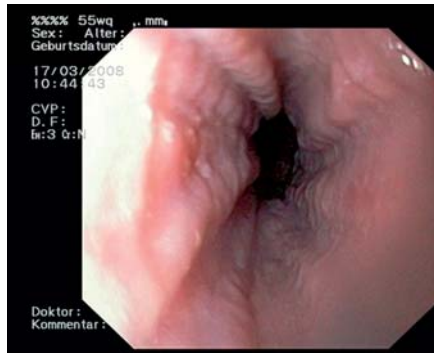


Abb. 2: Endoskopiebefund: Ösophagusvarizen I-II°.

zu rezidivierenden Hydrothoracis, die jedes Mal durch Pleurapunktion entlastet wurde. Im weiteren Verlauf kam es zur Entwicklung von hypertensiver Gastropathie und Ösophagusvarizen II°, chronischer Niereninsuffizienz Stad. III unter Cyclosporin A mit renaler Anämie, arterieller Hypertonie und schließlich zum Hepatorenalen Syndrom. Zwischenzeitlich leiteten wir 2004 bei abnehmender CD4-Zellzahl eine antiretrovirale Therapie mit geboostertem Fosamprenavir und Eпивir ein und passten die Dosis von Cyclosporin A aufgrund der kompetitiven Hemmung von CYP3A4, das am Abbau und

an der Ausscheidung von Cyclosporin beteiligt ist, auf 15 mg/Tag an. Die normale Erhaltungsdosis beträgt 2–6 mg Cyclosporin pro kg Körpergewicht.

Bei zunehmender Verschlechterung der hepatischen Funktion und gleichzeitiger chronischer Niereninsuffizienz diskutierten wir mit den chirurgischen Kollegen Ende 2009 über eine mögliche Leber- und Nierentransplantation. Unser Patient war bereit, sich ein letztes Mal einer Organtransplantation zu unterziehen. Die chirurgischen Kollegen waren jedoch mit einer Doppelorgantransplantation bei nicht unterschätzbarem OP-Risiko und Komorbidität des Patienten zurückhaltend. Im April 2010 konnten wir ihn mit einem MELD-Score von 26 zur erneuten oLTX melden.

Der MELD-Score wurde 2002 durch das United Network for Organ Sharing UNOS, einer US-amerikanischen Organtransplantationsgesellschaft, eingeführt und basiert auf drei Laborparametern, die von Wissenschaftlern der Mayo Klinik in den USA als die zuverlässigsten Prädiktoren des Verlaufs einer schweren, transplantationspflichtigen Lebererkrankung herausgefiltert wurden:

MELD Score = 10 {0.957 Ln(Serumkreatinin) + 0.378 Ln(Bilirubin ges.) + 1.12 Ln(INR) + 0.643}

Im weiteren Verlauf entwickelte unser Patient Ende April 2010 akute perianale Blutabgänge und wenige Tage später stationär Ösophagusvarizenblutung, die zu intensivmedizinischer Behandlung führte. Bei zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes und einem MELD von 32 erfolgte im Mai 2011 die Re-Re-Transplantation der Leber mit anschließendem achtwöchigen Intensivaufenthalt. Die akute Abstoßungsreaktion behandelten wir mit hochdosiertem Cortison und Azathioprin. Es erfolgten mehrere ERCP's bei postoperativer Gallengangsstenose im Anastomosenbereich.

Im September 2010 stellte sich der Patient nach einer kurzen Erholungsphase zu Hause in der Praxis vor und zeigte Veränderung an seinen Unterschenkeln.

Der Klinische Befund sprach für ein kutanes



Abb. 3: Kaposi-Herde am Unterschenkel.

Kaposi Sarkom (KS), der histologische Befund bestätigte die Diagnose. Wir führten insgesamt fünf Zyklen Chemotherapie mit liposomalem Doxorubicin durch, die zum Verschwinden der KS-Herde führte.

Bei zunehmender Schmerzsymptomatik ins-



Abb. 4: Befund nach 5 Zyklen Chemotherapie mit Doxorubicin.

besondere in der linken Hüfte führten wir eine MRT durch, die eine beidseitige Hüftkopfnekrose links mehr als rechts zeigte. Bei chronischer MRSA-Kolonisation und Gefahr der MRSA-Infektion des Hüftgelenkes sind die orthopädischen Kollegen zur

Zeit einer Operation gegenüber zurückhaltend.

Seit Juli 2011 wird unser Patient bei terminaler Niereninsuffizienz hämodialysiert.

Der oben genannte Fall soll nicht nur die Schwierigkeiten und Komplikationen, die eine Organtransplantation mit sich bringen kann, zeigen, sondern auch verdeutlichen, dass hinter diesem Berg an Medizin der Mensch im Mittelpunkt steht. Er soll nicht zum Instrument der modernen Medizin werden. Es ist wichtig, in so einem komplizierten Fall immer wieder an die Psyche des Patienten zu denken und ihm vor jedem Entscheidungsschritt ausreichend Zeit zum Nachdenken zu geben.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Nazifa Qurishi
Gemeinschaftspraxis Gotenring
Gotenring 27
50679 Köln
qurishi@pgg-koeln.de

SONDERBERICHT

Die Vorteile der neuen Retardformulierung von Nevirapin Einmal täglich für eine erfolgreiche Langzeittherapie

Jeder Arzt, der HIV-Patienten behandelt, weiß aus seiner Praxis, wie immens wichtig die Adhärenz des Patienten für den Therapieerfolg ist. Diese steigt in beträchtlichem Maße, wenn ein Medikament nur einmal täglich eingenommen werden muss. Die neu entwickelte Retardformulierung des in der HIV-Langzeittherapie seit langem erfolgreich eingesetzten Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmers Nevirapin trägt dieser Erkenntnis Rechnung.

Angesichts eines Therapiezeitraums im Rahmen einer modernen HAART von womöglich mehr als 40 Jahren ist die Rolle des Patienten bei der HIV-Therapie von entscheidender Bedeutung. Der tatsächliche Nutzwert einer Arznei ergibt sich nämlich nicht nur aus ihrer Wirksamkeit, sondern gleichermaßen aus der Adhärenz des Patienten. Mit dieser Beobachtung leitete Dr. Birger Kuhlmann, Arzt für Innere Medizin in der Infektiologischen Schwerpunktpraxis Georgenstraße in Hannover, seinen Vortrag „Einflussfaktoren der Adhärenz“ im Rahmen des Satelliten-Symposiums „Der Countdown läuft ...“ ein. Non-Adhärenz führt bei HIV bekanntermaßen dazu, dass das Virus relativ zügig Resistenzen ent-

wickelt, wenn ein bestimmter Wirkstoffspiegel im Plasma des Patienten unterschritten wird.

Studien haben gezeigt, dass die Einfachheit der Einnahmeschemata die Adhärenz stärken. Eine geringe Anzahl an Tabletten wird eindeutig bevorzugt, ein Großteil der Patienten wünscht sich die einmal tägliche Einnahme eines Medikaments, was tatsächlich die Adhärenz verbessert. [Moyle 2003; Saini 2009] Die Befragung von HIV-Patienten hinsichtlich des Einnahmezeitpunkts im Rahmen einer HAART ergab, dass nur 4 % der Befragten eine Einnahme morgens kritisch für die Adhärenz betrachteten, stattdessen jedoch eine Einnahme abends 26 % und nachmittags sogar 61 %. [Ostrop 2000]

Hinzu kommt, dass viele Menschen heute mit unregelmäßigen Arbeitszeiten leben müssen. Nach Erhebungen des Statistischen Bundesamtes hatten im Jahr 2003 48 % der Erwerbstätigen unregelmäßige Tagesabläufe, etwa Schicht- oder Bereitschaftsdienste. Eine einmal täglich einzunehmende Retardformulierung stellt in diesem Zusammenhang eine Erleichterung im Medikamentenregime dar.

Die Eigenschaften der neuen Retardformulierung von Nevirapin erläuterte Prof. Dr. med. Hartwig Klinker, Infektiologe und Facharzt für Gastroenterologie und Innere Medizin an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg in seinem Vortrag „Pharmakokinetik von Retardformulierungen“. Er legte zunächst die Pharmakokinetik einer schnell freisetzenen Wirkstoffformulierung dar, der Formulierung, in der Nevirapin bislang erfolgreich eingesetzt wird: Nach der oralen Einnahme bei einer schnell freisetzenen Formulierung wird der Wirkstoff oft im

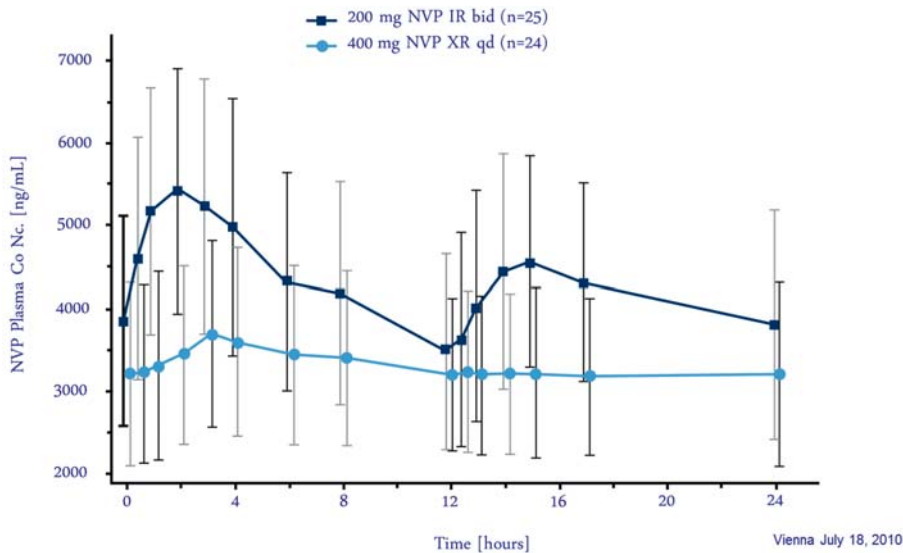


Abb. 1 Vergleich der Plasmakonzentration von 200 mg Nevirapin in der herkömmlichen, sofort wirkenden Formulierung (NVP IR) bei zweimal täglicher Einnahme und von 400 mg Nevirapin in der neuartigen Retardformulierung (NVP XR) bei einmaliger Einnahme über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die Plasmaspitzenwerte konnten bei der Retardformulierung deutlich verringert werden.

Magen vollständig aufgelöst, was zu einem raschen Anstieg der Plasmakonzentration führt, bis die maximale Konzentration (Spiegelspitze) erreicht worden ist. Danach fällt die Plasmakonzentration bei der Metabolisierung der Substanz in der Distributionsphase wieder langsam ab, bis der Talspiegel der Plasmakonzentration erreicht wird. Der Spitzenspiegel der Plasmakonzentration kann mit erhöhter Toxizität und damit unerwünschten Ereignissen korrelieren, bei einem Unterschreiten eines unteren Schwellenwertes ist die Wirksamkeit des Medikaments nicht mehr gewährleistet. Wünschenswert ist dagegen, sich in einem konstanten therapeutischen Fenster zu bewegen, ohne extreme Spitzenspiegel und ohne, dass der Talspiegel unterschritten wird. Genau dies können Retardformulierungen leisten: Die Plasmakonzentration bleibt konstant und es gibt keine extremen Schwankungen, weder zur maximalen Konzentration noch zum Talspiegel hin.

Um dieses Ziel zu erreichen, muss eine Tablette so beschaffen sein, dass der gesam-

te Wirkstoff nicht sofort freigesetzt wird, sondern langsam und kontinuierlich. Bei der neu entwickelten Retardformulierung von Nevirapin, 400 mg Viramune® Retardtablette, ist der Wirkstoff in einer bestimmten Dichte in ein Gerüst quellbarer Polymerketten eingebunden. Auf dem Weg der Retardtablette durch den Gastrointestinaltrakt quellen diese Polymerketten von der äußeren Schicht der Retardtablette nach innen sukzessive auf, der Wirkstoff wird auf diese Weise erst allmählich abgegeben: Zunächst lösen sich die Randschichten der Retardtablette durch den Magensaft und nur der Wirkstoff, der sich in den äußeren Schichten befindet, wird freigesetzt. Im Zwölffingerdarm dringt Flüssigkeit weiter in die nächsten Außenschichten der Retardtablette und führt hier zu einem Aufquellen der Polymerketten, so dass der darin eingebundene Wirkstoff gelöst wird. Auf dem weiteren Weg geht dieser Quellprozess der Polymerketten im Jejunum, Ileum und Kolon sukzessive weiter. Selbst im absteigenden Kolon befinden sich innerhalb des nunmehr fast

vollständig erodierten Polymerkettenverbandes immer noch Wirkstoffmoleküle, die freigesetzt werden. Auf diese Weise kann Nevirapin tatsächlich auf der gesamten Strecke des Gastrointestinaltrakts absorbiert werden. Dass nicht nur im Magen, sondern auf dem gesamten Weg bis zum Kolon Wirkstoff aufgenommen werden kann, konnte in einer Studie gezeigt werden. [Macha 2009] Hinsichtlich der Wirksamkeit der Retardformulierung haben Daten aus der aktuellen VERxVE-Studie gezeigt, dass bei der Retardformulierung die Ergebnisse sowohl im virologischen Ansprechen als auch bezüglich des Anstiegs der CD4-Zellen gegenüber der schnell freisetzenden Formulierung nicht nur vergleichbar, sondern sogar ein wenig besser sind. [Gathe 2011] Bei den unerwünschten Ereignissen sind die Ergebnisse bei der Retardformulierung gegenüber der herkömmlichen, schnell freisetzenden Formulierung ebenfalls ähnlich. Es verdichtet sich sogar der Eindruck, dass bei der Retardformulierung die Nebenwirkungen, was Leber und Haut anbelangt, tendenziell etwas geringer sind. Das kann damit zusammenhängen, dass extreme Spitzenspiegel bei der Retardformulierung erfreulicherweise nicht beobachtet werden (Abb. 1). Außerdem hat sich noch ein weiterer Vorteil bei der Retardformulierung von Nevirapin gezeigt: Sollte bei dieser Darreichungsform die Einnahme an einem Tag vergessen werden, bleibt selbst 48 Stunden nach Einnahme die Plasmakonzentration noch komfortabel oberhalb eines unteren Schwellenwertes. [MacGregor 2011] Aufgrund des deutlich konstanteren Plasmaspiegels kann die HIV-Therapie mit der Retardformulierung von Nevirapin verbessert werden. Es ist außerdem damit zu rechnen, dass die für den Therapieerfolg unabdingbare Adhärenz gesteigert werden kann.

Quelle: Boehringer Ingelheim Satelliten-Symposium „Der Countdown läuft ...“ im Rahmen des 21. DAGNÄ-Workshops in Köln am 9. September 2011

INXFO – Das Interdisziplinäre Experten Forum

Zur Klärung komplexer medizinischer Fragestellungen im Bereich HIV/Aids und Hepatitis wurde von einer in diesem Bereich erfahrenen Experten-gruppe eine neue Service-Plattform gegründet. Hier kann zukünftig ein interdisziplinärer fachlicher Meinungsaustausch von Medizinern verschiedener Fachrichtungen und Pharmakologen stattfinden, um bestimmte medizinische Anfragen, die in der täglichen Praxis auftreten, zeitnah und unkompliziert zu beantworten und optimale Therapieentscheidungen zu finden. Zielgruppe sind nicht nur HIV-Behandler und Hepatologen,

sondern Ärzte aller Fachrichtungen, die in der Versorgung von Patienten mit HIV- und/oder Hepatitis-Infektion tätig sind.

Die Ansprechpartner von INXFO stehen für Anfragen von Ärztinnen und Ärzten zur Verfügung. Die Anfragen werden an einen oder mehrere Spezialisten weitergeleitet. Ziel ist eine kurzfristige Beantwortung der meisten Fragestellungen per E-Mail oder Telefon. Zur Lösung von komplexen fachübergreifenden medizinischen Problemen können bei Bedarf Telefonkonferenzen organisiert werden.

Für die Organisation und Logistik von INXFO sind Patrick Braun, Tim Kümmerle, Leonie Meemken, Eva Wolf und Christoph Wyen verantwortlich. Das Beratungsforum, das von der Firma Abbott unterstützt wird, wird den Ärzten voraussichtlich ab dem 01.01.2012 unter www.INXFO.de kostenfrei zur Verfügung stehen.





Dr. med. Thomas Buhk

Akzeptanz stärken, Diskriminierung verhindern ,late presenter' – Spät diagnose HIV/AIDS

Thomas Buhk, Hamburg

Aus medizinischer Perspektive ist die möglichst frühe Kenntnis der eigenen HIV-Infektion sowohl im Interesse des Patienten, wie auch der Allgemeinheit. Hohe Quoten von 'late presentern' sind in einer Gesellschaft Indiz einer Schiefelage.

Eine international einheitliche Definition der 'late presenter' gibt es nicht. Im allgemeinen wird eine HIV positive Person als 'late presenter' bezeichnet, wenn bei der ersten Bestimmung der CD4-Helferzellen die Grenze von 200/µl unterschritten wird. Von very 'late presentern' spricht man bei einer Unterschreitung von 50/µl oder unabhängig von der Helferzellenzahl, wenn die HIV-Infektion erst durch eine AIDS definierende Erkrankung entdeckt wurde. Weiterhin kann man noch die ,late testers' und die ,late HAART initiators' unterscheiden.

Das RKI publiziert jährlich die Inzidenz von 'late presentern'. Wie in der Abbildung 1 erkennbar, ist das Auftreten von 'late presentern' in den untersuchten unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen (MSM, IVD, HET und HPL) unterschiedlich. Bei der Erhebung dieser Zahlen wird allerdings nicht zwischen Patienten mit einer akuten oder einer chronischen HIV-Infektion unterschieden.

Eine internationale Gruppe [Antinori et al. HIV medicine 2011] versuchte kürzlich eine Konsensusdefinition, hier empfahl man von 'late presentern' schon ab einer Helferzell-

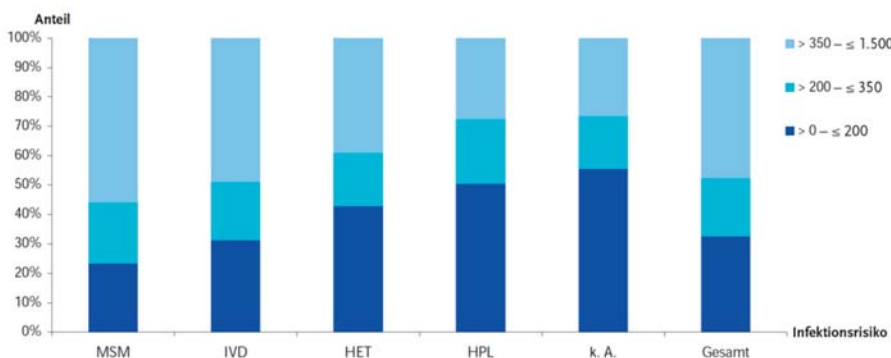
zahl von <350/µl und von einer ,presentation with advanced HIV disease' ab einer Helferzellzahl von <200/µl oder einer gleichzeitig auftretenden AIDS definierenden Erkrankung zu sprechen.

Eine Anhebung der Höhe der Helferzellzahl auf 350/µl, um als 'late presenter' zu gelten, halte ich zum jetzigen Zeitpunkt für zweit-rangig. Nicht eine strengere Definition ist vonnöten, sondern die Analyse mit entsprechenden gesundheitspolitischen Maßnahmen, die HIV positiven Mitbürgern ermöglichen, früher nach HIV-Test zu erscheinen. In Europa gibt es für Länder wie Großbritannien, Frankreich, Spanien, Italien und Schweden Untersuchungen über die Häufigkeit des Auftretens von 'late presentern' sowie mit welchen Risikofaktoren diese verbunden sind. Sind diese Zahlen auch nur begrenzt miteinander vergleichbar, weil unterschiedliche Kriterien zur Definition der 'late presenter' herangezogen wurden, so zeigt sich, dass in diesen Ländern die 'late presenter' jeweils rund ein Drittel ausmachen. Risikofaktoren/Risikogruppen für eine late presentation sind: Nicht Kaukasier, Migranten, höheres Lebensalter, Heterosexuelle. Zu Männern bzw. Frauen sind die

Daten widersprüchlich und überschneiden sich teilweise mit den anderen Kriterien.

Was sind die Konsequenzen einer late presentation?

- Die CD4-Zellerholung läuft nach dem Beginn einer HAART schleppender und bleibt auf einem insgesamt niedrigerem Niveau. Die unbehandelte chronisch verlaufende HIV-Infektion führt nicht nur zu einer Schwächung des Immunsystems, sondern auch zu einer zunehmenden Zerstörung, so dass sich, je mehr CD4-Zellen depletiert sind, desto weniger nach einem HAART-Beginn zurückbilden können.
- Die höhere Inzidenz 'AIDS definierender -' und 'Nicht AIDS definierender Erkrankungen' ist der niedrigen CD4-Zellzahl geschuldet, die ein höheres Risiko des Auftretens dieser Erkrankungen mit sich bringt, einschließlich kardiovaskulärer Ereignisse (siehe Smart Studie).
- Je niedriger die Helferzellzahl beim Therapiebeginn liegt, desto höher ist auch das Risiko des Auftretens eines Immunrekonstitutionssyndromes (IRIS).
- Durch das Zusammenkommen unterschiedlicher behandlungsbedürftiger Erkrankungen steigen auch die gemeinsam einzunehmenden Therapien und damit das Risiko des Auftretens von Interaktionen (drug-drug interactions).
- Mit dem vermehrten Auftreten von 'late presentern' ist eine höhere Rate von Krankenhausaufenthalten verbunden.
- Das Risiko an den Folgen der HIV-Infektion in diesem Stadium mit niedrigen CD Helferzellen zu versterben ist deutlich erhöht (höhere Mortalität).
- Durch die Komplexität der Gesamtsituation bei den 'late presentern' entstehen dem Gesundheitssystem deutlich höhere Kosten.
- Und nicht zuletzt ist zu bedenken, dass die lange Zeit der unbehandelten HIV-Infektion mit einem erhöhten Risiko der Weiterverbreitung des HI-Virus verbunden ist. Ein spezielles Therapieregime für 'late presenter' wird nicht empfohlen. Die Unterschiede der NUC-Partner, die sogenannte



CD4-Zellzahl (Zellen/µl) zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose bei neudiagnostizierten HIV-Infektionen in den Jahren 2006 bis 2010 (nur Meldungen mit Angaben des Infektionsrisikos, n = 4.775)

Quelle: HIV-Meldungen gemäß § 7(3) IfSG

Stand: 1.3.2011

Abb. 1: RKI Publikation zu 'late presentern' – Auftreten in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen.

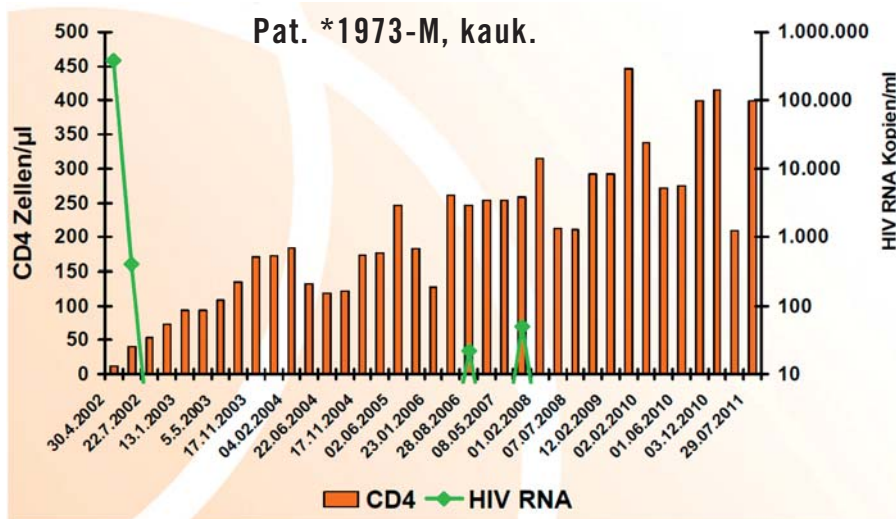


Abb. 2: Patientenbeispiel: Die 350iger Grenze wird erst nach acht Jahren durchbrochen.

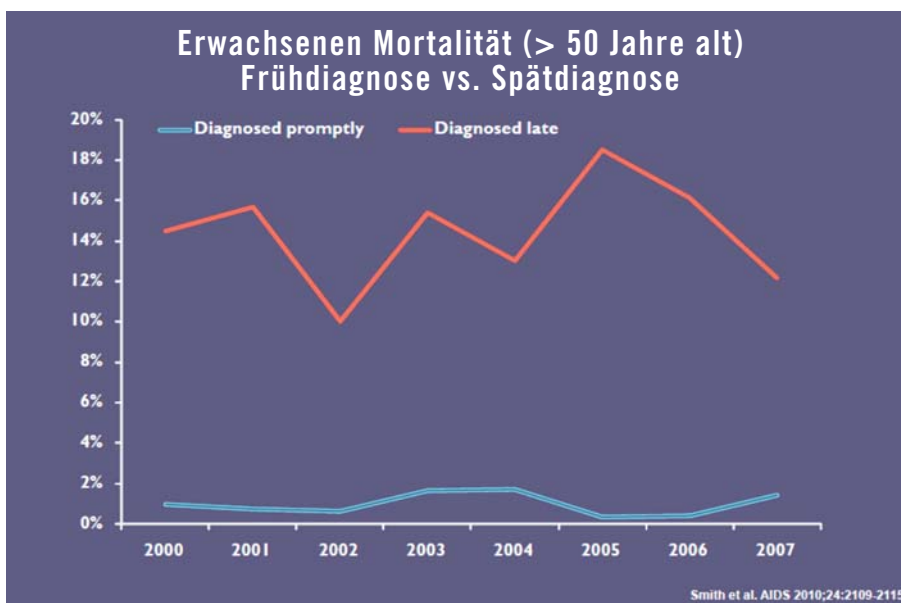


Abb. 3: Erhöhte Mortalität in der Gruppe der 'late presenter', hier bei Pat. >50 J.

„dritte Substanz“, sind in der Abb. 4 zusammengefasst.

Als von herausragender Bedeutung ist meines Erachtens die genetische Barriere anzusehen. Ansonsten sind die Begleitumstände des Patienten beim Erstbeginnen einer antiretroviralen Therapie, wie Begleittherapien mit möglichen Interaktionen, Schwangerschaft oder auch Toleranz gegenüber den unterschiedlichen unerwünschten Wirkungen zu berücksichtigen.

Strategien zur Verringerung der Quote der 'late presenter'

Um die Rate der 'late presenter' zu verringern, bedarf es einer vermehrten HIV-Testung. Eine gewisse Großzügigkeit bei der Indikationsstellung für einen HIV-Test ist sinnvoll, Patienten sollten sich nicht rechtfertigen müssen, wenn sie nach einem HIV-Test fragen. Der beratende Arzt sollte einerseits den Test erklären können, in dem lediglich Anti-

körper gegen HIV nachgewiesen werden und dass diese erst drei Monate nach einem Risikokontakt mit hoher Sicherheit nachweisbar sind. Andererseits ist natürlich der Patient mit einer HIV-Phobie zu erkennen, um ihm unnötige Tests zu ersparen und möglicherweise einer psychotherapeutischen Behandlung zuführen zu können. Eine Zusammenarbeit mit lokalen Beratungsstellen zu HIV-Testen (in Hamburg z.B. casa blanca, Hein und Fiets oder die AIDS Hilfe) ist hilfreich. Dorthin können Patienten empfohlen werden, wie natürlich auch zu infektiologischen Schwerpunktpraxen zu entsprechend spezialisierten Kollegen.

Die Indikationsstellungen für einen HIV-Test sollte insoweit ausgeweitet werden, dass nicht nur der Hausarzt, auch z. B. Zahnärzte, Hautärzte und Gynäkologen ihn bei entsprechender Klinik (wie Mundsoor, seborrhoische Dermatitis, Herpes zoster oder einer Pilzkolpitis) in ihrer Praxis nach ent-

sprechender Schulung empfehlen und durchführen können.

Als *Indikatorkrankheit* bezeichnet man Zustände, die mit einer erhöhten Frequenz bei HIV-infizierten Personen auftreten, weil sie den gleichen Übertragungsweg haben oder sich als Folge der HIV-assoziierten Immundefizienz manifestieren. Generell sollte allen Patienten mit entsprechenden Indikatorkrankheiten wie: STD (Tripper, Syphilis, Chlamydieninfektionen), Hepatitis B und C, Herpes zoster, Thrombozytopenien unklarer Genese oder Tuberkulose sowie bei (Non-) Hodgkin Lymphomen und Analkarzinomen ein HIV-Test dringend empfohlen werden. Allen schwangeren Frauen sollte zu einem HIV-Test geraten werden.

Testkampagne und Stärkung der Rechte HIV positiver Mitbürger

In den USA wird seit 2005 in Fachkreisen darüber diskutiert, wie sich die Testmüdigkeit der amerikanischen Bevölkerung verringern lässt. Es geht natürlich darum, die Dunkelziffer zu verkleinern und die Verbreitung von HIV zu bremsen. Selbst Zwangsteste wurden in Erwägung gezogen. Inzwischen ist das sogenannte ‚opt out‘ Verfahren von der CDC beschlossen. Jedem Patienten soll bei einer durchzuführenden Blutentnahme ein HIV-Test angeboten werden. Nur wenn er es nicht wünscht, wird darauf verzichtet. Ein HIV-Test erfolgt routinemäßig und nicht mehr lediglich nach Risikokontakten.

Dieses ‚opt out‘ Verfahren ist in Europa weder durchführbar noch ist es meines Erachtens erstrebenswert. Die Freiwilligkeit des HIV-Testes und das vorliegende Einverständnis zu diesem durch den Patienten sind Grundlage für ein notwendiges Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient und dafür, dass ein Patient eine Bereitschaft zu einem Test entwickeln kann. Allerdings ist es auch hier in Europa an der Zeit unseren Umgang mit dem HIV-Test zu überdenken. Die Testfrequenz ist zu niedrig und die Dunkelziffer HIV positiver Menschen zu hoch. Die hohe Anzahl der 'late presenter' ist ein guter Indikator hierfür. Die Kampagnen zum Thema HIV/AIDS machen bisher vorrangig den Gebrauch von Kondomen und die verantwortliche Sexualität zum Leitthema. Wir brauchen einen Paradigmenwechsel: Nicht nur Kondome und safer sex zum Thema zu machen, sondern den HIV-Test! Eine HIV-Testkampagne, die dazu führen soll, dass sich mehr Menschen auf HIV testen lassen.

Dabei gibt es natürlich viel zu bedenken: HIV ist inzwischen zwar eine behandelbare, aber weiterhin keine heilbare Erkrankung.

**Vergleich der 3. Substanzen
Optionen für 'late starters'**

	NNRTI	PI	II
Potenz	+++	+++	+++
CD4 Erholung	++	höher?*	++
Viruslastabfall	++	++	+++
Tolerabilität	++	+	+++
Genetische Barriere	+	+++	++
Interaktionen	+++	+	++
Schwangerschaft	+++	+++	??
Kosten	+++	++	+

* Maraviroc?

Abb. 4: Vergleich der 3. Substanzen (modifiziert nach Cahn IAS Rome 2011)

STD (wie Tripper, Syphilis, Chlamydieninfektionen)
 Hepatitis B und C
 Herpes zoster
 Thrombozytopenie unklarer Genese
 Tuberkulose
 (Non-) Hodgkin Lymphom
 Analkarzinom

Als **Indikatorkrankheit** bezeichnet man Zustände, die mit einer erhöhten Frequenz bei HIV-infizierten Personen auftreten, weil sie den gleichen Übertragungsweg haben oder sich als Folge der HIV-assoziierten Immundefizienz manifestieren.

Abb. 5: Indikatorkrankheiten.

HIV positive Menschen müssen mit einem erhöhten Krankheitsrisiko leben. Die medikamentöse Therapie der HIV-Infektion ist oft mit unerwünschten Wirkungen verbunden. Es besteht auch das Risiko eines Therapieversagens mit Resistenzentwicklungen gegen die zur Verfügung stehenden HIV-Medikamente. Zusätzlich sind Menschen

mit einer HIV-Infektion Vorurteilen einer Allgemeinbevölkerung ausgesetzt. Letztere sind ein Motor dafür, dass Menschen sich nicht auf HIV testen lassen mögen. Eine HIV-Testkampagne sollte daher mit einer **Antistigmatisierungskampagne** verbunden werden. Denn anders als die Allgemeinbevölkerung möglicherweise annimmt, lässt es

sich mit einer HIV-Infektion, trotz vieler Einschränkungen, leben. Menschen mit einer HIV-Infektion dürfen zu Recht zum Beispiel als Kindergärtner/-in, Kellner/-in, Arzt/Ärztin oder im Cockpit eines Jumbos tätig sein. Andererseits ist das Risiko für die betroffenen Personen groß, dass sie nach der Offenbarung ihrer HIV-Infektion ihre Arbeit verlieren. Versicherungen schließen Menschen mit einer HIV-Infektion von vielen Versicherungsleistungen aus. Es gibt zu viele Gründe einen HIV-Test aus einem persönlichen Interesse abzulehnen. HIV-Infizierte leben nicht nur mit dem Risiko gesundheitlicher Einschränkungen und der Entwicklung von unerwünschten Wirkungen der HIV-Therapie, sie leben auch mit der Gefahr von Ausgrenzung, Diskriminierung und Verarmung.

Wie eingangs geschrieben: Aus medizinischer Perspektive ist die möglichst frühe Kenntnis der eigenen HIV-Infektion sowohl im Interesse des Patienten wie auch der Allgemeinheit. Zur Vermeidung von Diskriminierungen, Arbeitsplatzverlust oder Problemen mit Versicherungen kann es jedoch derzeit für den einzelnen einen kurzfristigen sozialen Vorteil bedeuten von der eigenen HIV-Infektion nichts zu wissen. Diese Diskrepanz muss durch die Stärkung von Rechten HIV positiver Mitbürger beseitigt werden. Eine Testkampagne mit dem Ziel, die Dunkelziffer der HIV-Infektion zu verringern und die Rate der Neuinfektionen zu senken, ist daher mit einer Kampagne zur Stärkung der gesellschaftlichen Akzeptanz und einem rechtlichen Schutz vor Diskriminierung aufgrund der HIV-Infektion zu verbinden!

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Thomas Buhk
 ICH Grindel (Hamburg)
 Grindelallee 35
 20146 Hamburg
 buhk@ich-hamburg.de

und gerade heute nicht nur die Gefahr der sozialen Ausgrenzung verbunden, sondern auch ein Abgleiten in die Verarmung. Dann sind außer einem Klima der Mitmenschlichkeit auch handfeste materielle Hilfen notwendig. Auf diesem Feld betätigt sich besonders die Deutsche AIDS-Stiftung, arbeitsteilig mit der Deutschen AIDS-Hilfe und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.

Quelle: www.gib-aids-keine-chance.de



Die **Rote Schleife** („Red Ribbon“) ist das auffällige, sofort erkennbare **Symbol für Solidarität** und Mitmenschlichkeit im Zusammenhang mit Aids. Sie steht für verständnisvolle Zuwendung und tatkräftige Unterstützung bei Verlust, Trauer, Leid, Angst und Krankheit. Wer sie benutzt, bekundet, an der sozialen

Integration und Ent-Stigmatisierung von Menschen mit HIV und Aids mitwirken zu wollen. Ein Klima der Solidarität stärkt auch das Gefühl der Eigenverantwortung zum Schutz vor HIV, also die Prävention. Darum ist die "Förderung eines Einstellungsklimas der Bevölkerung, das gegen die Stigmatisierung und Ausgrenzung HIV-Infizierter und Aids-Kranker gerichtet ist", von Beginn an ein wichtiges Ziel aller Bemühungen der BZgA und ihrer Partner. Oft genug ist mit einer HIV-Infektion auch



Dr. med. Ulrich Marcus

Entwicklung des „Late Presenter“-Anteils im Zusammenhang mit Veränderungen der HIV-Inzidenz und Testbereitschaft

Späte Diagnose von HIV in Deutschland

Ulrich Marcus, Berlin

Um den Erfolg oder Misserfolg von Präventionsbemühungen zu beurteilen, muss der Anteil der HIV-Spät Diagnosen an allen HIV-Diagnosen in einem Land im Kontext der Gesamtentwicklung der Epidemie und der Entwicklung der Testbereitschaft bei den Personen und Gruppen mit relevanten Infektionsrisiken gesehen und interpretiert werden. Anhand der Daten aus der HIV-Meldepflicht gemäß § 7 (3) Infektionsschutzgesetz sollen im Folgenden Zusammenhänge zwischen HIV-Inzidenz, Testbereitschaft und Anteil von HIV-Spät Diagnosen aufgezeigt werden.

In den letzten Jahren gibt es verstärkt Bestrebungen, zu einer frühzeitigeren Diagnose von HIV zu kommen. Aus Sicht des behandelnden Arztes und im gesundheitlichen Interesse der infizierten Person ist es natürlich wünschenswert, dass die Diagnose der HIV-Infektion zu einem Zeitpunkt erfolgt, zu dem die infizierte Person einen noch möglichst maximalen Vorteil aus den verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten ziehen kann. Wenn als Indikator für den Erfolg solcher Bestrebungen zur Reduktion von Spät Diagnosen der Anteil von Spät Diagnosen an allen HIV-Neudiagnosen gewählt wird, kann dies allerdings problematisch sein. Angenommen, ab sofort gäbe es keine Neuinfektionen mehr mit HIV, würde in den kommenden Jahren durch die nach und nach erfolgenden Diagnosen der bereits Infizierten der Anteil der HIV-Spät Diagnosen – bei insgesamt sinkender Anzahl – immer weiter ansteigen bis er schließlich bei 100 % läge. Dies wäre jedoch keineswegs zu beklagen, sondern logische Konsequenz eines Erfolges der Prävention. Insofern ist der Anteil der HIV-Spät Diagnosen an allen HIV-Diagnosen in einem Land für sich genommen kein

besonders geeigneter Parameter zur Beschreibung des Erfolges oder Misserfolges von Präventionsbemühungen – dieser Anteil muss stets im Kontext der Gesamtentwicklung der Epidemie und der Entwicklung der Testbereitschaft bei den Personen und Gruppen mit relevanten Infektionsrisiken gesehen und interpretiert werden.

Anhand der Daten aus der HIV-Meldepflicht gemäß § 7 (3) Infektionsschutzgesetz sollen im Folgenden Zusammenhänge zwischen HIV-Inzidenz, Testbereitschaft und Anteil von HIV-Spät Diagnosen dargestellt und diskutiert werden.

Methoden

Für die Darstellung der Inzidenz von HIV-Neudiagnosen in Deutschland werden folgende Daten herangezogen:

- HIV Meldungen nach IfSG
 - Getrennt nach Geschlecht und Alter (praktisch vollständig)
 - Meldestatus (gesicherte Erstmeldung, gesicherte oder wahrscheinliche Doppelmeldung, Meldungen, bei denen unbekannt ist, ob es sich um eine Erst- oder Doppelmeldung handelt)

- Transmissionsgruppe (fehlende Werte werden imputiert)
- CDC Kategorie (fehlende Werte werden imputiert)

Für Meldungen mit unbekanntem Meldestatus wird angenommen, dass es sich bei 50 % dieser Meldungen um tatsächliche Neudiagnosen handelt.

Für die Einordnung als Spät Diagnose werden Meldungen, bei denen ein CDC-Stadium B (symptomatische HIV-Infektion) oder C (AIDS-definierende Erkrankung) bei Diagnose angegeben wird, als HIV-Spät Diagnosen klassifiziert. Dies weicht ab von einer europäischen Konsensusdefinition für Spät Diagnosen, die auf der CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose beruht und alle Diagnosen bei weniger als 350 CD4-Zellen/ μ l als Spät Diagnosen einordnet. Grund für dieses abweichende Vorgehen ist die Tatsache, dass bei einem größeren Teil der HIV-Meldungen Angaben zum klinischen Stadium vorliegen als Angaben zur CD4-Zellzahl. Es ergeben sich jedoch qualitativ vergleichbare Trends – mit einem höheren Anteil von Spät Diagnosen, wenn sich die Definition der Spät Diagnose an der CD4-Zellzahl bei Diagnose orientiert.

Ergebnisse – Entwicklung von HIV-Neu- und -Spät Diagnosen in Deutschland

Bereits seit mehreren Jahren ist die Zahl der HIV-Neudiagnosen bei Personen, die Drogen injizieren (IVD) und Menschen, die aus Ländern mit hoher Prävalenz von HIV in der

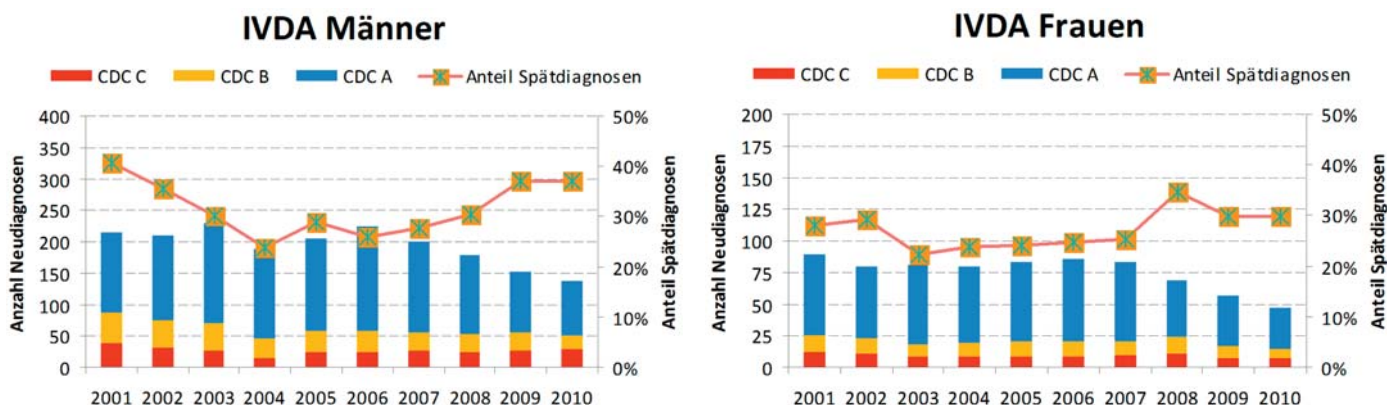


Abb. 1 a/b: Geschätzte Zahl von HIV-Neudiagnosen in Deutschland bei Menschen, die intravenös Drogen injizieren, 2001–2010.

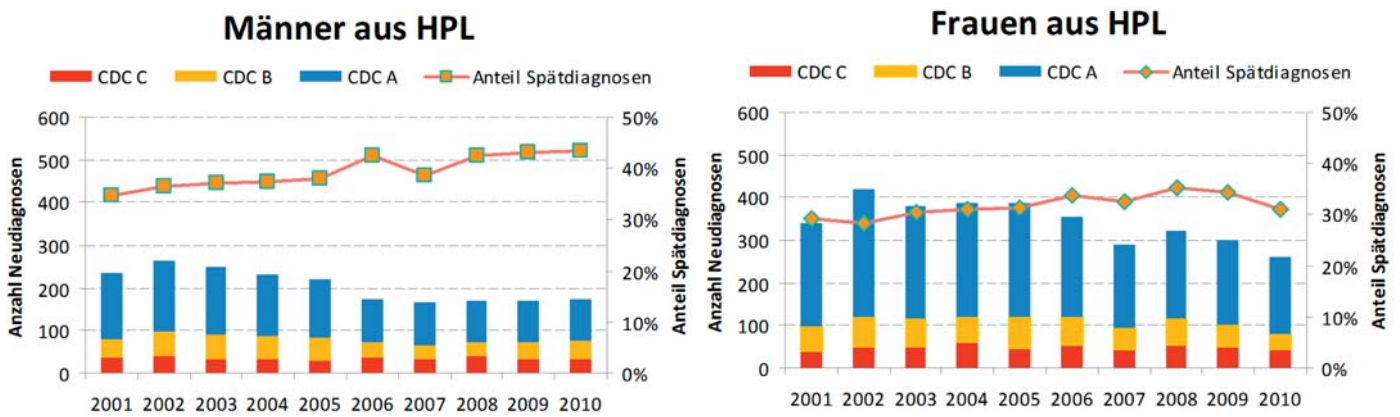


Abb. 2 a/b: Geschätzte Zahl von HIV-Neudiagnosen bei Menschen, die aus Ländern mit erhöhter HIV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (HPL) stammen, 2001–2010.

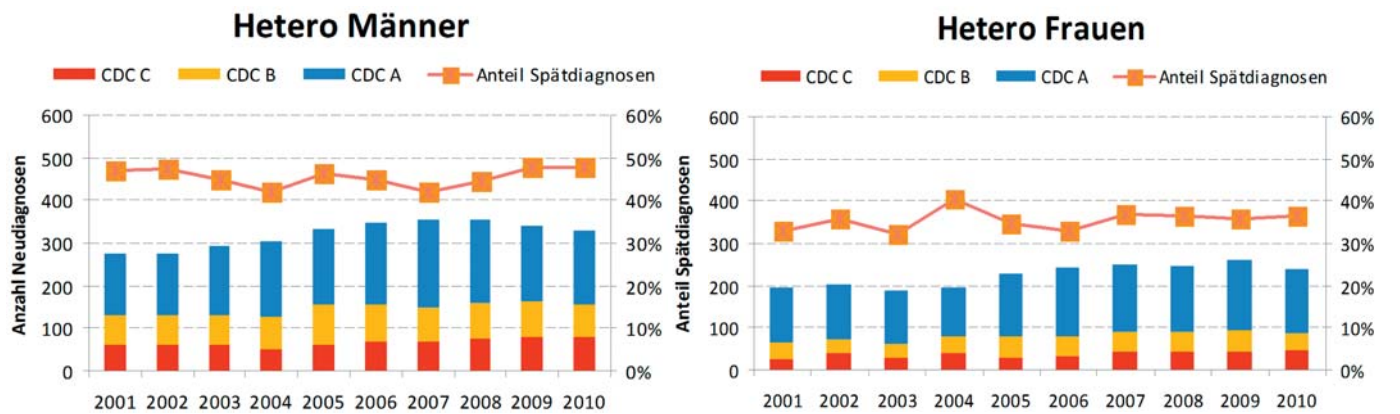


Abb. 3 a/b: Geschätzte Zahl von HIV-Neudiagnosen bei Personen, die sich auf heterosexuellem Wege infiziert haben und nicht aus Hochprävalenzländern stammen, 2001–2010.

Allgemeinbevölkerung (>1%) stammen (HPL) rückläufig (Abb. 1 a/b und 2 a/b). Bei Personen, die sich auf sexuellem Wege infiziert haben und nicht aus Hochprävalenzländern stammen, war die Zahl der HIV-Neudiagnosen nach dem Jahr 2000 deutlich angestiegen. Dieser Anstieg erreichte ab 2007 ein Plateau (Abb. 3 a/b und 4). Alle Veränderungen sind bei MSM stärker ausgeprägt als bei Männern und Frauen mit heterosexuellem Risiko.

Bei Männern mit heterosexuellem Risiko steigt der Anteil der HIV-Spät Diagnosen seit 2007. Bei MSM steigt die Zahl der HIV-Neudiagnosen, die im Stadium CDC B (klinische Symptome, die durch die HIV-Infektion bedingt sind) und CDC C (AIDS-definierende Erkrankungen als Ausdruck eines schweren Immundefektes) diagnostiziert wurden, von 2007 auf 2008 und dann von 2009 auf 2010 weiter an.

Die Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Neudiagnosen in unterschiedlichen Stadien bei MSM erklären sich aus der zeitverzögerten Diagnose. Zwar ist die Stadieneinteilung nach CDC nur ein grobes Schema, und insbesondere das Stadium CDC A kann Personen umfassen, die sich ganz frisch oder bereits vor vielen Jahren infiziert haben, trotzdem nimmt im Mittel der Abstand zwischen Infektion und Diagnose von den Sta-

dien A nach C zu. Der Anstieg der **Neuinfektionen** begann demnach schon 2001 oder früher, setzte sich bis 2003–2004 fort, und wirkt sich bei den **Neudiagnosen** im Stadium CDC A aufgrund der Zeitverzögerung zwischen Infektion und Diagnose noch bis 2007 als Steigerung aus. Aufgrund weiterer Zeitverzögerung zwischen Infektion und Diagnose im Stadium CDC B und CDC C steigen die Diagnosezahlen in diesen Stadien erst ab 2005/2006 (Stadium CDC B) bzw. 2008/2009 (Stadium CDC C) an. Die Spät Diagnosen im Stadium B und C könnten sowohl in absoluten Zahlen als auch insbesondere anteilmäßig – bei rückläufigem Anteil von frischen Infektionen – in den kommenden Jahren weiter zunehmen.

Neuinfektionen, Neudiagnosen, Spät Diagnosen und Testbereitschaft

Eine frische HIV-Infektion führt zunächst zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten akuten, aber unspezifischen Krankheitsbild einer Virusinfektion. Selbst dieses ist in vielen Fällen so schwach ausgeprägt, dass viele Infizierte dieses entweder gar nicht wahrnehmen oder nicht ernst nehmen. Eine frühe Diagnose der HIV-Infektion erfolgt daher nur dann, wenn entweder die Symptomatik so ausgeprägt ist, dass der Betroffene zum Arzt geht und dieser differentialdiagnostisch

an eine HIV-Infektion denkt, oder der Betroffene selbst den Arzt auf ein mögliches HIV-Risiko hinweist, oder der Betroffene sich eines Risikos bewusst ist und sich aus diesem Grund einmalig oder wiederholt testen lässt. Ein alternativer Weg zu einer frühen Diagnose besteht über die routinemäßige Testung aller Personen, bei denen aus anderen Gründen Blut für diagnostische Zwecke abgenommen wird. Ein solches ungezieltes Screening kann aber – je nach Prävalenz von HIV in der untersuchten Population – mit hohem Aufwand und hohen Kosten verbunden sein. In Deutschland, wie in vielen anderen Ländern Europas stellt sich die Frage, ob nicht durch gezieltere Testangebote mit geringerem Aufwand gleiche oder bessere Resultate bezüglich der rechtzeitigen Diagnose von HIV-Infektionen erreicht werden können.

Abgesehen von einer verdachtsauslösenden klinischen Symptomatik erfolgt eine frühe Diagnose der HIV-Infektion in der Regel nur dann, wenn sich der Betroffene eines Risikos bewusst ist und keine schwerwiegenden Gründe ihn von einem Test abhalten. Fördernd auf die Testbereitschaft wirken sich aus

- Das Bewusstsein eingegangener Risiken
- Die Kenntnis der Vorteile einer rechtzeitigen Behandlung der HIV-Infektion

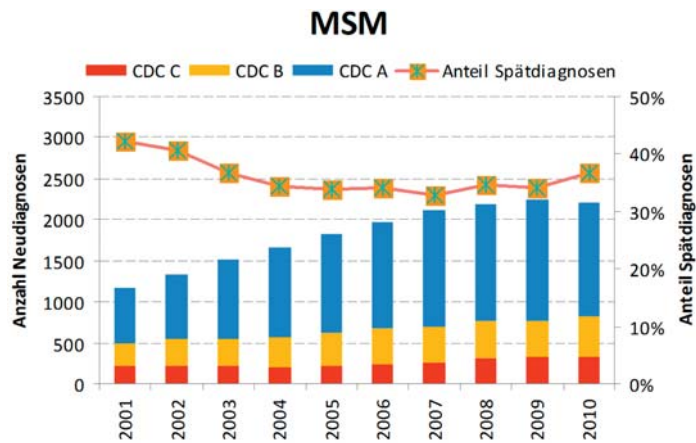


Abb. 4: Geschätzte Zahl von HIV-Neudiagnosen bei Männern die Sex mit Männern haben, 2001–2010.

- Ein einfacher Zugang zu Testmöglichkeiten
- Die Zuversicht, dass ein positives Testergebnis keine unkontrollierbaren negativen Auswirkungen auf Partnerschaften, soziales Umfeld, berufliches Fortkommen etc. haben wird.

Dementsprechend wirken sich hemmend auf die Testbereitschaft aus

- Die fehlende Wahrnehmung oder die Verdrängung eingegangener Risiken bzw. das Nichtwissen oder Verdrängen von Risikofaktoren beim Partner
- Unkenntnis der Vorteile einer rechtzeitigen Behandlung
- Erschwerter Zugang zu Testmöglichkeiten
- Angst, dass ein positives Testergebnis zu unkontrollierbaren Folgen für Partnerschaft, familiäre und soziale Kontakte, berufliches Fortkommen u.a. führen könnte
- Angst, dass ein positives Testergebnis zur Aufdeckung geheim gehaltener Seiten der Persönlichkeit führen könnte (z. B. bei nicht offen schwul lebenden MSM, bei einem Seitensprung von Menschen, die in einer festen Partnerschaft leben)
- Angst, dass ein positives Testergebnis ungünstige Auswirkungen auf das Aufenthaltsrecht (bei Migranten) haben könnte
- Angst, auf Grund fehlender Unterstützung mit den Folgen eines positiven Testergeb-

nisses psychisch nicht zurecht zu kommen. Das bedeutet, dass durch Aufklärung über die Möglichkeiten und Vorteile einer Behandlung der HIV-Infektion und verbesserten Zugang zu Testmöglichkeiten nur ein Teil der Hinderungsgründe für eine frühzeitige HIV-Testung aufgegriffen werden. Um Ängste und Verdrängungsmechanismen anzugehen bedarf es langfristiger Konzepte, v. a. zum Abbau des mit HIV verbundenen Stigmas und zum Abbau der gesellschaftlichen Diskriminierung homosexueller Männer.

Zunehmende Testbereitschaft wirkt sich in Folge dessen zunächst so aus, dass diejenigen, die sich ihrer Risiken bewusst sind, die die positiven Aspekte einer rechtzeitigen Diagnose kennen, die guten Zugang zu Testangeboten haben, und die mit einer Diagnose relativ gut umgehen können, sich vermehrt und häufiger testen lassen. Erst in zweiter Linie werden diejenigen, für die die aufgeführten Hinderungsgründe zutreffen, sich vermehrt einem Test unterziehen.

Für den Zusammenhang zwischen Neuinfektionen, Testbereitschaft und Spät Diagnosen können daher folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Eine Zunahme der Inzidenz von Neuinfektionen führt bei gleichbleibender/steigender

Testbereitschaft zu einem Rückgang des Anteils von Spät Diagnosen, weil zunächst mehr frische Infektionen entdeckt werden.

- Eine gleichbleibende Inzidenz von Neuinfektionen führt bei steigender Testbereitschaft ebenfalls zu einem (schwächeren) Rückgang des Anteils der Spät Diagnosen.
- Eine sinkende Inzidenz von Neuinfektionen führt bei gleichbleibender/steigender Testbereitschaft zu einem Anstieg des Anteils von Spät Diagnosen.

Für die Entwicklung der HIV-Epidemie in den verschiedenen betroffenen Teilgruppen in Deutschland bedeutet dies:

- Bei MSM in Deutschland sind die beobachteten Daten kompatibel mit einem Anstieg der HIV-Inzidenz bis ca. 2003/4, einer danach gleichbleibenden oder sogar fallenden Inzidenz bei insgesamt steigender Testbereitschaft.
- Bei Menschen mit heterosexuellem Risiko sind die Daten kompatibel mit einem leichten Anstieg der HIV-Inzidenz von ca. 2003–2006, danach gleichbleibender bzw. ab 2008 wieder leicht fallender Inzidenz. Diese Veränderungen könnten auch durch einen in den epidemiologischen Angaben nicht erfassten Anteil bisexueller Männer bedingt sein.
- Bei IVDA sind die Daten kompatibel mit insgesamt fallender Inzidenz bei gleichbleibender hoher Testfrequenz.
- Bei Menschen aus HPL sind die Daten kompatibel mit Rückgang der Zuwanderung und gleichbleibend schlechtem oder sich nur wenig verbesserndem Zugang zu Testangeboten.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Ulrich Marcus
Abteilung Infektionsepidemiologie
Robert Koch-Institut
Postfach 650261
13302 Berlin
MarcusU@rki.de

Der HIV-Test ist vor allem sinnvoll...

- beim Wunsch nach ungeschützter Sexualität. Paare mit dem Wunsch nach Sex ohne Kondom sollten sich testen lassen, falls ein früheres Infektionsrisiko nicht auszuschließen ist („Bilanztest“);
- vor einer geplanten Schwangerschaft. Eine HIV-infizierte Mutter kann den Erreger auf ihr Kind übertragen. Deshalb ist am besten vor einer geplanten Schwangerschaft (spätestens in der Schwangerschaft) eine Beratung und ggf. ein HIV-Test für beide Partner empfehlenswert
- bei Krankheitssymptomen wie anhaltendem Fieber, andauernden massiven Durchfällen, lang anhaltendem Nachtschweiß, Hauttumoren oder dauernden Schwellungen der Lymphknoten.
- falls jemand früher Bluttransfusionen oder Blutprodukte bekommen hat, deren HIV-Sicherheit nicht gewährleistet war. Heute ist in Deutschland eine HIV-Ansteckung auf diesem Weg aber praktisch ausgeschlossen.

Quelle: www.gib-aids-keine-chance.de

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

5-Jahres-Ergebnisse

Initiale Therapie mit Raltegravir langanhaltend wirksam und verträglich

Haar, September 2011 - Auch nach fünf Jahren Behandlung erwies sich eine initiale HIV-Therapie mit dem Integrasehemmer Raltegravir (Isentress®) bei zuvor nicht behandelten HIV-Patienten virologisch und immunologisch als vergleichbar wirksam wie die initiale Standardtherapie mit dem nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTI) Efavirenz. Dies zeigte die finale Auswertung einer Phase-II-Studie, die auf dem internationalen Aidskongress in Rom/Italien vorgestellt wurde.*

In der doppelblinden, randomisierten Vergleichsstudie erhielten 160 zuvor nicht behandelte Patienten zweimal täglich 400 mg Raltegravir und 38 Patienten einmal täglich 600 mg Efavirenz, jeweils in Kombination mit den beiden nukleosidalen Reverse-Transkriptasehemmern Tenofovir und Lamivudin. Die ersten 48 Wochen der Studie dienten als Dosisfindungsphase, in der die Patienten der Raltegravir-Gruppe randomisiert zweimal täglich 100, 200, 400 oder 600 mg des Integrasehemmers erhielten. Danach wurden alle Raltegravir-Patienten auf zweimal täglich 400 mg umgestellt und die Studie mit dem Vergleichsarm bis Woche 240 fortgeführt. In der abschließenden Analyse wurden alle Patienten, die Raltegravir erhielten – auch die unterschiedlichen Dosierungen in der Dosisfindungsphase –,

als eine Gruppe gewertet. Zu Studienbeginn hatten die Raltegravir-Patienten eine mittlere Viruslast von 55.266 (4,7 Logstufen) HIV-RNA-Kopien/ml Blut und die Efavirenz-Patienten 67.554 (4,8 Logstufen) Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl betrug zu Beginn 305 bzw. 280 Zellen/mm³.

Virologisch und immunologisch mit Efavirenz vergleichbar

In der Auswertung, in der jeder Studienabbruch unabhängig vom Grund als Therapieversagen gewertet wurde, hatten nach 240 Wochen nach wie vor 68,8 % der Patienten in der Raltegravir-Gruppe und 63,2 % in der Efavirenz-Gruppe eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml. Wurden bei der Analyse lediglich therapiebezogene Studienabbrüche als Therapieversagen

bewertet, lag bei 89 % bzw. 77 % der Patienten die Viruslast unter dieser Nachweisgrenze. Virologisch versagte die Therapie bei 10 (6 %) Raltegravir-Patienten und bei fünf (13 %) Efavirenz-Patienten.

Die CD4-Zellzahl stieg im Verlauf der 240 Wochen kontinuierlich unter Raltegravir im Mittel um 301,7 Zellen/mm³ und unter Efavirenz um 275,6 Zellen/mm³. Eine explorative Analyse ergab als statistisch signifikante prädiktive Faktoren für die Zunahme der CD4-Zellzahl die CD4-Zellzahl zu Studienbeginn und ein früher (zu Woche 8) Abfall der Viruslast.

Anhaltend verträglich

Raltegravir war über die fünf Jahre im Allgemeinen gut verträglich und das Sicherheitsprofil war vergleichbar mit dem nach drei und nach vier Jahren. In beiden Studiengruppen wurde die gleiche Häufigkeit an unerwünschten Ereignissen beobachtet, wobei unter Raltegravir weniger arzneimittelassoziierte Nebenwirkungen auftraten als unter Efavirenz (55 vs. 76 %; p=0,017). Diese waren Diarrhö

(6,9 vs. 10,5 %), Schwindel (8,1 vs. 26,3 %), Kopfschmerzen (8,8 vs. 23,7 %), schlechte Träume (6,9 vs. 18,4 %), Schlaflosigkeit (8,1 vs. 13,2 %) und Albträume (0 vs. 10,5 %). Übelkeit trat unter Raltegravir etwas häufiger auf (12,5 vs. 10,5 %). Neuropsychiatrische Symptome wurden vor allem bis Woche 48 beobachtet. Insgesamt berichteten bis Woche 240 unter Raltegravir 38 % der Patienten und unter Efavirenz 63 % der Patienten über neuropsychiatrische Symptome. Krebserkrankungen waren selten (3,1 % unter Raltegravir und 2,6 % unter Efavirenz) und bis auf einen Fall unter Efavirenz ohne Zusammenhang zur Studienmedikation. Raltegravir zeigte auch in dieser Langzeitauswertung nur einen geringfügigen Effekt auf das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride.

* Gotuzzo E et al. Sustained efficacy and tolerability of raltegravir after 240 weeks of combination ART in treatment-naive HIV-1 infected patients: final analysis of protocol 004. 6th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. Poster WEPDB0102.

Abbott unterstreicht sein langfristiges Engagement in der HIV-Versorgung

Entwicklung neuer Formulierungen

Wiesbaden, August 2011 – Wie Abbott bekannt gab, plant das Unternehmen die Entwicklung zweier neuer Formulierungen für seine HIV-Präparate Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir) und Norvir® (Ritonavir), um HIV-Infizierten weitere neue Möglichkeiten bieten zu können.

Derzeit untersucht das Unternehmen eine neue Pulverformulierung für Norvir® sowie eine Koformulierung dreier HIV-Präparate – Lopinavir, Ritonavir und 3TC (Lamivudin). Die Pulverformulierung von Norvir® soll die Aufbewahrung des Präparates vereinfachen. Die sich in der Prüfphase befindliche Fixkombination aus Lopinavir, Ritonavir und 3TC vereint drei etablierte HIV-Präparate und könnte somit die tägliche Tablettenmenge reduzieren, die ein Patient einnehmen muss. Hinzu kommt, dass das Präparat eine kosteneffektivere Behandlungsoption bieten könnte. Abbott entwickelt die neuen Formulierungen mit dem Ziel, in den Entwicklungsländern mit der höchsten HIV-Belastung einen Beitrag zur Initiative Treatment 2.0 der WHO zu leisten. Teil der Strategie ist

es Behandlungsoptionen zu bieten, welche die vorhandenen Ressourcen optimal nutzen. „Unser HIV-Forschungsprogramm unterstreicht unser anhaltendes Engagement bei der Entwicklung und Bereitstellung wirksamer und hochwertiger HIV-Präparate für Patienten auf der ganzen Welt“, sagte Dr. Scott C. Brun, Divisional Vice President, Infectious Diseases Development, Global Pharmaceutical Research and Development, bei Abbott. „Fortschritte bei den Formulierungen zur Behandlung von HIV sind wesentlich, da sich der Fokus von Ärzten und Patienten weg vom Überleben einer HIV-Infektion hin zum Leben mit einer HIV-Infektion verschiebt.“

Pulverformulierung von Norvir

Norvir® wird meist als pharmakokinetischer Verstärker in Kombina-

tion mit anderen Proteaseinhibitoren angewandt, um den Blutspiegel antiviraler Arzneimittel zu verbessern, die der gleichen Arzneimittelgruppe wie Norvir® (Proteaseinhibitoren) angehören. Die untersuchte Formulierung von Norvir® soll ein hitzebeständiges Pulver sein, das Essen beigemischt oder in Getränken aufgelöst werden könnte. Diese geplante Formulierung könnte besonders für die Bereitstellung des HIV-Präparates in Entwicklungsländern bedeutend sein, in denen gegebenenfalls keine Kühlmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Norvir® und ein weiterer Proteaseinhibitor werden als Kombinationstherapie täglich gemeinsam mit zwei weiteren Präparaten eingenommen.

„Als Abbott damals die flüssige Form von Norvir® entwickelte, mussten wir uns auf die zu der Zeit verfügbare Technologie beschränken“, so Dr. Brun. „Nun haben wir verbesserte Ansätze für Formulierungen entwickelt, die es uns ermöglichen, eine neue Formulierung für

Norvir® zu prüfen, die, so hoffen wir, den Bedürfnissen HIV-Infizierter Kinder besser gerecht wird.

Neue Fixkombination

Die sich in der Prüfphase befindliche Fixkombination von Kaletra® und 3TC könnte Patienten und Ärzten ein vereinfachtes Medikament bieten, das die Zahl der Verschreibungen und die Anzahl der Tabletten, die ein Patient einnimmt, reduzieren würde. „Sowohl Kaletra® als auch 3TC wird seit langem in Industrieländern wie auch in Entwicklungsländern eingesetzt“, so Dr. Brun. „Wir arbeiten daran, sicherzustellen, dass diese Koformulierung hitzebeständig ist, damit sie auch in Gegenden mit eingeschränkten Lagerungsmöglichkeiten eingesetzt werden kann.“

Information, Selbstbewusstsein und Akzeptanz POSITIV HANDELN

Welche Möglichkeiten die Positiven-Selbsthilfe in Nordrhein-Westfalen bietet und allen Betroffenen immer wieder Mut macht, gemeinsam mit der Infektion zurechtzukommen, zeigt die Initiative POSITIVHANDELN.

POSITIVHANDELN steht für Information, Selbstbewusstsein, Integration und Akzeptanz der Krankheit. Denn selbstbewusste und informierte Menschen sind besser in der Lage, sich den Herausforderungen zu stellen, die eine HIV-Infektion mit sich bringt, und Verantwortung zu übernehmen – für sich selbst und andere. POSITIVHANDELN nimmt an Kongressen teil, wie zum Beispiel an Positive Begegnungen der Deutschen AIDS-Hilfe, am Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress DÖAK und weiteren Informationsveranstaltungen.

Auch in Köln, zum 21. Workshop der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (DAGNÄ) war POSITIVHANDELN präsent.

Außerdem informiert POSITIVHANDELN über Aktivitäten vor Ort und hält jede Menge Informationen zum Leben mit HIV/Aids bereit. Auf der Homepage der Initiative www.positivhandeln.de finden Interessierte regelmäßig aktuelle

Informationen rund um das Thema HIV, Einladungen zu den Positiventreffen, Informationen zu Gesundheit, Therapien, Recht, HIV und Berufsausübung etc.

Das Zusammenspiel von Aktivitäten in den Regionen, der landesweiten Positiventreffen, der Landesarbeitsgemeinschaft und der AIDS-Hilfe NRW sorgt dafür, dass Menschen mit HIV und Aids in Nordrhein-Westfalen ihre Interessen formulieren und durchsetzen können.

Die landesweiten Positiventreffen in

Nordrhein-Westfalen gibt es bereits seit über 15 Jahren. Im Rahmen der Positiventreffen gibt es zwei Veranstaltungsreihen. POSITIVHANDELN – PSH und LEBEN MIT HIV – LMH. In PSH stehen gesellschaftspolitische Aspekte von HIV und Aids sowie die Interessenvertretung HIV-positiver Frauen und Männer in NRW im Vordergrund. Ein Seminar mit verschiedenen Fachreferentinnen und Fachreferenten steht im Mittelpunkt des jeweiligen Positiventreffens. LMH

richtet sich an Positive, die sich in vertraulicher Atmosphäre zu unterschiedlichen Themen rund um das Thema Leben mit HIV informieren und austauschen möchten. Eine Jahres-Terminübersicht der landesweiten Positiventreffen PSH mit den geplanten Schwerpunkten und Referenten ist auf der Homepage zu finden.

Dr. Regine Merz und Wolfgang Becker, die gemeinsam die Treffen leiten, bieten an den Wochenenden zusätzlich beispielsweise Gesprächsgruppen, Wanderungen oder Sauna als ergänzendes Rahmenprogramm an.

POSITIVHANDELN vernetzt sich mit anderen Institutionen und Gruppierungen, wie z. B. mit HERZENS LUST, der landesweiten Präventionskampagne für Schwule, und andere Männer, die Sex mit Männern haben, mit XXelle^{plus}, der Vernetzungsstruktur HIV-positiver Frauen in Nordrhein-Westfalen und mit dem Netzwerk Plus, dem bundesweiten Netzwerk von Menschen mit HIV und Aids.



Abb. 1: v.l.n.r. Manfred Müller, Bochum, Stephan Gellrich, Köln und Dr. Regine Merz, Köln

KONTAKT

Stephan Gellrich
Tel.: 0221 925996-11
E-Mail: Stephan.gellrich@nrw.aidshilfe.de

POSITIV LEBEN!

Eine Landesarbeitsgemeinschaft der AIDS-Hilfe NRW e. V., dem Landesverband der nordrhein-westfälischen AIDS-Hilfen, ist die 1995 gegründete Landesarbeitsgemeinschaft (LAG) Frauen und Aids NRW.

Die LAG Frauen und Aids bietet Vernetzung und Zusammenarbeit von frauenspezifischen Aidsprojekten in NRW. Sie unterstützt die Teilnehmerinnen durch die Weitergabe von Erfahrungen. Sowohl landesweite Themen als Fragen aus der Vor-Ort-Arbeit werden gemeinsam beraten. Im landesweiten Infopool, einer umfangreichen Datenbank, spiegelt sich diese Vernetzung wieder. Die AIDS Hilfe NRW bietet hier eine Adress- und Literatursammlung, die eine Verbesserung des Zugangs von Frauen zu unterschiedlichen Organisationen mit

Erfahrung im Kontext von HIV und Aids bieten soll, an. Den Infopool finden Sie unter www.infopool-frauen-nrw.de. Hier finden Sie auch die Adressen der örtlichen Aidshilfen. Die LAG ermöglicht inhaltlichen Austausch auf dem Hintergrund unterschiedlicher Arbeitsmethoden, Erfahrungen und fachlicher Zugänge.

In Austausch und Diskussion werden Qualitätsziele der Frauen- und Aidsarbeit in Nordrhein-Westfalen weiterentwickelt. Seit 2005 geschieht dies unter dem Dach von XXelle, der landesweiten Kommunikations-

kampagne zum Thema "Frauen und Aids in NRW". Mit Hilfe der Kampagne wird das Thema Frauen und Aids stärker als bisher ins Licht von Öffentlichkeit und Fachöffentlichkeit gerückt. Vielfältige Informationen finden Sie unter www.xxelle-nrw.de

Eine Vertreterin der LAG ist Mitglied der Landeskommission AIDS. Die Landeskommission AIDS berät die Landesregierung in fachlichen Fragen zu HIV/Aids.

Die LAG Frauen und Aids stellt sich die Aufgabe, Diskriminierung von Frauen mit HIV/Aids sowie die ihr zugrunde liegenden Strukturen zu benennen und zu ihrer Überwindung beizutragen.

Deshalb engagieren sich die Frauen

in der LAG Frauen und Aids v. a. in den Themenfeldern:

- HIV/Aids
- Drogen
- Gesundheit
- Migration
- Arbeit/Beruf
- Gesellschaft

Die Koordination der LAG Frauen und Aids NRW leistet die AIDS-Hilfe NRW e. V.

KONTAKT

Petra Hielscher
Tel.: 0221-925996-16
Bereich: Koordination Frauen
E-Mail: petra.hielscher@nrw.aidshilfe.de