

HIV – Was soll der Gynäkologe wissen ?

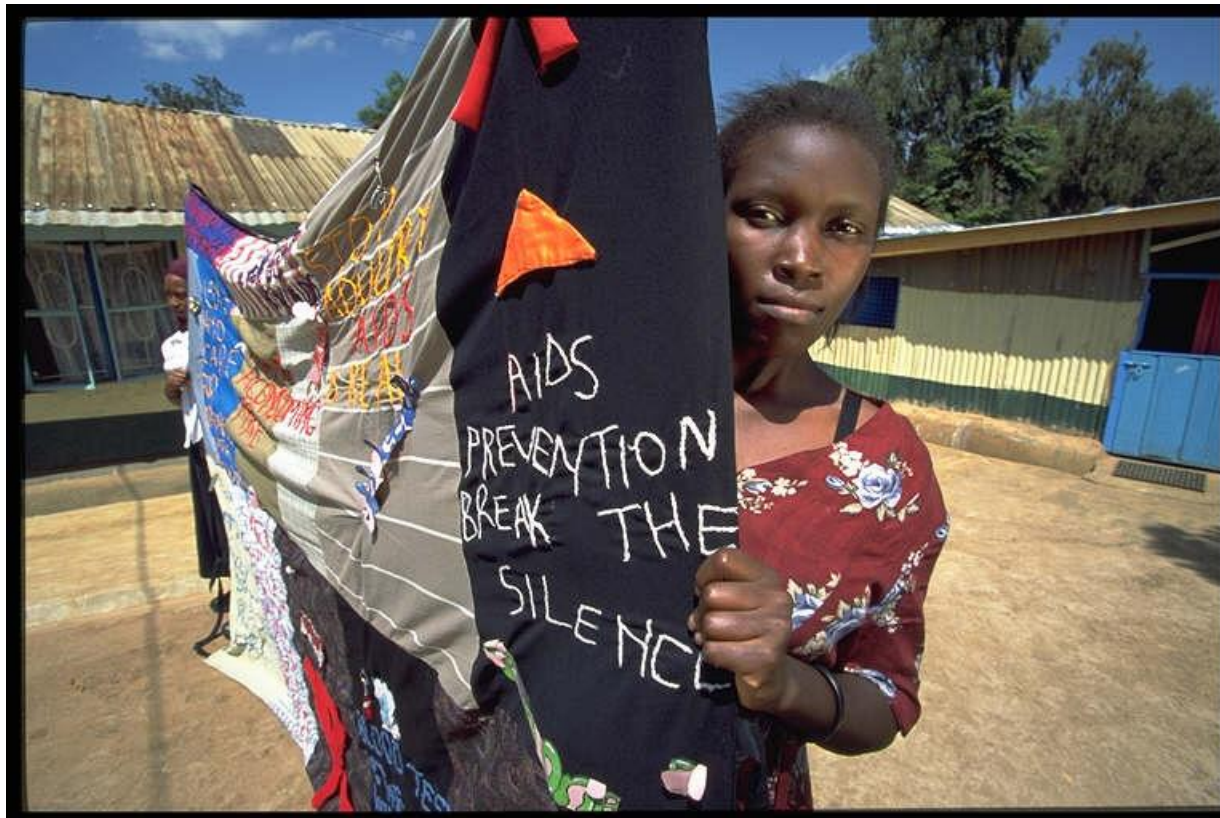


Manuel Battegay

Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene

Globale Epidemie HIV/AIDS - Dezember 2006

| | | |
|--------------------|----------|-------------|
| HIV infiziert 2006 | 39.5 Mio | (34.1-47.1) |
| Neu infiziert 2006 | 4.3 Mio | (3.6-6.6) |
| AIDS Tote 2006 | 2.90 Mio | (2.5-3.5) |



HIV Diagnosen

CH: 700/J
D: 2'000/J

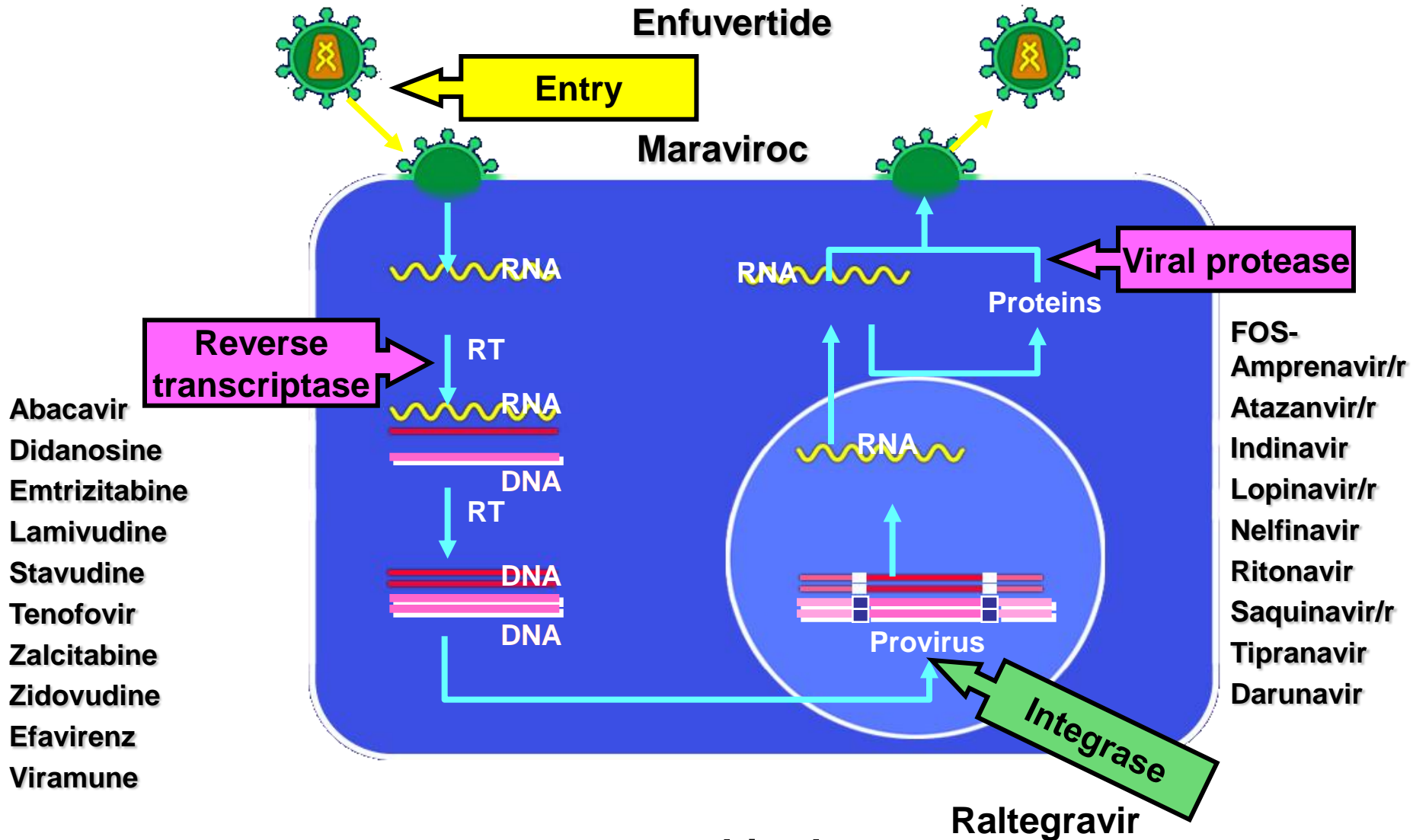


UNAIDS
JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS

UNHCR
UNICEF
WFP
UNDP
UNFPA
UNODC
ILO
UNESCO
WHO
WORLD BANK

www.unaids.org

Therapie-Mechanismus



Copyright 2007 – M. Battegay - Basel

Initiale antiretrovirale Therapie

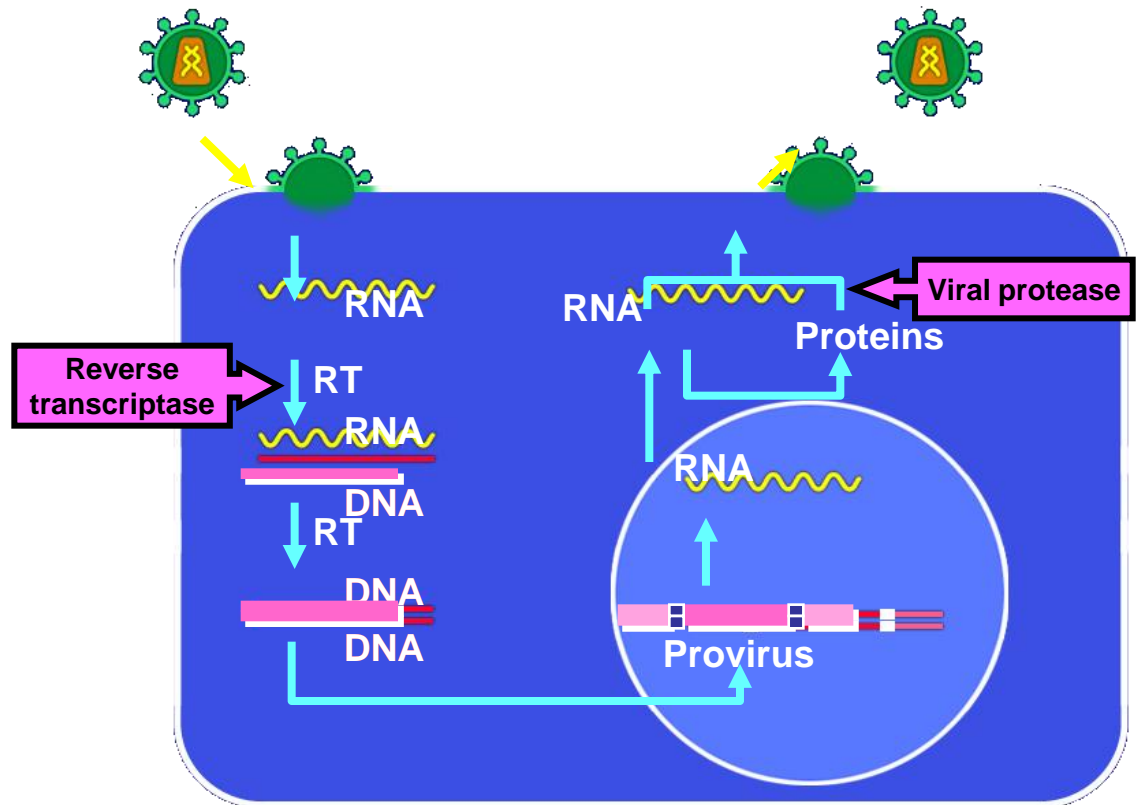
International AIDS Society-USA, 17th Aug
2006

US DHHS Treatment Guidelines, 10th Oct 2006

2 NRTI + NNRTI

or

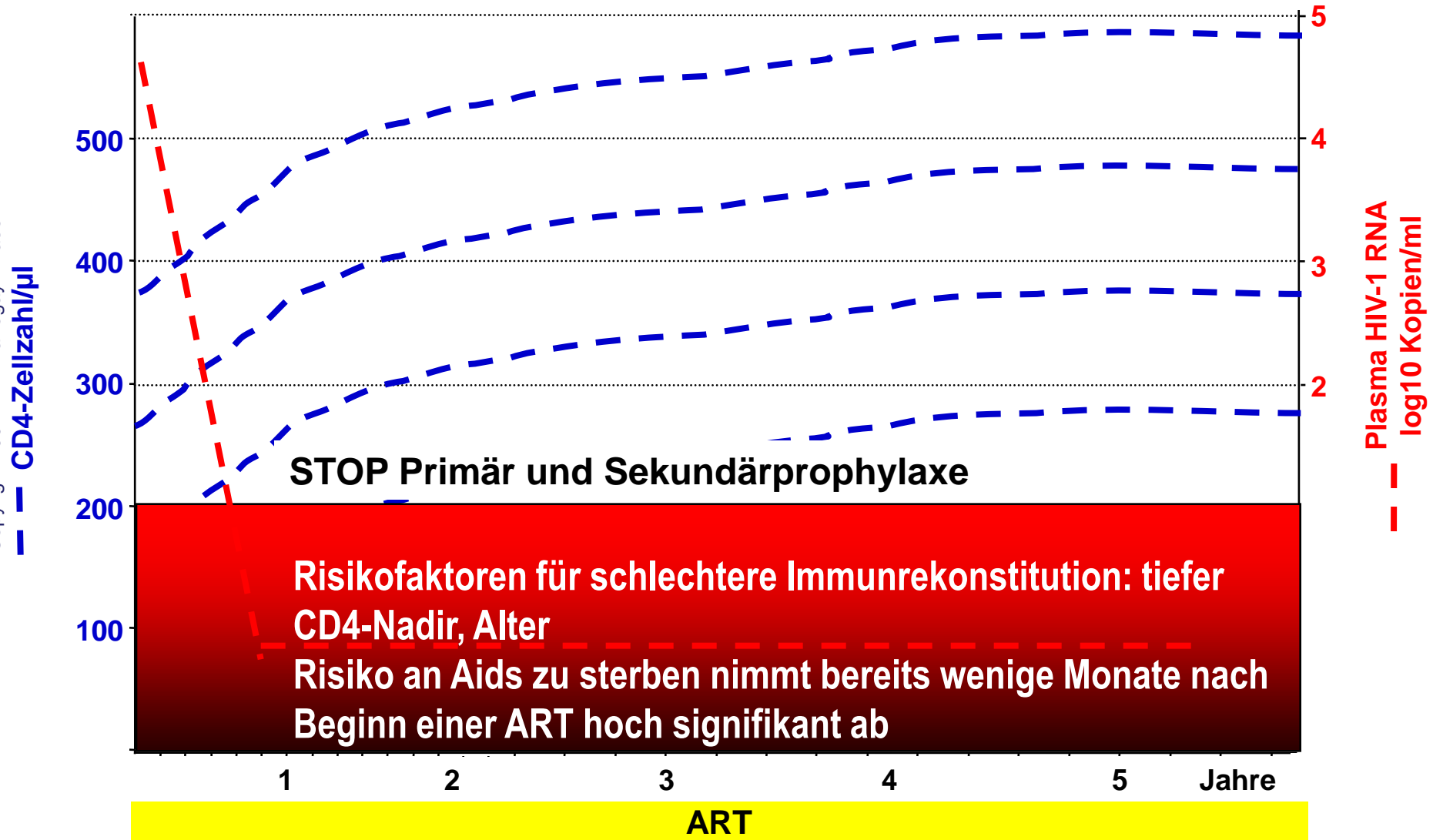
2 NRTI + PI/r



Anzahl von Start – Therapien > 40!



BL CD4 und Immunrekonstitution

Copyright 2007 – M. Bättegay - Basel

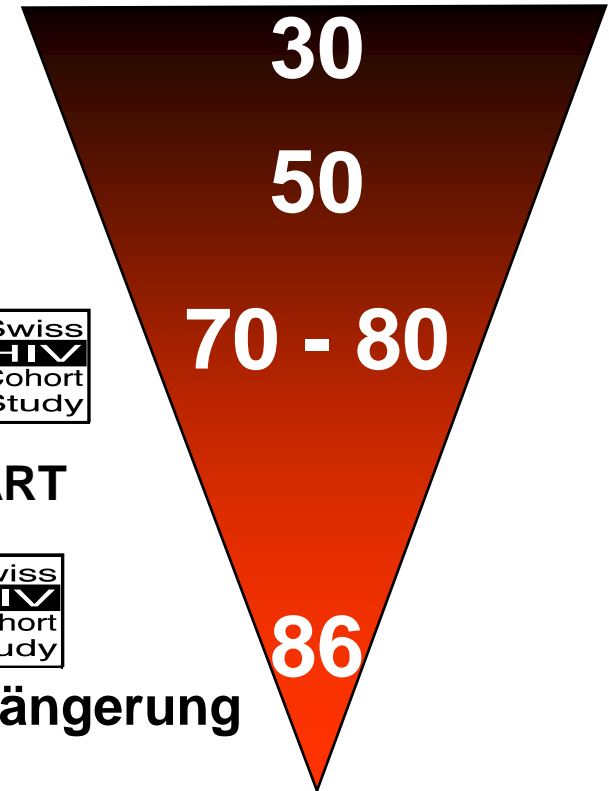


ART – Mortalität massiv reduziert

Studie Reduktion Mortalität %

| | | | |
|--------------------|------------|----------------------------|--|
| 1996 Delta | RCT | AZT vs dual ART | |
| 1996 ACTG 175 | RCT | AZT vs dual ART | |
| 1997 CAESAR | RCT | AZT vs dual ART | |
| 1997 ACTG 320 | RCT | Dual vs HAART | |
| 1997 SHCS | OS | No HAART vs HAART |  |
| 1998 HOPS | OS | No HAART vs HAART | |
| 2003 EUROSIDA | OS | 96/97 HAART vs 98-02 HAART | |
| 2005 SHCS | OS | No HAART vs HAART |  |
| 2007 Danish Cohort | OS | HIV versus non HIV | |

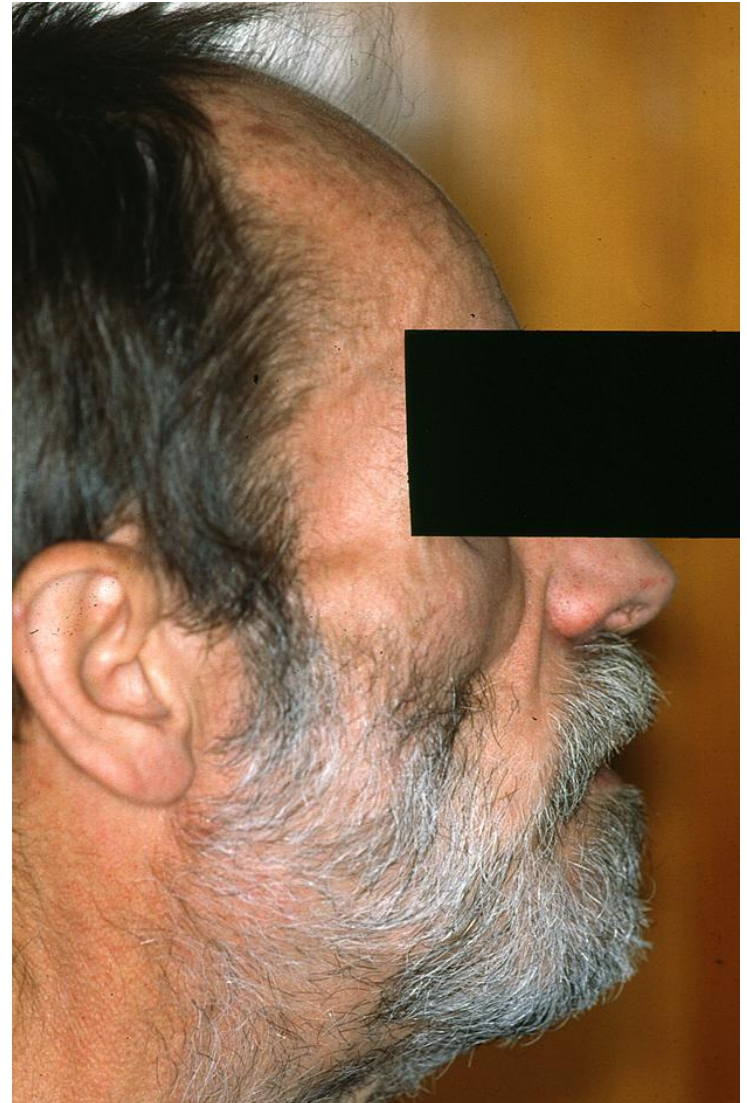
10 - 35 Jahre Lebensverlängerung ohne HCV und IVDA



Hammer et al NEJM 1996; NEJM 1997; Gulick, NEJM 1998, Lancet 1996; Lancet 1997, Egger et al, BMJ 1997; Palella et al, NEJM 1998; Jaggy et al, Lancet 2003; Mocroft et al, Lancet 2003; Sterne et al Lancet, 2005; Lhose et al, Ann Int. Med, 2007

Nebenwirkungen

- V.a. zu Beginn leichte Nausea, Diarrhoe
- Lipodystrophie und kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind mit neueren Medikamenten seltener
- Medikamenten spez. NW



Gründe der Mortalität im Zeitalter potenter Therapien

Tod bedingt durch andere Ursache ~40%

- Hepatitis C, Leber
- Tumoren ↑↑

Tiefe CD4 trotz ART ~30%

- ungenügende Adhärenz
- **ungenügende Behandlung**

Späte Präsentation ~25%

Resistenz gegenüber allen Medikamenten < 5%

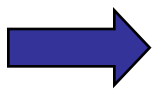
Wann mit ART starten?

- Mortalitätsreduktion >80-90%, falls ART genug früh
- Einfachere, bessere Medikamente, weniger NW
- CD4 200/ μ l: 6 Mt. AIDS Risiko in unbehandelten Pat., 2-8%

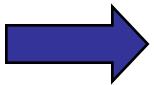
| | | | |
|---------------|--------------------|------|---------|
| Symptomatisch | ART indiziert | Ala | |
| Asy <200 | ART indiziert | Alla | |
| Asy >200-350 | in Betracht ziehen | Alla | IAS USA |
| Asy >200- 350 | in Betracht ziehen | BII | US DHHS |

HIV-Test / Prävention

- Patienten mit opportunistischen Infektionen und HIV-assoziierten Tumoren, z.B. Kaposi, NHL
- Sexuell übertragene Krankheiten
- Herpes zoster, orale Candidiasis, orale Haarzelleukoplakie
- Hoch-Risiko-Verhalten



Freiwilliger HIV Test ist ein Element der Primärversorgung, Screening in Schwangerschaft



Prävention der sekundären Transmission

- Opt out (USA) versus Opt in (Europa)

HIV-Test

| <u>Test</u> | <u>Pos.</u> | <u>Window</u> |
|---|-------------|---------------|
| • Klassischer AK-Test | >2 W | -12 W |
| • Duo-Test (AK und Ag) | >1 W | -10 W |
| • Schnelltest | >2 W | -12 W |
| • PCR, Viruslast | Tage | 8-12 W |
| • Blutspender (Pool-PCR): Risiko 1 HIV Infektion / 2 Mio Spenden | | |

Stramer SL et al, NEJM, 2004

Diagnostisches bei neuer HIV-Infektion

- Symptome: Fieber, Lymphknotenschwellungen, neurologische Symptome, Diarrhoe
- HIV-1 Test, CD4, Viruslast **AI**
- Blutbild, Blutchemie, VDRL, Mantoux, Urin **AIII**
- Toxo, HAV, HBV, HCV, CMV Serologien, Lues **AIII**
- Glukose und Lipide **AIII**
- Resistenztest **AIII**
- Thorax-Rx, falls indiziert **BIII**
- Zervix-Abstrich **AIII**

Sexuelle Übertragung von HIV

Hohes Risiko

- Analsex mit unbehandeltem oder ungenügend behandeltem Partner
- Vaginalsex

++ Sexuell übertragbare Krankheit wie Herpes simplex oder Chlamydien Infektion

→ Prävention essentiell, Kondomschutz

Sexuelle Übertragung von HIV

Nicht vernachlässigbares Risiko

- Oralsex mit Aufnahme von Sperma in den Mund
- Oralsex ohne Sperma in den Mund aber zusätzlich Möglichkeit des Vorhandenseins von symptomatischen oder asymptomatischen Geschlechtskrankheiten oder anderen infektiösen Krankheiten der involvierten Schleimhäute
- Potentiell traumatisierende Sexualpraktiken während vollständig supprimierender Therapie des einen Partners

→ Prävention essentiell, Kondomschutz

Sexuelle Übertragung von HIV

Restrisiko < 1:100'000

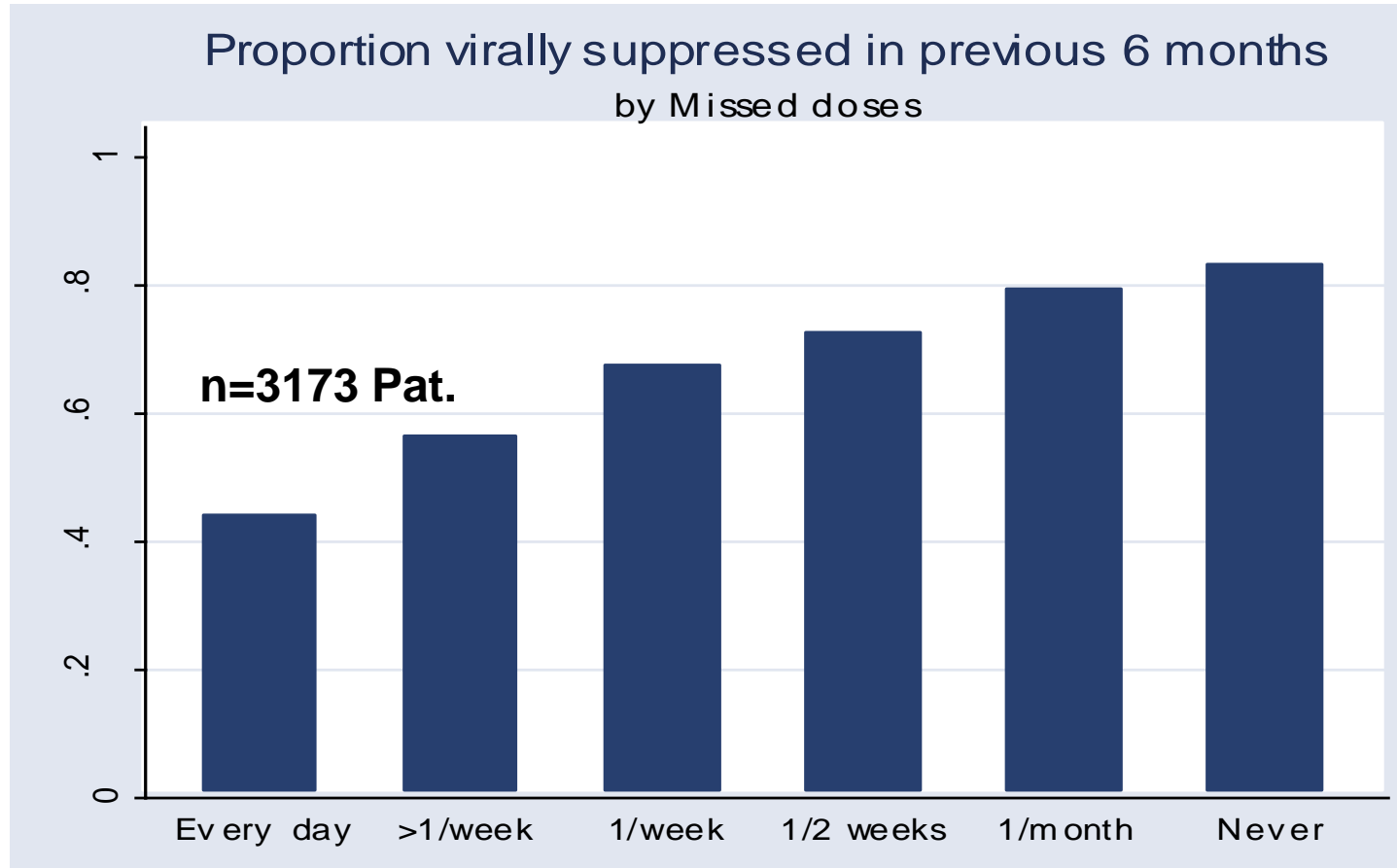
- Vaginalsex, Analsex, Oralsex ohne traumatisierende Praxis mit Partner, der länger als 3 Monate stabil mit vollständig supprimierter Viruslast antiretroviral behandelt ist
- Abwesenheit sexuell übertragener Krankheiten

Bedingungen für Restrisiko

- Stabilität der Behandlung (Therapieadhärenz)

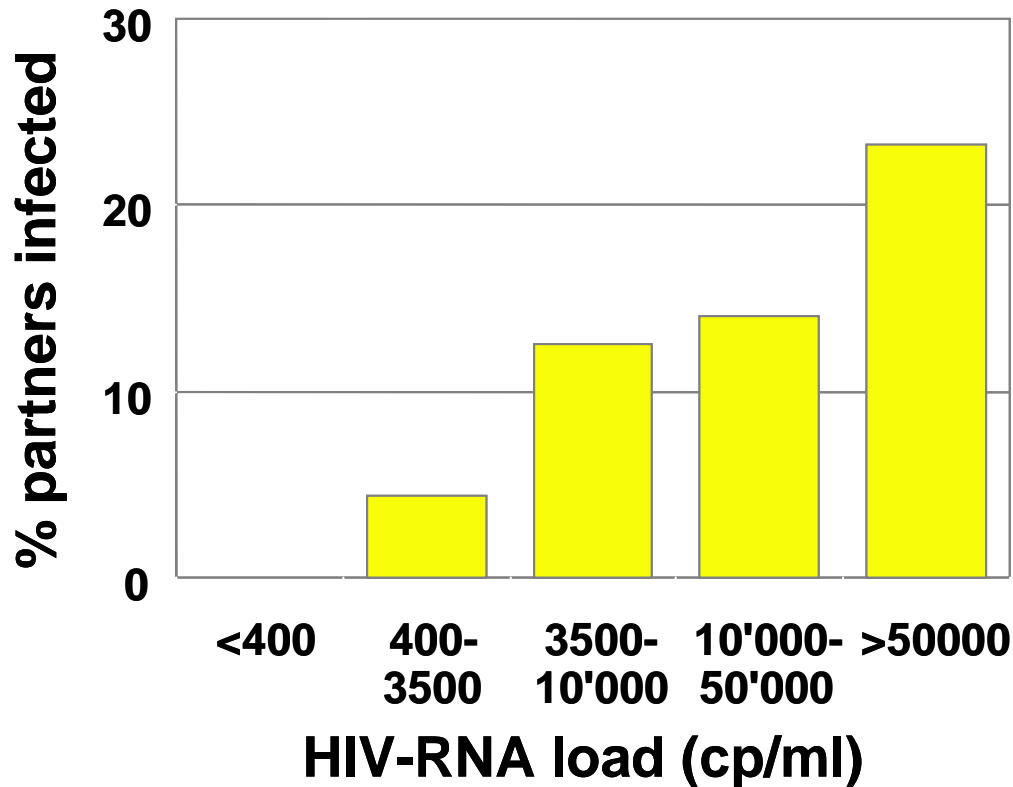
< 50 Kopien / mL

Adhärenz



Je besser Adhärenz, desto eher ist HIV supprimiert!

Diskonkordante Partnerschaft: Transmissionsrisiko abhängig von Viruslast



Bei Primoinfektion
häufig höhere VL

Quinn et al., N Engl J Med 2000

STI erhöhen Transmissionsrisiko (Syphilis, Herpes, Chlamydien)

Chesson et al., JAIDS 2000

Keine HIV-Transmission bei 393 serodiskonkordanten Paaren unter ART.

Ohne ART Transmissionsrate 8.6%

Castilla et al., JAIDS 2005; 40(1):96-101

Biologische Daten HIV-Transmission

- Die HIV-RNA Konzentration in Genitalsekreten nimmt unter Therapie auf nicht messbare Werte ab.

Vernazza et al. AIDS 2000; 2:122; Cu-Uvin et al., AIDS 2000; 14(4):415-421; Vettore et al., J Infect 2006; 52(4):290-293.

- Die Viruslast (freie HIV-RNA) im weiblichen Genitalsekret ist in der Regel tiefer als im Blut und ist nicht nachweisbar unter sART. Ein Anstieg der genitalen Viruslast erfolgt in der Regel nach, nicht vor dem Anstieg im Blut.

Cu-Uvin et al., JAIDS 2006; 42(5):584-587.

Keine dokumentierte Transmission von HIV von einer Person unter erfolgreicher ART auf eine andere Person

HIV-Übertragungsrisiko in einer HIV-konkordanten Partnerschaft (beide Partner HIV-positiv)

Hohes Risiko für öffentliche Gesundheit existiert in dieser Situation kaum

- Risiko bei nicht vollständiger Suppression der Viruskonzentration und resistentem Virus
- Partner unbehandelt mit sehr gutartigem Virus

→ Möglichkeit der Superinfektion

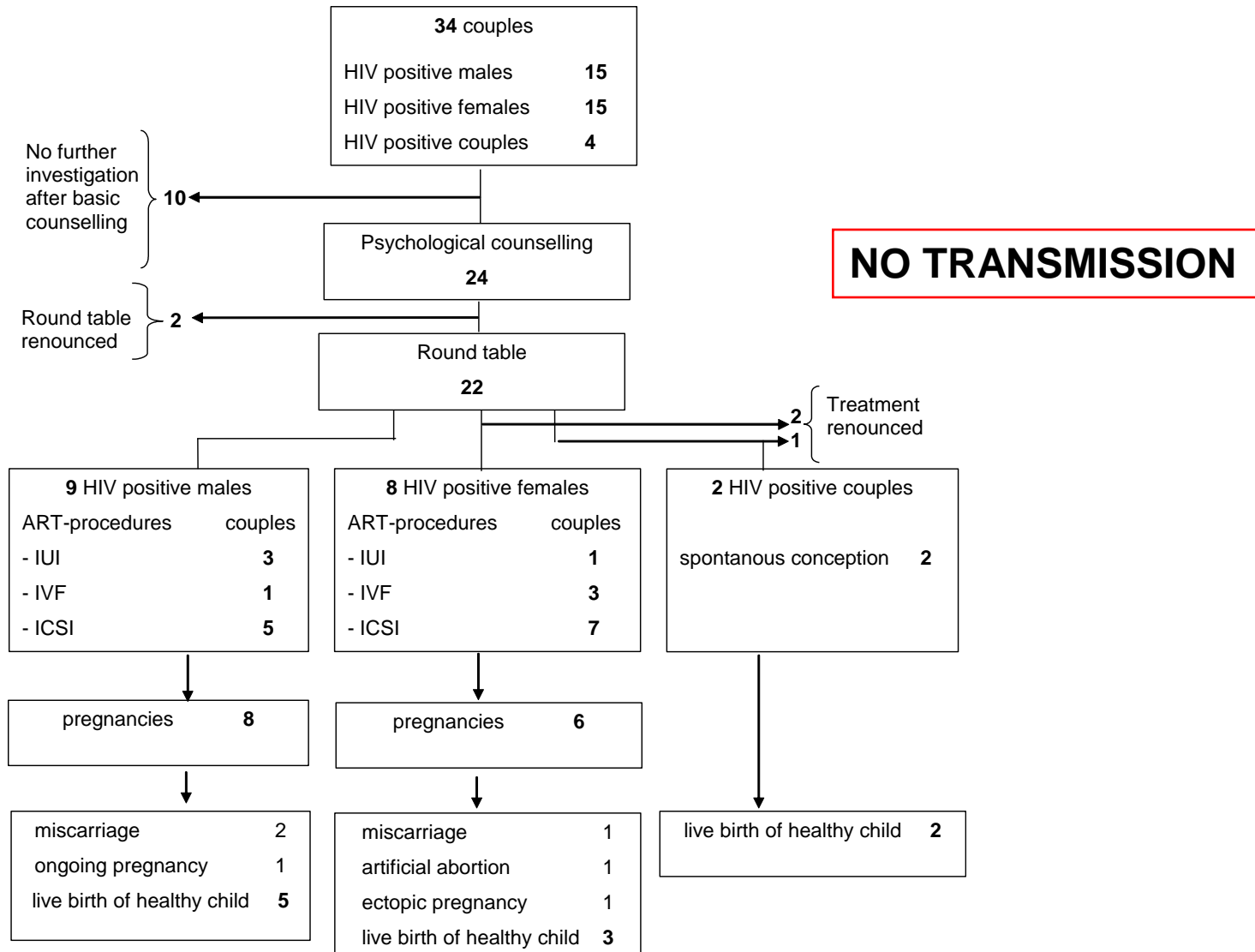
Kinderwunsch - Transmission verhindern

- Assistierte Reproduktion
 - Intrauterine Insemination
 - In-vitro Fertilisation
 - Intrazytoplasmatische Spermajektion
 - „auf natürlichem“ Weg

Assistierte Reproduktion bei HIV-infizierten Personen

- 34 Paare mit Infertilität
 - 17 behandelt mit intrauteriner Insemination
 - In-vitro Fertilisation
 - Intrazytoplasmatische Spermajektion
 - Primär und sekundäre Infertilität
 - Tubar, ovariell

Interdisziplinäre Betreuung - Resultate



Kinderwunsch - auf „natürlichem“ Weg

- Ohne Beratung werden mind. 15 % schwanger durch ungeschützten GV
- Optimierung der Therapie (< 50 Kopien/ml)
 - Adherence
 - Behandlung STI
- Präexpositionsprophylaxe (PREP) in der Regel mit Tenofovir

Restrisiko HIV-Transmission extrem klein

Schwangerschaft und HIV

- Prävention der vertikalen HIV-Transmission
- Optimale Therapie für Mutter
 - HIV-Test! bei allen schwangeren Frauen
 - Klinische Betreuung und ART der schwangeren Patientin mit HIV-Infektion
 - Art der Entbindung
 - Post-Expositionsprophylaxe des Neugeborenen

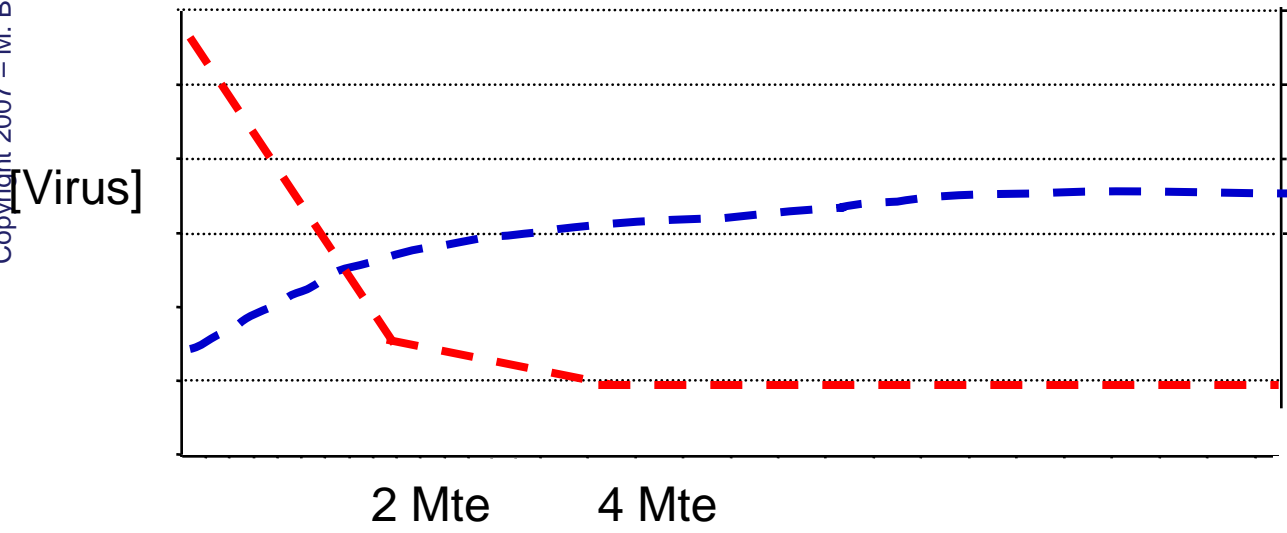
Klinische Betreuung der schwangeren Patientin mit HIV-Infektion

- Die HIV-Transmission von der Mutter auf das Kind kann verhindert werden
 - In der Schweiz bei lege artis durchgeführten Schwangerschaften keine einzige Transmission auf das Kind in den letzten 3 Jahren!
- Interdisziplinäre Betreuung
- Resistenzprüfung vor Therapiebeginn ART
- Optimaler Therapiebeginn in Abhängigkeit von der Viruslast
- Engmaschige Kontrolle Hämoglobin, Blutzucker, ALAT

Optimaler Therapiebeginn in Abhängigkeit von der Viruslast

| Ausgangswert HIV-RNA log ₁₀ K/ml | Kopien/ml | Dauer bis < 50 K/ml (Wo) | Beginn Schwangerschaftswoche |
|--|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <3,0 | <1000 | 4 | 30+0 |
| 3,0–3,5 | 1 000– 3 000 | 6 | 28+0 |
| 3,5–4,0 | 3 000– 10 000 | 10 | 24+0 |
| 4,0–4,5 | 10 000– 30 000 | 16 | 18+0 |
| 4,5–5,0 | 30 000–100 000 | 20 | 14+0 |
| > 5,0 | >100 000 | 24 | 13+0 |

Copyright 2007 – M. Bättegay - Basel

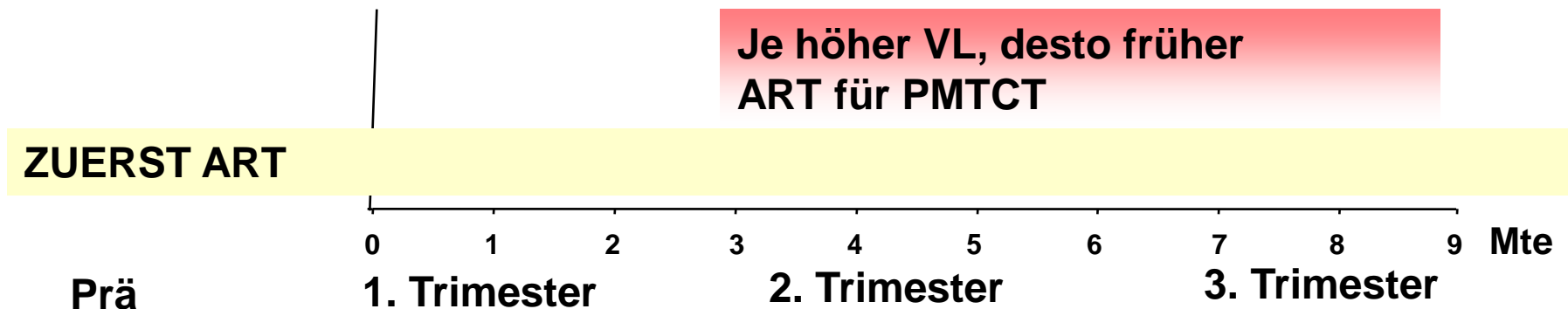


Ziel <50 RNA Kopien/ml Blut anfangs 36. SSW
Zidovudine (Retrovir® AZT) muss nicht Bestandteil sein

Szenarien

Eine unbehandelte Frau möchte schwanger werden

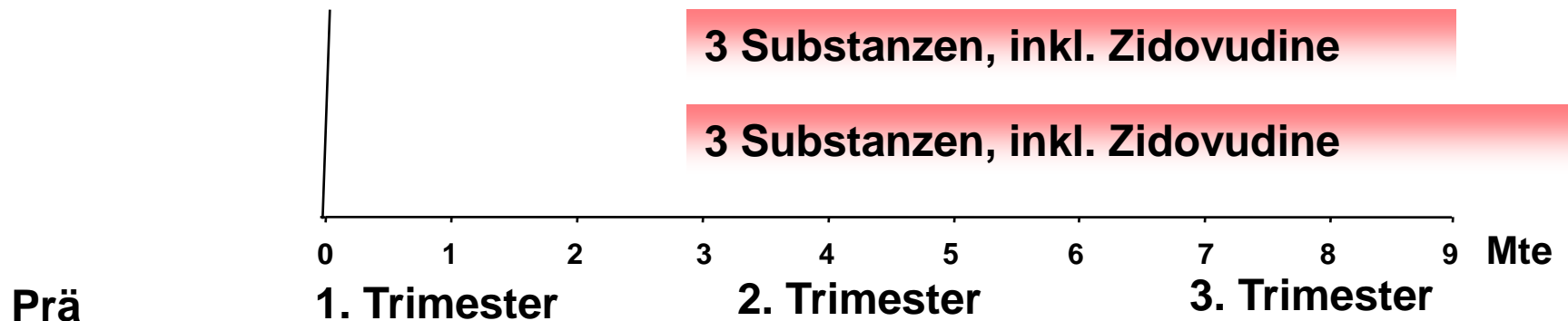
- Zuerst ART falls Klinik/ HIV-Marker ungünstig
- Guter Immunstatus: Zeitlich optimaler Therapiebeginn
- HIV-diskonkordant: Transmission vermeiden!
- Screening für sexuell übertragene Krankheiten



Szenarien

Frau bereits schwanger, bis anhin keine ART

- Prinzipiell 3 antiretrovirale Substanzen
- Bei Therapiebeginn Zidovudine empfohlen
- Optimaler Zeitpunkt gemäss Viruslast und der CD4-Zellzahl
 - <50 RNA Kopien/ml Anfang 36. SSW

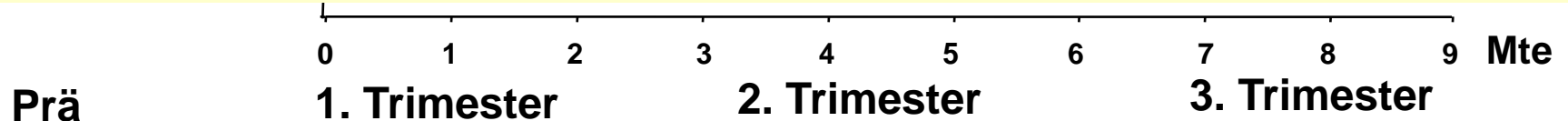


Szenarien

Eine Frau wird unter ART schwanger

- ART weiterzuführen
- Modifikationen der Medikation
- Efavirenz (Stocrin®) Teratogenität bei Primaten
- Keinesfalls als Teil einer Therapie im 1. Trimester
- Stavudine, Didanosine
 - Höchste Rate mitochondrialer Toxizität, d.h. vermieden

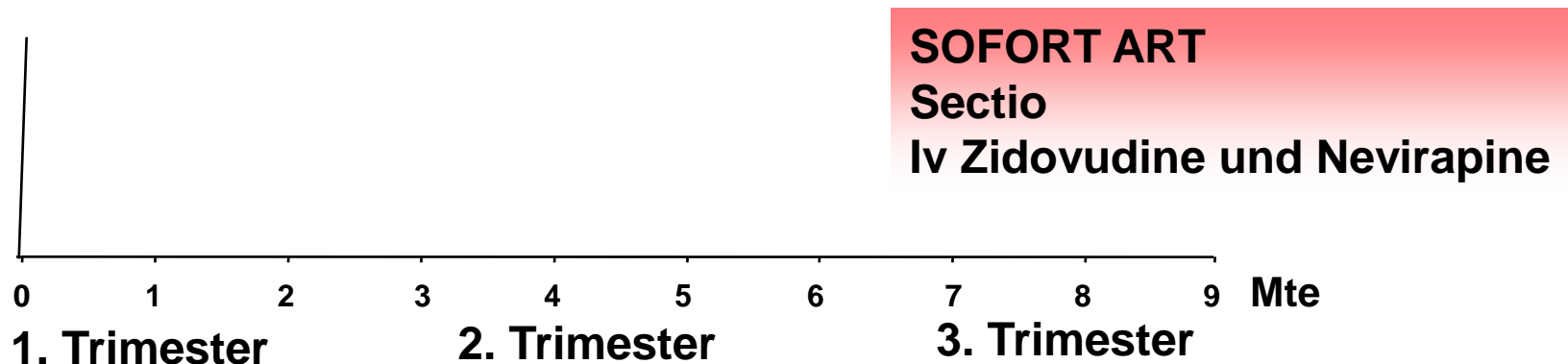
Falls Efavirenz: Modifizieren der ART



Szenarien

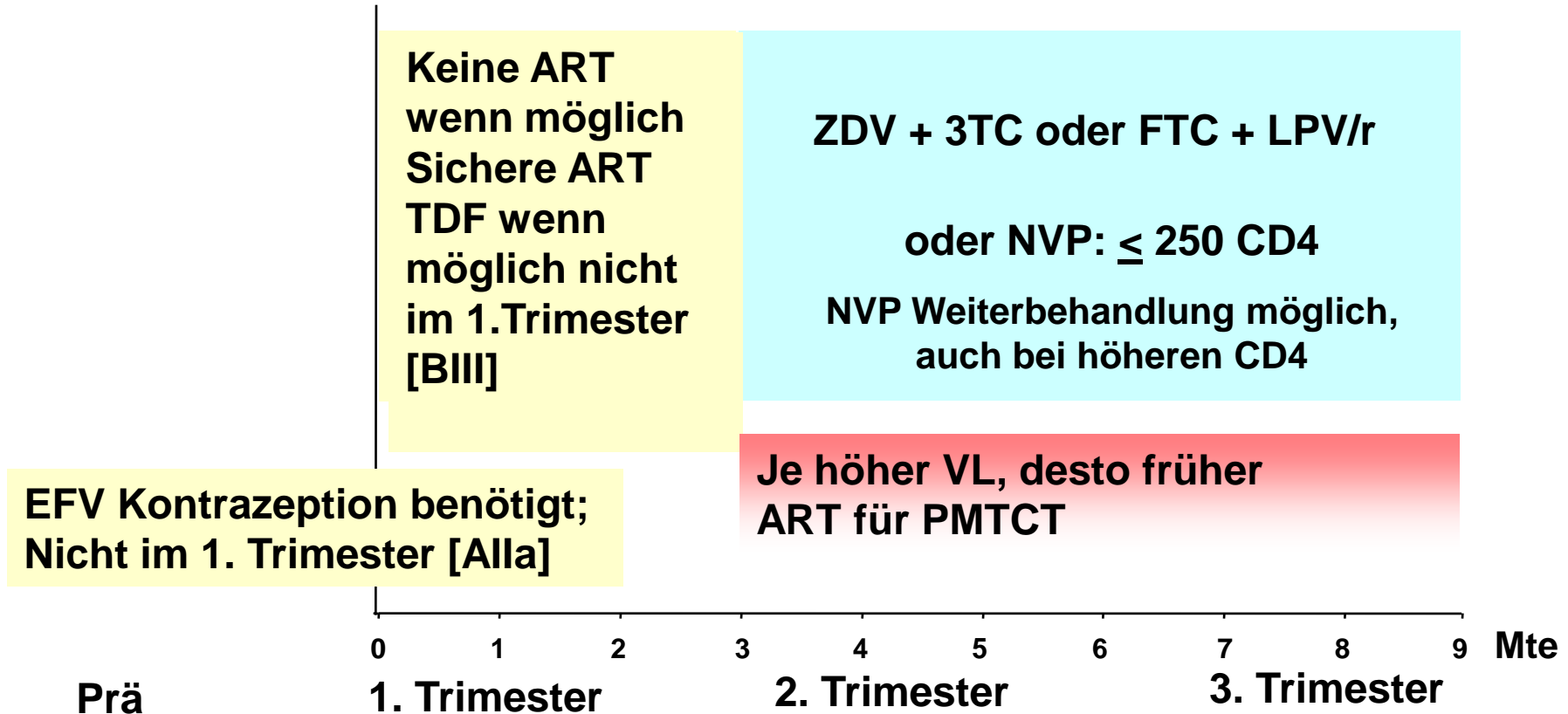
Die Diagnose mütterlicher HIV-Infektion wird erst kurz vor oder unter der Geburt gestellt

- HIV-Tests (Schnelltest)
- Mit einer ART unverzüglich beginnen
- Elektive Sectio caesarea
- Unter der Geburt Zidovudine und Nevirapine (Viramune[®])



Schwangerschaft bei HIV

Copyright 2007 – M. Battegay - Basel



Sectio bei allen?

- Sectio caesarea (38. SSW)
 - >50 Kopien/ml
 - HCV-Koinfektion
 - Einmalige Messung <50 RNA Kopien/ml
 - Kein ausdrücklicher Wunsch
 - Andere Geburtshilflichen Gründe
- Virus-Übertragung bei vollständig supprimierter Viruslast sehr klein, deshalb vaginale Geburt unter optimalsten Bedingungen wieder eine vertretbare Option

ART während der Geburt

- Falls elektive Sectio und vollständig supprimierte Virusreplikation

→ Keine zusätzliche antiretrovirale ART unter Geburt

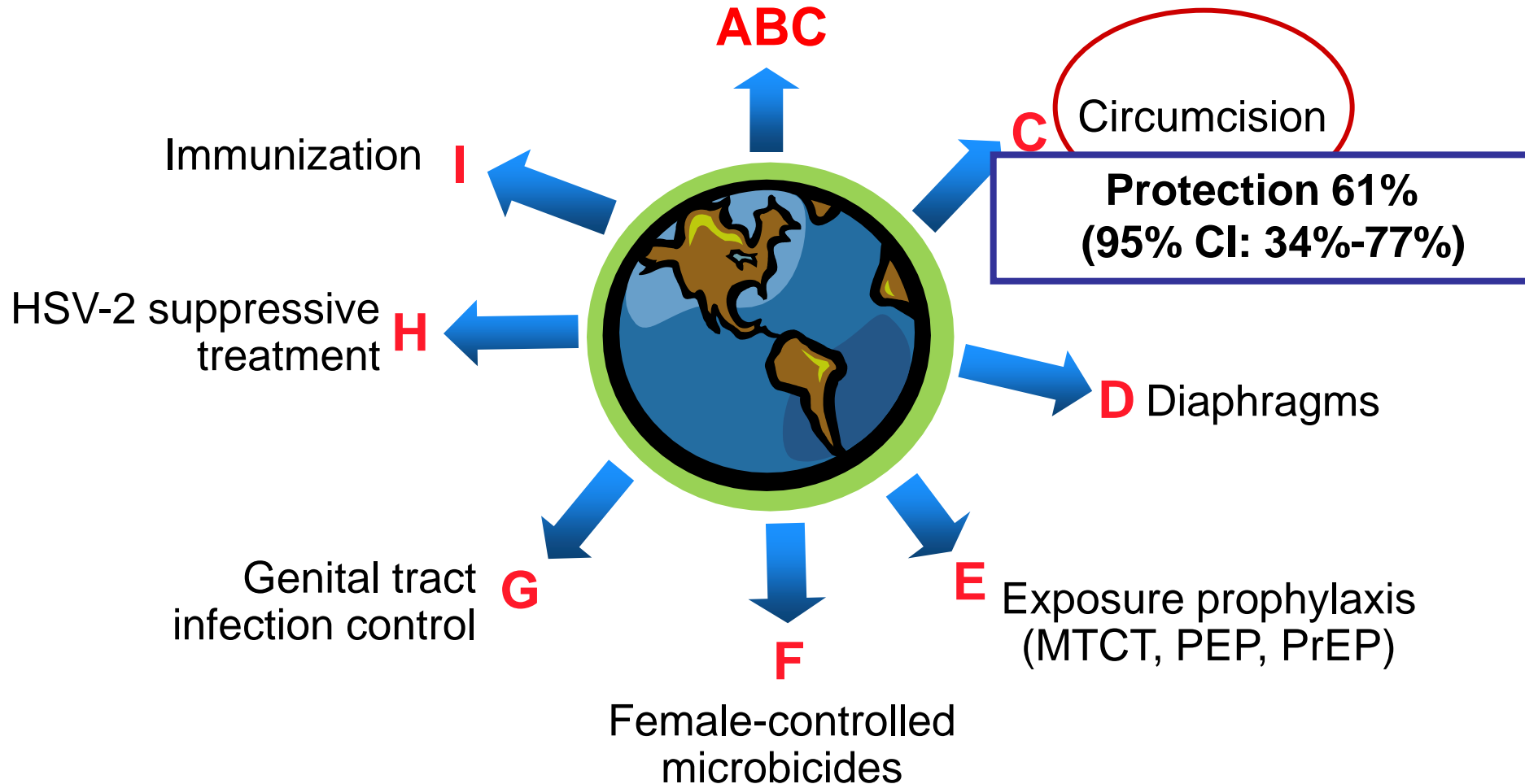
- Auch am Tag der Geburt übliche ART
- Bei vaginaler Geburt weiterhin peripartale Gabe von Zidovudine i.v.
- Dasselbe gilt für alle Notfallsituationen
- Bei unvollständig supprimierter Virusreplikation
Prozedere gemäss Expertenmeinung
 - Zusätzlich antiretrovirale Therapie

Behandlung des Neugeborenen nach der Geburt

- Zur Zeit noch bei allen empfohlen im Sinn einer Postexpositionsprophylaxe = PEP
- Dauer: 4 Wochen
- So rasch wie möglich nach Entbindung
- Wahl des Medikamentes
 - Zidovudine +/- Lamivudine
 - 2 andere NRTIs
 - zusätzlich Einmaldosis Nevirapine oder 2 NRTIs mit 1 PI
- Weiterhin generell wird vom Stillen abgeraten
 - Rebound Virämie, Toxizität der Medikamente

HIV Prävention

Abstain, **B**e faithful, **C**ondoms,
Counseling & **t**esting



Zusammenfassung

- **500 – 700 HIV-Neudiagnosen pro Jahr**
- **HIV-Test ist Routinediagnostik**
- **ART hat Prognose dramatisch verbessert**
- **Sexuelle Übertragung in Primo-Phase hoch**
 - **unter erfolgreicher ART sehr tief**
- **Assistierte Reproduktion muss Transmission auf Partner und Kind verhindern**
- **Transmission auf Neugeborene kann sehr gut verhindert werden**