

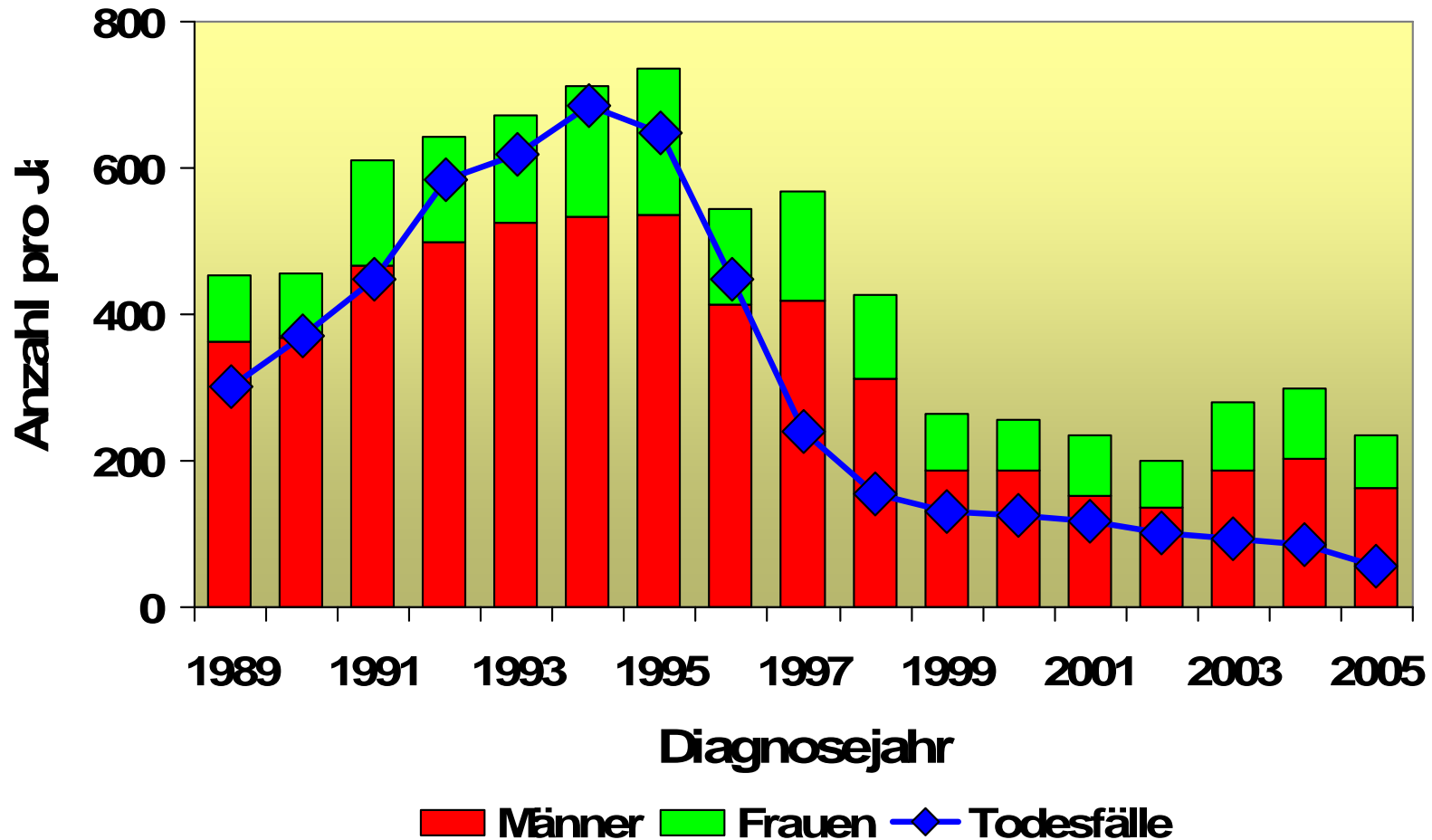


HIV im Praxisalltag

Pietro Vernazza, St. Gallen
Thomas Wagels, Frauenfeld



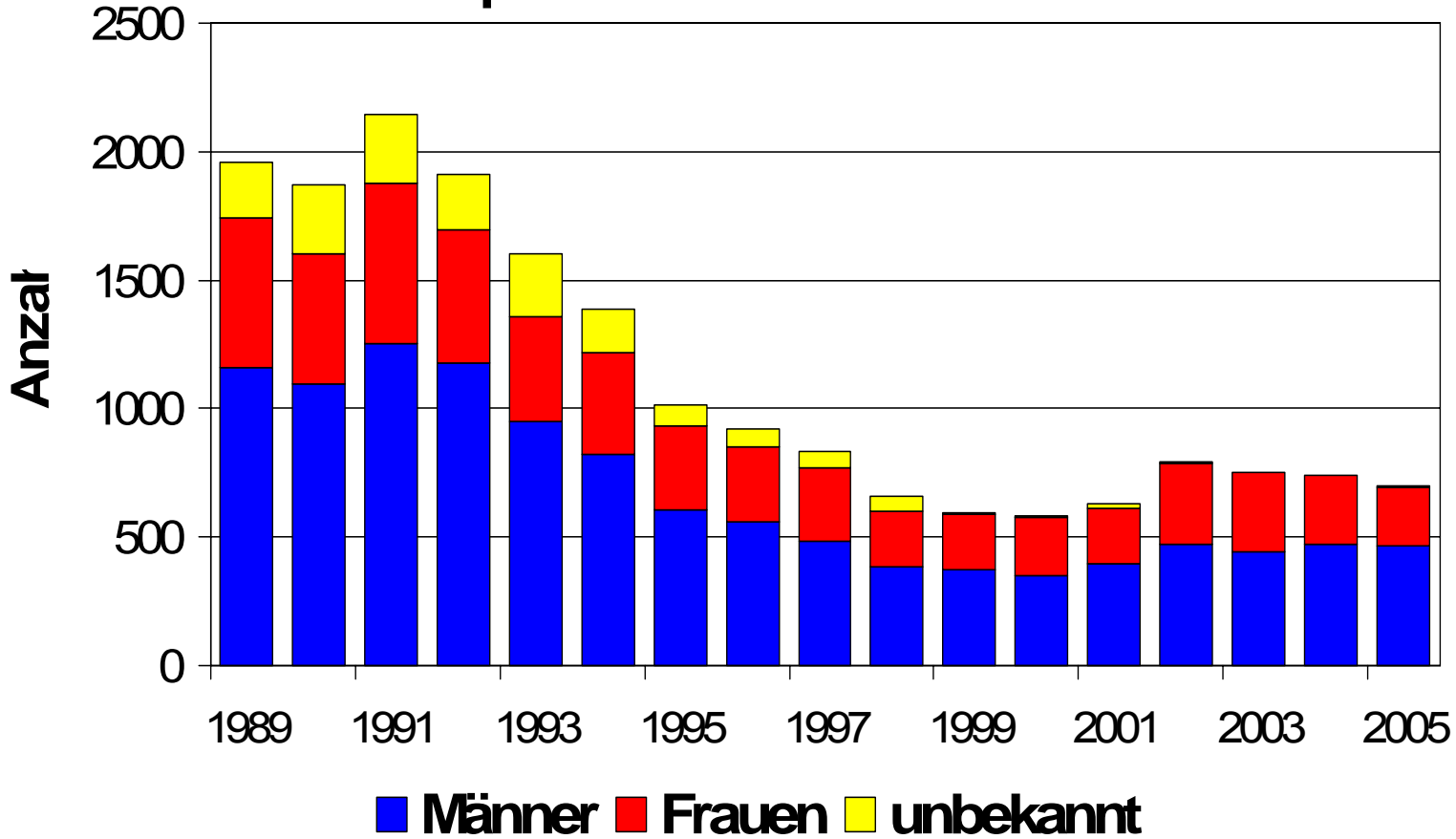
Verlauf AIDS-Dg / Todesfälle, CH



Verlauf HIV-Testresultate



HIV-pos Testresultate in der Schweiz



Neues aus der CHAT Studie



Epidemiologie:

- Ca 1/3 frische (<5 Monate) Infektionen
- Neuinfektionen zunehmend bei MSM

Wo ist die Quelle der Infektionen:

- 80% der Befragten können Quelle bezeichnen
- Quelle: fester oder Gelegenheitspartner
- Neuinfektionen meist in CH
- Partnernotifikation kann oft erfolgen



HIV-Risiko bei Stichverletzungen

Fall-Kontrollstudie (31 Fälle, 679 Kontrollen) 1988-94
(MMWR 1995;44:929)

Risikofaktor	OR (adjustiert)
Tiefe Wunde	16.1 (6.1-44.6)
Sichtbares Blut an Nadel	5.2 (1.8-17.7)
Hohlnadel nach Gefässpunktion	5.1 (1.9-14.8)
Quelle mit fortgeschrittener HIV-Infektion	6.4 (2.2-18.9)
Retrovir Prophylaxe	0.2 (0.1-0.6)

HIV-Postexpositionsprophylaxe



Geschätztes Infektionsrisiko nach Art der Exposition
(bei HIV-infizierter Quelle)

Exposition	Risiko (in %)
Bluttransfusion	90 %
Nadeltausch unter Drogensüchtigen	0.7 %
Rezeptiver Analverkehr	0.5 %
Perkutane Nadelstichverletzung	0.3 %
Rezeptiver Vaginalverkehr	0.1 %
Insertiver Analverkehr	0.07 %
Insertiver Vaginalverkehr	0.05 %
Rezeptiver Oralverkehr mit Ejakulation im Mund	0.01 %
Insertiver Oralverkehr	0.005 %

Zusammenfassung PEP



- **HIV Serostatus bei Indexperson**
- **Expositionsrisiko beurteilen**
- **PEP nur wenn Exposition < 72 h, notfallmässig**
 - Nachkontrollen nach 2 und 4 Wochen
- **Notfallmässige Beratung der Exponierten**
 - Nullserum oder HIV-test
 - Hepatitis B
 - Hepatitis C
 - STDs (lues, Go, Chlamydien)
- **Bei Frauen ev. Schwangerschaftstest**
- **Präventionsberatung**

Konkretes Vorgehen PEP



- Kein relevantes Risiko (keine PEP!) wenn:
 - Quelle unter HAART vollst. supprimiert
 - Nadelstichverletzung mit herumliegender Nadel
- HIV-Test bei Quelle, wenn möglich Schnelltest
- Bei verletzter Person Nullserum, ev. SS-Test, dT,
- HBV-Impfung (aktiv) falls noch nicht geimpft
- **Bis Quelle HIV-neg. getestet: PEP** einleiten
- Bei unbek. Quelle meist keine PEP
- Zusätzliche Risiken beachten und ev. testen:
 - HBV, HCV, Geschlechtskrankheiten
- PEP sofort mit 3-er Kombination

BE bei PEP



- **1. Quelle: HIV, HCV, HBV nur wenn exp. Person nicht geimpft**
- **2. Exp. Person**
 - HIV oder Nullserum
 - HBs-AK falls nicht schon bekannt
 - Nachkontrollen:
 - HIV: 3 Monate nach Absetzen PEP
 - » Bei Berufsbedingter PEP: zusätzlich 6 Monate
 - HCV nur bei Stichverletzungen: 6 Monate

PEP: Nachkontrollen



- Bei PEP:
 - Klinik & Labor (Leber, Niere) W2 und W4
- HIV-Nachkontrolle:
 - 3 Monate nach Abschluss PEP
- Bei Beruflicher Exposition
 - zusätzlich HIV nach 6 Monaten
- HCV-AK-Test
 - 6 Mt nach jeder perkutaner Exposition



Symptome der akuten HIV Infektion

Sign or Symptom	Patients with Primary HIV Infection (<i>n</i> = 40)*	Patients with No Primary HIV Infection (<i>n</i> = 164)†
	<i>n</i> (%)	
Fever	35 (87.5)‡	82 (50.0)
Myalgia	24 (60.0)‡	43 (26.2)
Rash	23 (57.5)‡	34 (20.7)
Night sweats	20 (50.0)‡	52 (31.7)
Arthralgia	11 (27.5)‡	21 (12.8)
Nasal congestion	7 (17.5)	62 (37.8)‡
Malaise	29 (72.5)	95 (57.9)
Headache	22 (55.0)	72 (43.9)
Sore throat	17 (42.5)	80 (48.8)
Lymphadenopathy	15 (37.5)	48 (29.3)
Oral ulcers	3 (7.5)	13 (7.9)
Thrush	2 (5.0)	7 (4.2)

‡ *P* < 0.05

PCR vs. p24 Antigen in PHI



Variable	Total (<i>n</i> = 436)*	
	Positive for HIV RNA†	Positive for p24 Antigen
Primary HIV infection		
Negative for HIV antibody on enzyme immunoassay	41/41 (100.0)	35/40 (87.5 [73.2–95.8])‡
Indeterminate Western blot	13/13 (100.0)	12/13 (92.3 [64–99.8])
Chronic HIV infection	60/60 (100.0)	10/55 (18.2)§
Uninfected¶	8/303 (2.6)	0/303 (0.0)

HIV-Postexpositionsprophylaxe



Geschätztes Infektionsrisiko nach Art der Exposition
(bei HIV-infizierter Quelle)

Exposition	Risiko (in %)
Bluttransfusion	90 %
Nadeltausch unter Drogensüchtigen	0.7 %
Rezeptiver Analverkehr	0.5 %
Perkutane Nadelstichverletzung	0.3 %
Rezeptiver Vaginalverkehr	0.1 %
Insertiver Analverkehr	0.07 %
Insertiver Vaginalverkehr	0.05 %
Rezeptiver Oralverkehr mit Ejakulation im Mund	0.01 %
Insertiver Oralverkehr	0.005 %

HAART 2006: 7 Merkpunkte

1. HAART: Einmal indiziert, immer indiziert
2. Behandlung mit mind. 3 Medikamenten
3. Der Therapieerfolg lässt sich messen
4. Die erste Chance ist die beste Chance
5. Optimale Motivation des Patienten vor Th.
6. Hauptgefahr: Resistenzentwicklung
7. Patient muss anhaltend motiviert werden

Th: Nukleosid-Analoga (NRTI)



Produkt (gen)	Dosis	Tab/d	Stichwort
• Standard NRTI-Combos			
– Trizivir (3TC+AZT+ABV)	2x1	2	Erhaltungs-Th
– Combivir (3TC+AZT)	2x1	2	s. AZT
– Kivexa (ABV+3TC)	1x1	1	s. ABV
• Standard NRTI			
– 3TC (3TC)	1x300mg	1	gut verträglich
– Emtriva (FTC)	1x200mg	1	gut verträglich
– Viread (TDF)	1x245mg	1	gut verträglich, Preis ↑
– Videx (DDI)	1x400mg	1	mit TDF nur 250mg
– Ziagen (ABV)	1x600mg	2	Hypersens-Reaktion
• Selten noch gebraucht			
– Zerit (d4T)	2x40mg	2	mitoch. Tox.

Therapie: Protease-Hemmer



Produkt (gen)	Dosis	Tab/d	Stichwort
---------------	-------	-------	-----------

- **Standard PI** → immer mit Ritonavir boosting
 - Kaletra (Lopinavir/r) 2x 400/100 6 Combo, Lipid ↑↑
 - Reyataz (Atazanavir/r) 1x 300/100 3 Bili++, qd, lipid ↓
 - Invirase (Saquinavir/r) 2x 1000/100 6 Lipid ↑
 - Telzir (Fosamprenavir/r) 2x 700/100 4 Lipid ↑
- **Rescue-Therapie (Multi-Resistenz)**
 - Aptivus (Tipranavir/r) 2x 500/200 8
- **Selten noch gebraucht**
 - Viracept (Nelfinavir) (kein Boosting)
 - Crixivan (IDV/r) (Nebenwirkung renal, Haut)

Th: Non-Nukleosid (NNRTI) + div.



Produkt (gen)	Dosis	Tab/d	Stichwort
---------------	-------	-------	-----------

- **Non-Nukleosid-Analoga** (Punktmutation genügt für Resistenz)
 - Stocrin (Efavirenz) 1x 600 1 Wirkung excellent, Nw: Schlaf, Interaktion Methadon
 - Viramun (Nevirapin) 2x200 2 ws. EFV unterlegen, gute Daten Prävention Vertik.Trs
- **CD4-Fusionshemmer**
 - Fuzeon (Enfuvirtied) 2x 90 µg 2 sc. Injektion, Preis ↑↑
- **„Pipeline“**
 - CCR5-Antagonist (Maraviroc) in Ph-3 Studien
 - Integrase-Hemmer (Phase 2/3) potent bei Multiresistenz!

HIV-Test zur Diagnostik



- **Obligat bei:**
 - Schwangerschaft
 - Geschlechtskrankheit
 - Tuberkulose
 - Lymphom
 - Mit jedem Mononukleose-Test !
- **Daran denken bei:**
 - Fieber mit diffusen Symptomen (PHI)

HIV-Test als „Screening“



- **Idealer Einsatz des HIV-Schnelltestes**
 - Nie bei V. auf Primoinfektion (kein Ag)
- **Immer mit Testberatung**
 - Risikoverhalten häufige Motivation
 - **Falsche Folgerungen aus neg. Resultat**
 - **neg** : Partner muss nicht negativ sein
 - **neg** : Bedeutet nicht, dass Verhalten ok war
 - **neg** : nicht sicher, wenn Risiko <3Mt

Was tun bei pos. Test



Wichtige Infos bei Mitteilung des Testresultates

- HIV ist heute keine tödlich verlaufende Krankheit
- Information über Infektiosität (Sexualkontakte)
- Pat. soll Sexualpartner informieren
- Zunächst zurückhaltend sein mit Info anderer Pers.

Initiale Abklärungen

- CD4 / CD8 Status zur Beurteilung der Immunlage
- HIV-RNA zur Beurteilung des Progressionsrisikos
- HIV-Resistenzprüfung durch Spezialisten (limitatio)

Informationspflichten



- Partnernotifikation auf freiwilliger Basis gehört zu den wichtigsten präventiven Aufgaben
- Wenn Sexualpartner auch Patient des Arztes: Verpflichtung, diesen zu informieren!
- Wenn Sexualpartner dem Arzt nicht bekannt ist, Entbindung möglich, aber Info durch Pat. und gemeinsames Gespräch vorzuziehen.
- BAG-Meldewesen: Wichtige Quelle für Präventionsarbeit. Bitte sorgfältig ausfüllen

HIV-Testung während der Schwangerschaft

Empfehlung der Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids

Bulletin 9

24. Februar 2003

- **HIV-Test jeder Schwangeren empfohlen**
- **ev. HIV-Schnelltest vor Geburt**
- **HIV-Test immer mit Beratung**
 - **HIV-Risiko existiert nach wie vor**
 - **Langer asymptomatischer Verlauf: → „alte Geschichten“**
 - **Grosse Risiken vermeiden (vag / anal GV)**
 - **Kondome schützen wirksam**
- **HIV-Management im interdisziplinären Team**



Was haben wir vergessen

- **HIV ist eine schwere, unheilbare Kh**
 - Prävention gehört in jede Konsultation
 - Patient hat mehr Fragen als nur Therapie
- **Kinderwunsch ist häufig (Panozzo 2003)**
 - Ungeschützter GS wird in Kauf genommen
- **Kenntnis von Langzeit-Nebenwirkungen erfordert Langzeit-Erfahrung**

(HIV-)Prävention beginnt in der Arztpraxis

- **Ärzte kennen Krankheiten aus Erfahrung**
- **Präventive Faktoren durch Ärzte erkannt**
- **Gelegenheiten für Intervention sind häufig**
 - HIV: 300'000 Tests jährlich in der CH
- **Ärztliche Ratschläge werden respektiert**

Vernazza, Editorial SAeZ, 2005;86: Nr 28, S.1729

Gute ärztliche Beratung ist zentral für die HIV-Prävention!

Kommentar des Bundesamts für Gesundheit und der Eidg. Kommission für Aids-Fragen EKAF zum Artikel Meystre-Agostoni

BAG, Sektion AIDS. SAeZ, 2005;86: Nr 28, S.1735

Auch Patienten haben Sex !

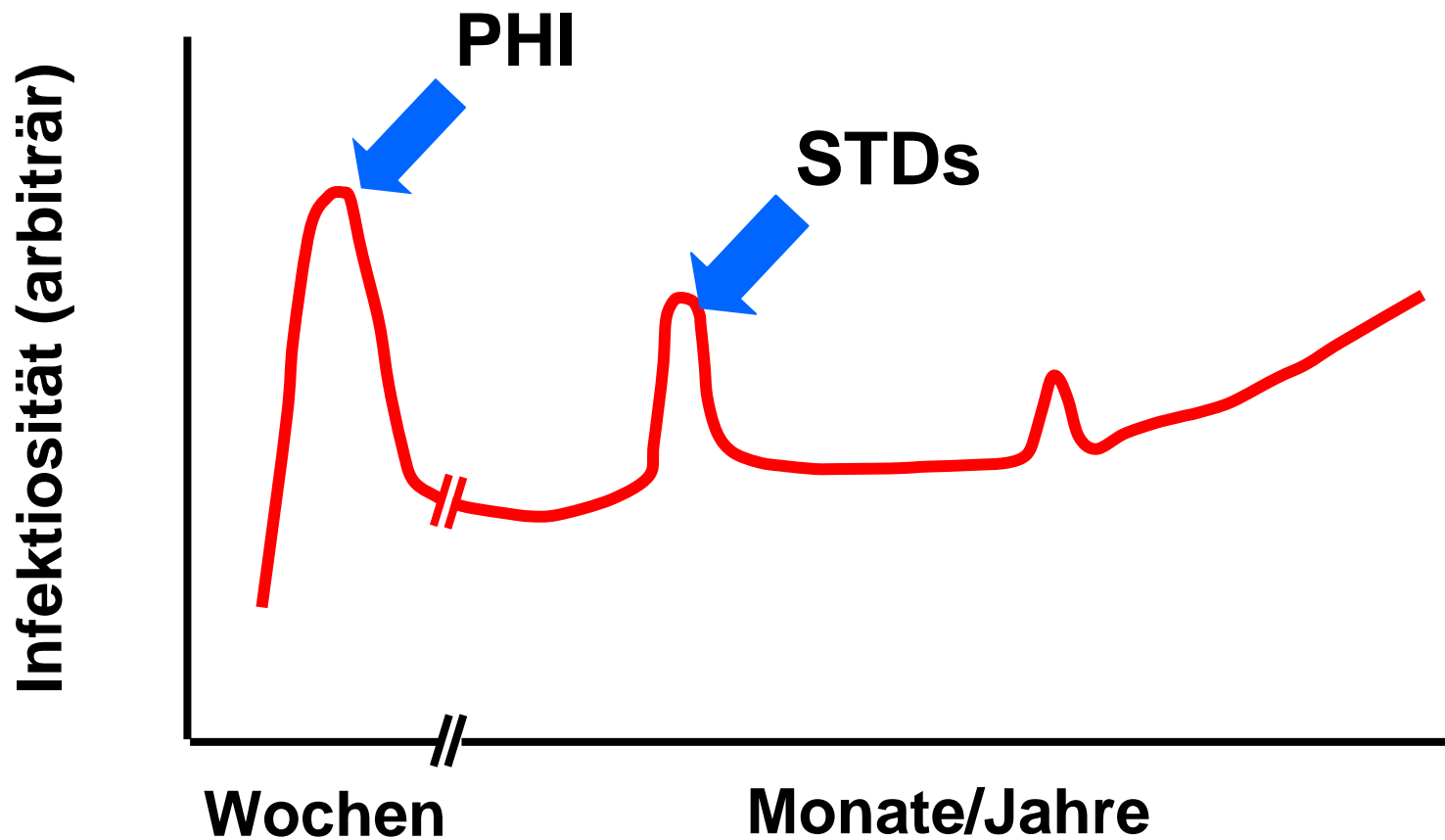


SHCS Untersuchung

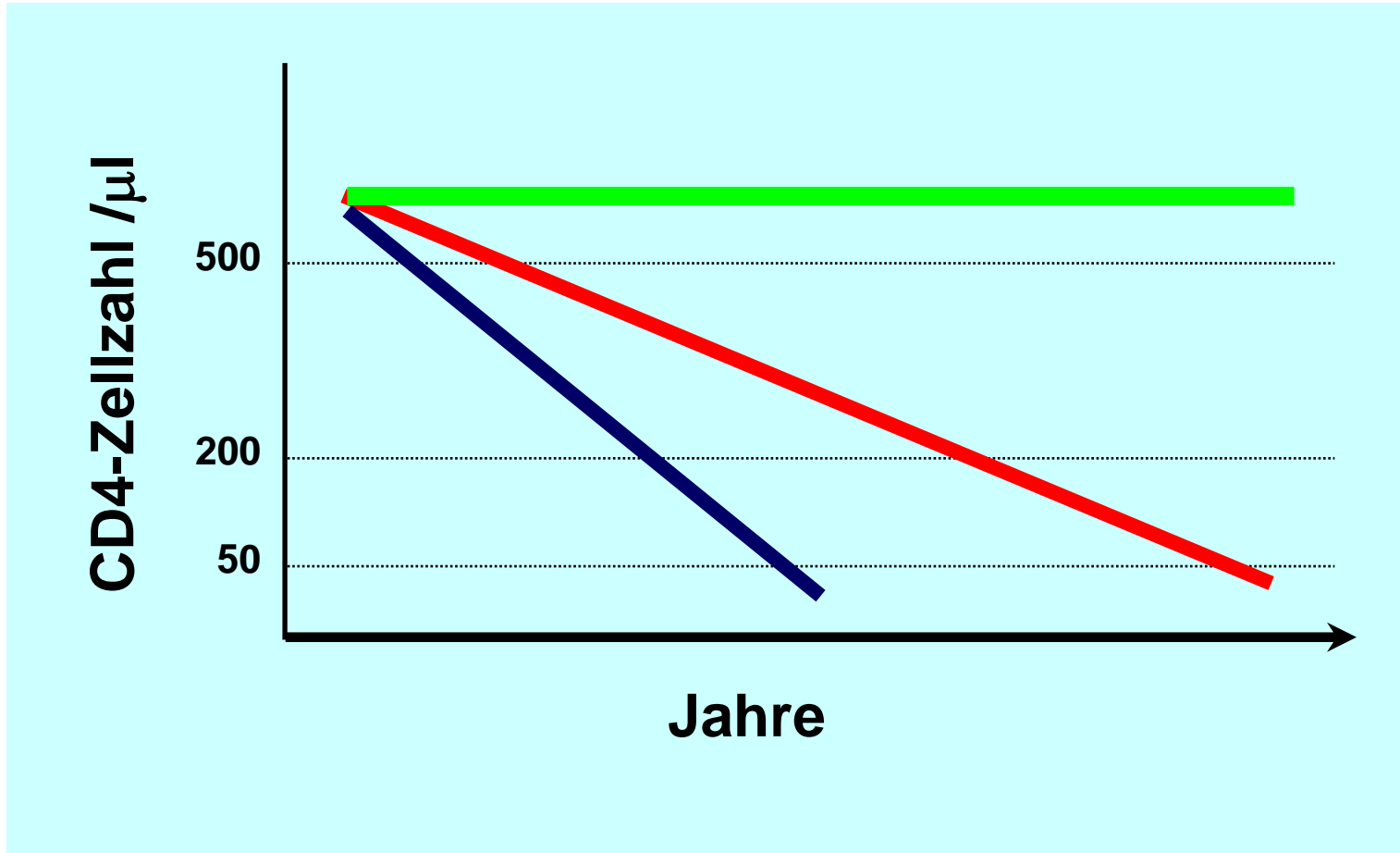
- **55% haben festen Partner**
- **18% Gelegenheitspartner (letzte 6 Mte)**
- **Kondomgebrauch inkonsistent**
 - **25% mit festem Partner**
 - **15% mit Gelegenheitspartner**



HIV-Infektiosität über die Zeit



Verlauf der Krankheit





HIV Stadieneinteilung

(CDC 1993, CH ab 1994 (BAG Bull. 1993;39:696))

Klinische Kategorien

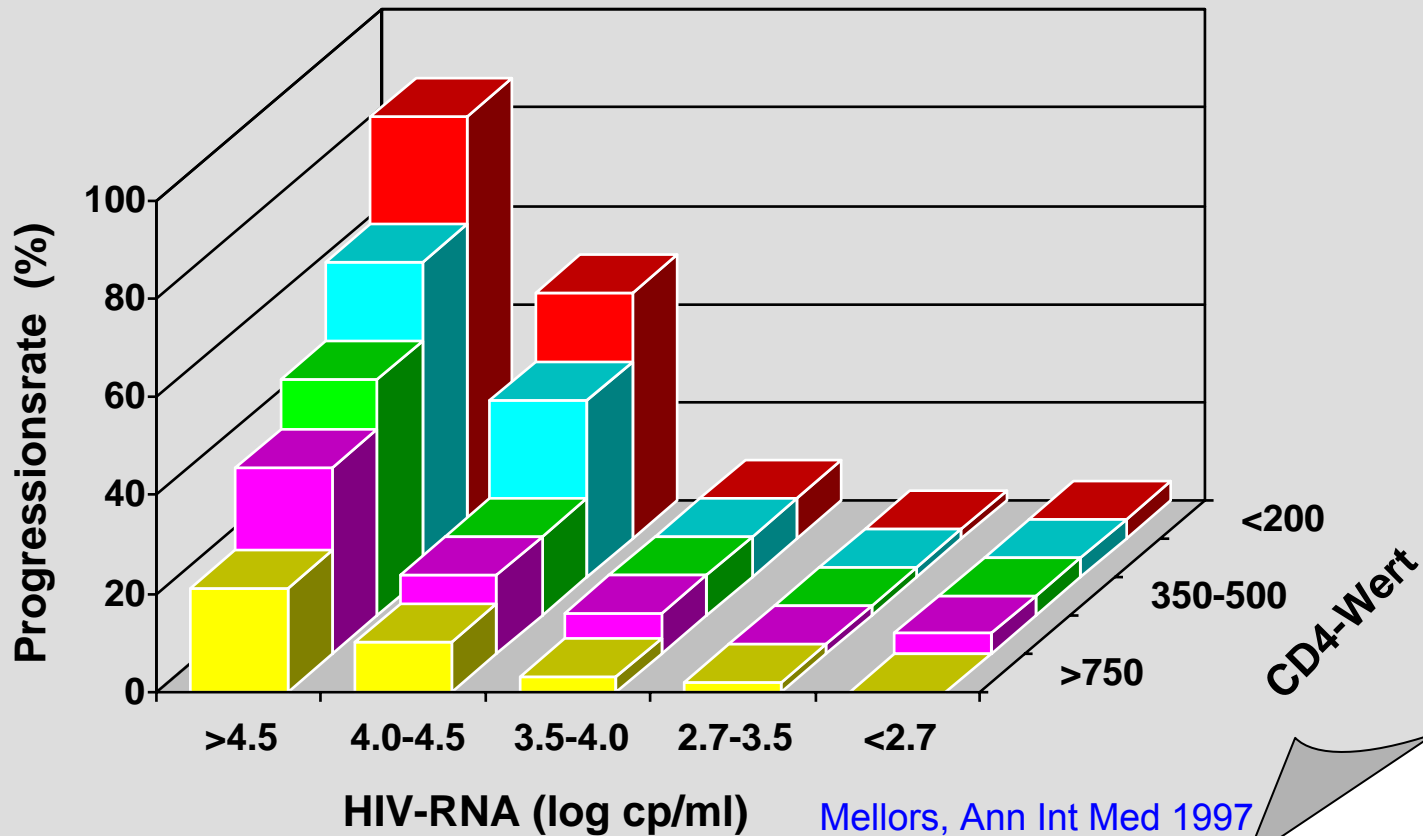
<u>CD4-Zell- Kategorien</u> (/mm ³)	A asymptomatisch, akute Infektion, PGL	B symptomatisch, nicht A, nicht C	C AIDS def.Krankheit*
1 über 500	A1	B1	C1
2 200-500	A2	B2	C2
3 unter 200	A3	B3	C3

* Aids-definierende Infektionen: s. <http://hiv.net/2010/buch/class.htm>

CD4 / HIV-RNA und Prognose



Wahrscheinlichkeit einer AIDS-Erkrankung (3 Jahre)



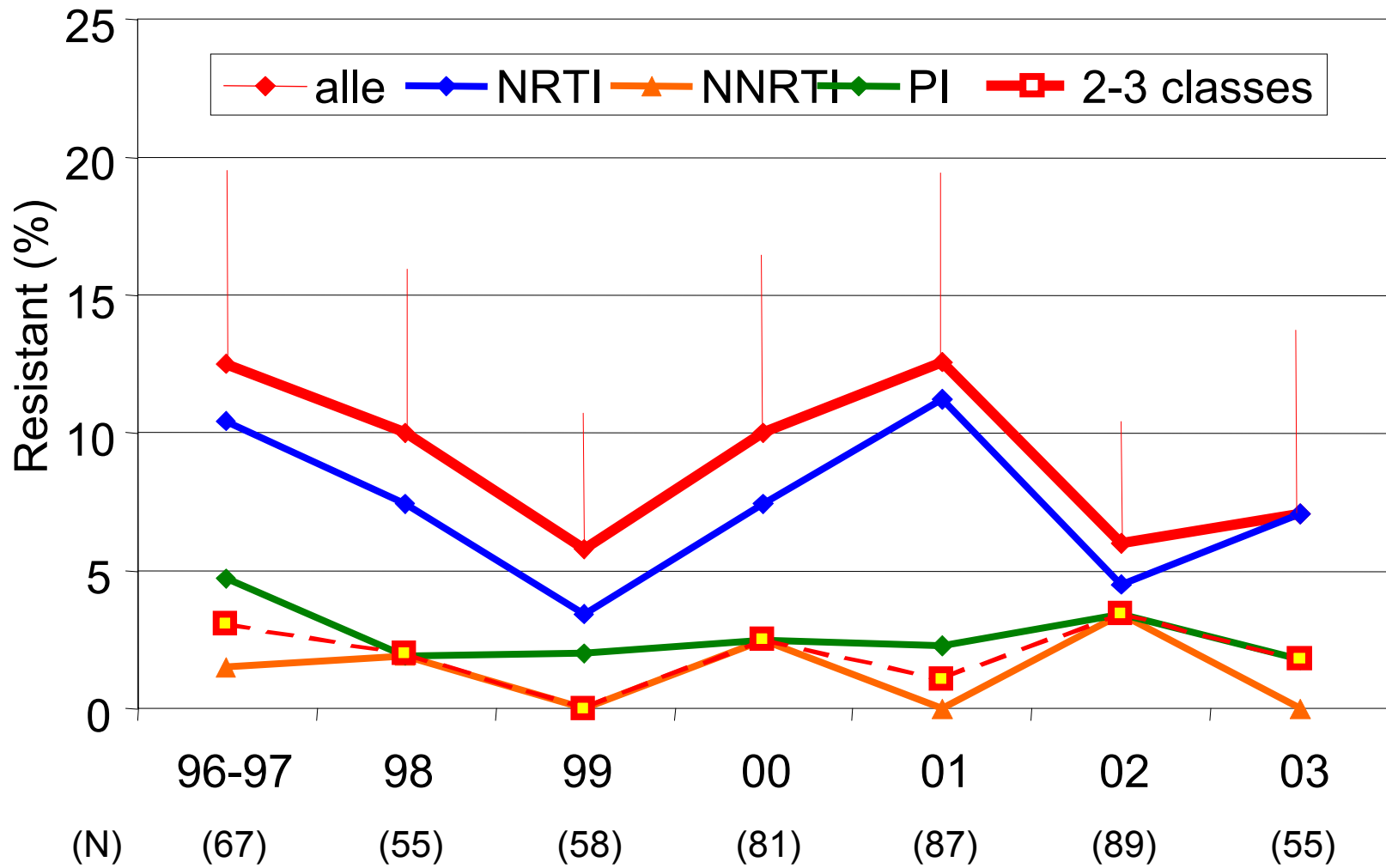
Ziel der Therapie



- **Unterbrechung der HIV Replikation**
 - HIV-RNA nicht messbar → keine Replikation?
 - CD8 Aktivierung (CD38+CD8+ / HLA-DR+CD8+)
- **Anstieg der CD4 Zellzahl**
- **Verbesserung des Allgemeinbefinden**
- **Reduktion der Mortalität**
- **KEINE RESISTENZEN !**



HIV Resistenz CH (1996-2003)

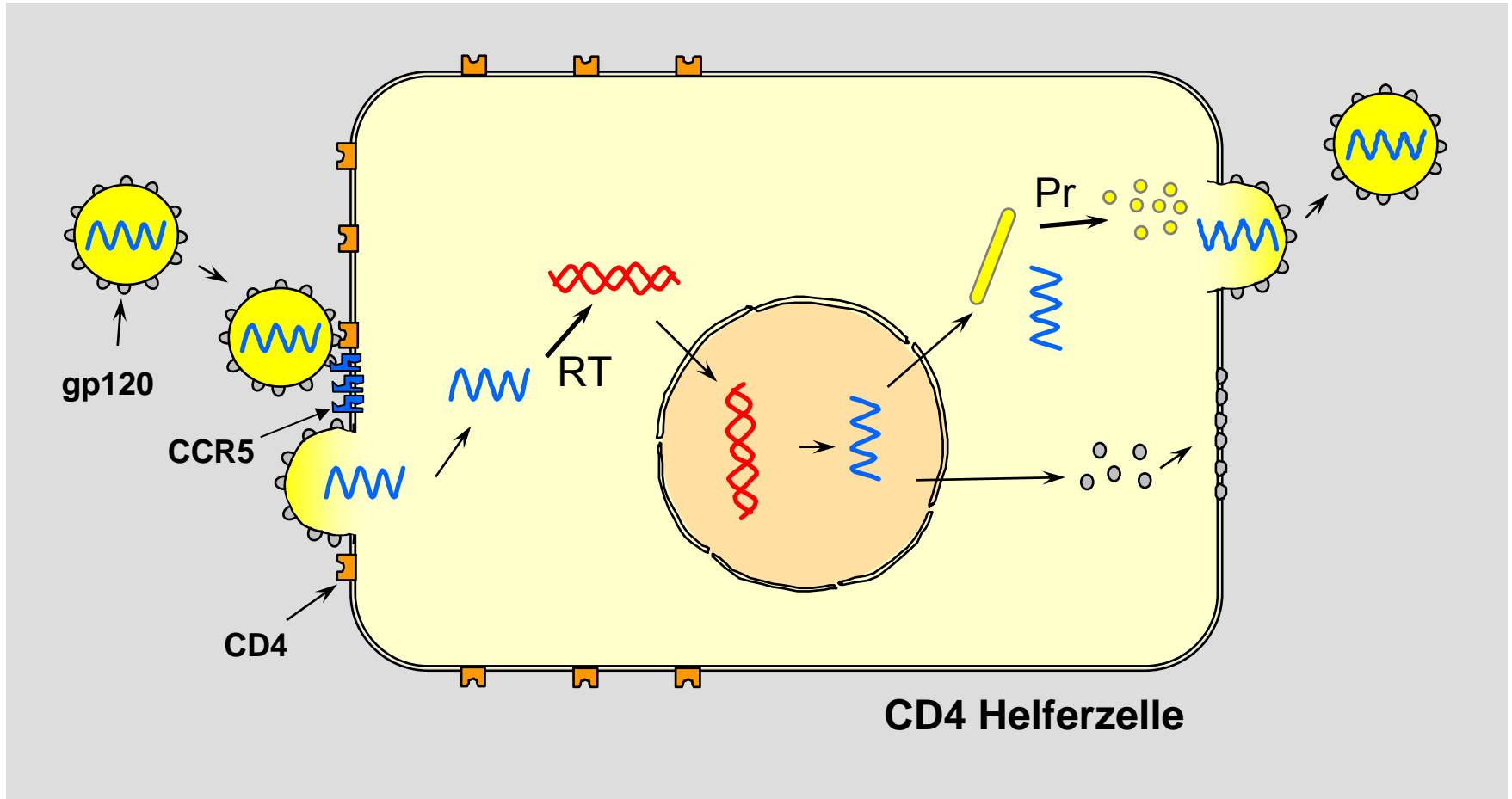


Komplexität der HIV-Therapie

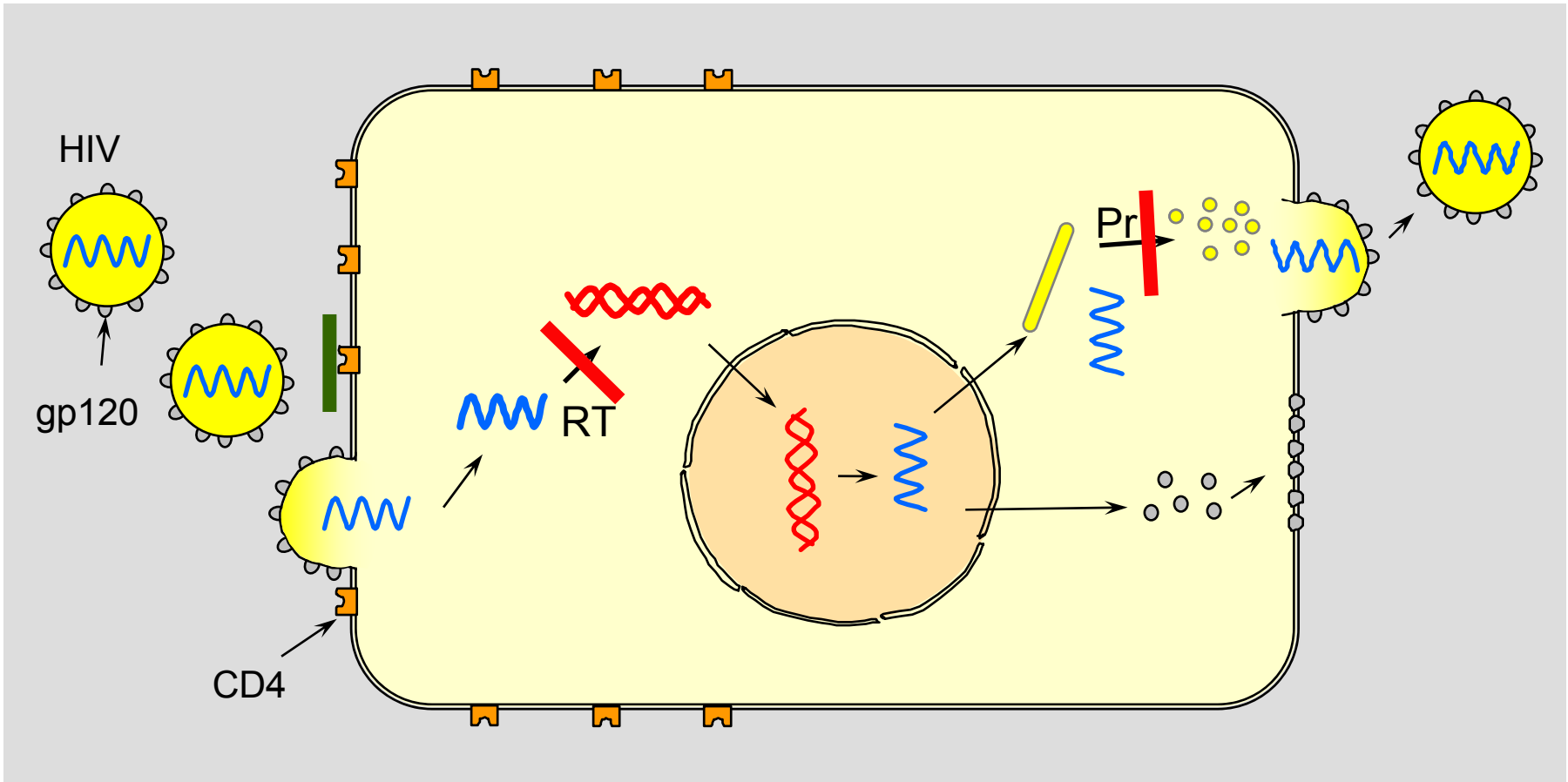


- **Wann beginnen**
- **Auswahl der Kombination**
 - Interaktionen / Antagonismus
 - Resistenzen
- **Optimierung der Medikamententreue**
- **Verhinderung Resistenzentwicklung**

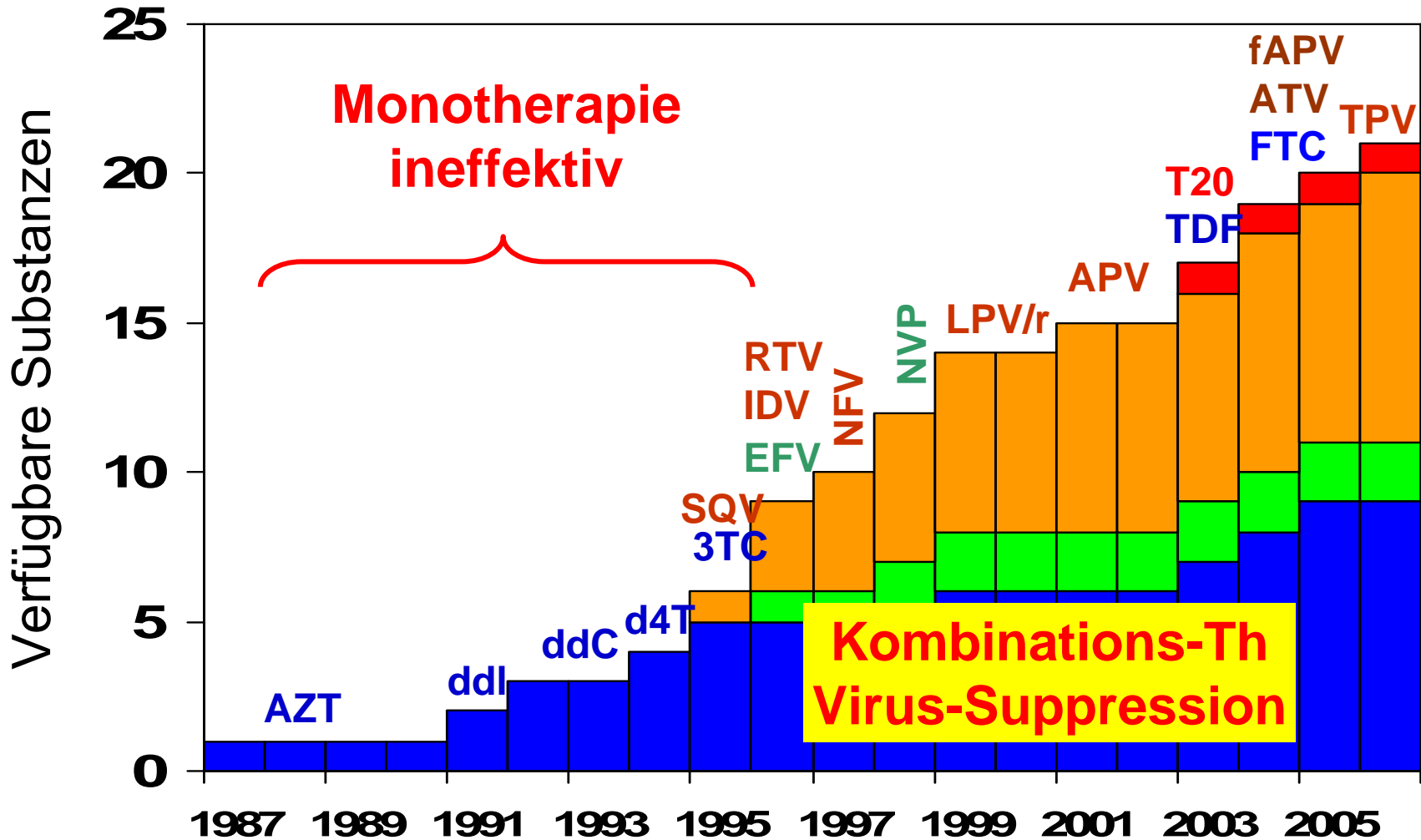
Replikationszyklus von HIV



Medikamente gegen HIV



Antivirale Substanzen 87-06



Muss Therapie früh einsetzen ?



HIV Viral Load Response to Antiretroviral Therapy According to the Baseline CD4 Cell Count and Viral Load

Andrew N. Phillips, PhD

Schlomo Staszewski, MD

Rainer Weber, MD

Ole Kirk, MD

Patrick Francioli, MD

Veronica Miller, PhD

Pietro Vernazza, MD

Jens D. Lundgren, DMSc

Bruno Ledergerber, PhD

for the Swiss HIV Cohort Study,
the Frankfurt HIV Clinic Cohort
and the EuroSIDA Study Group

Rates of Disease Progression by Baseline CD4 Cell Count and Viral Load After Initiating Triple-Drug Therapy

Robert S. Hogg, PhD

Benita Yip, BSc (Pharm)

Keith J. Chan, MSc

Evan Wood, BSc

Kevin J. P. Craib, MMath

Michael V. O'Shaughnessy, OBC,
PhD

Julio S. G. Montaner, MD, FRCPC,
FCCP

Context Current recommendations for initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV) are based on baseline lymphocyte cell counts and plasma HIV RNA levels. The relative progression of each marker following initiation of therapy has not been fully characterized.

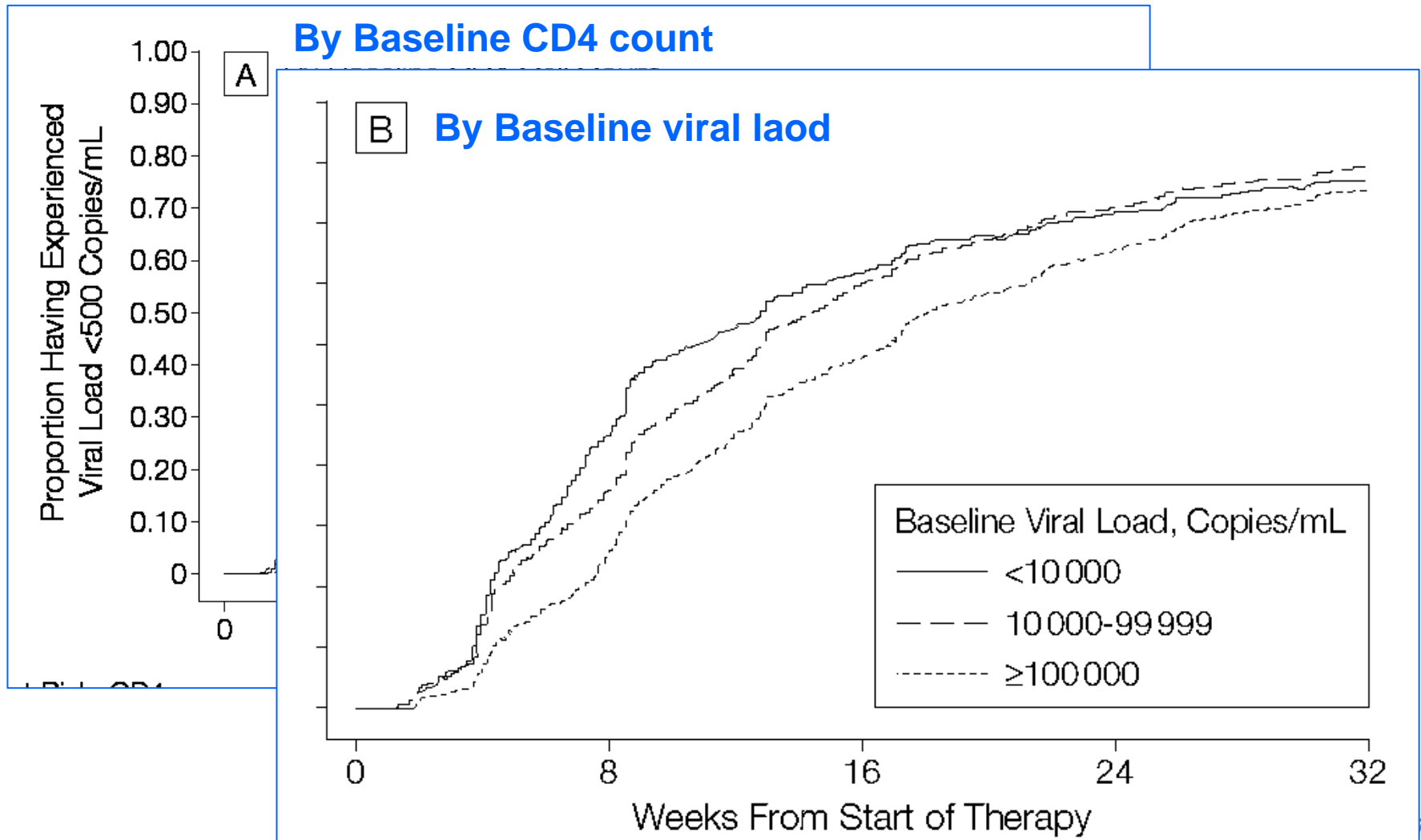
Objective To describe rates of disease progression to death and AIDS in HIV-infected patients starting triple-drug antiretroviral therapy, stratified by baseline CD4 cell count and HIV RNA levels.

Design, Setting, and Participants Population-based analysis of 1211 HIV-infected, therapy-naïve HIV-positive men and women aged 18 years or older in British Columbia who initiated triple-drug therapy between August 1, 1996, and September 30, 2000.

Main Outcome Measure Cumulative mortality rates from the initiation of therapy.

JAMA, 29. Nov. 01

CD4/RNA und Therapieerfolg



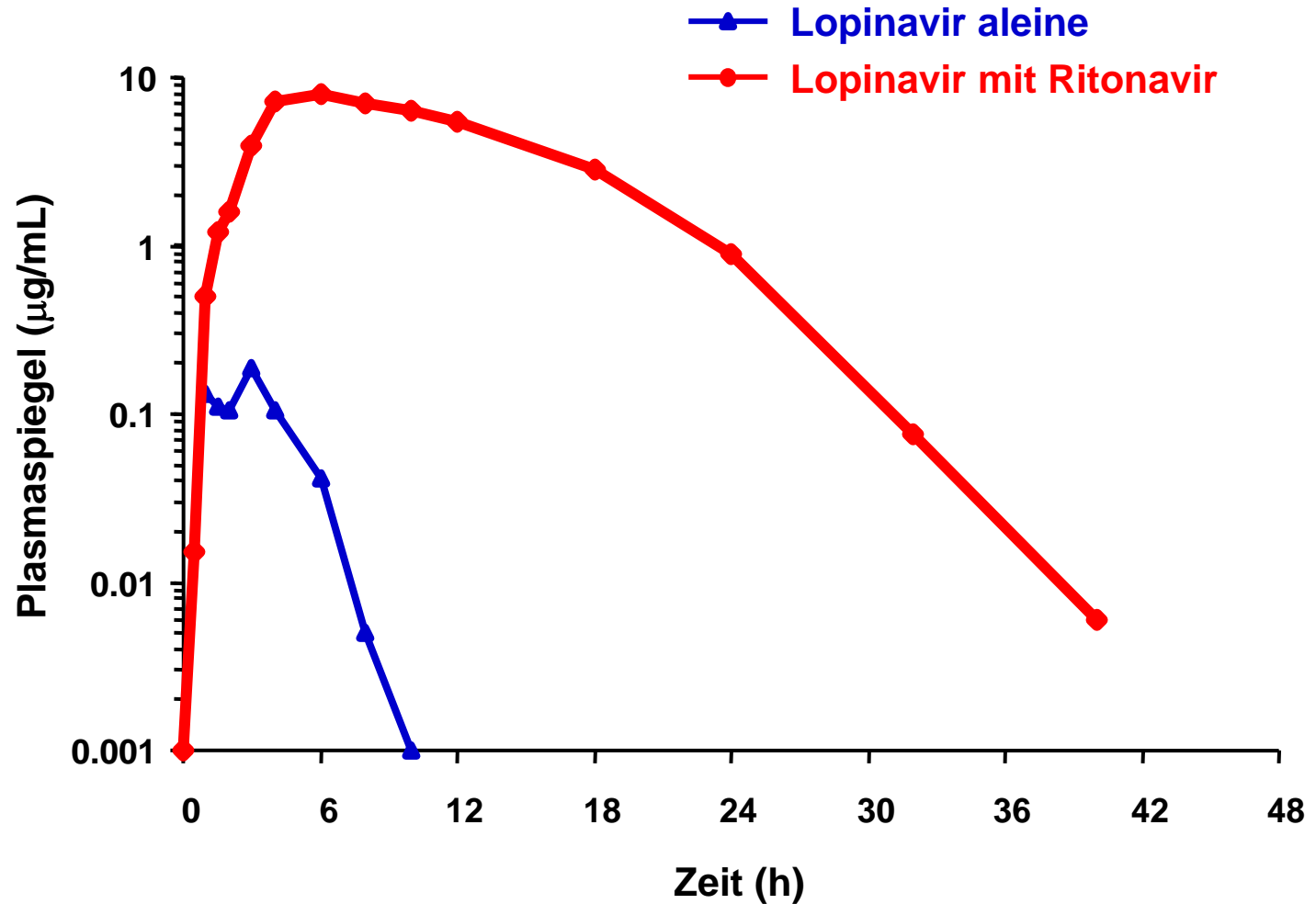
Entscheidet CD4 Wert ?



- **Readiness-Studie: Fehr et al, 2003**

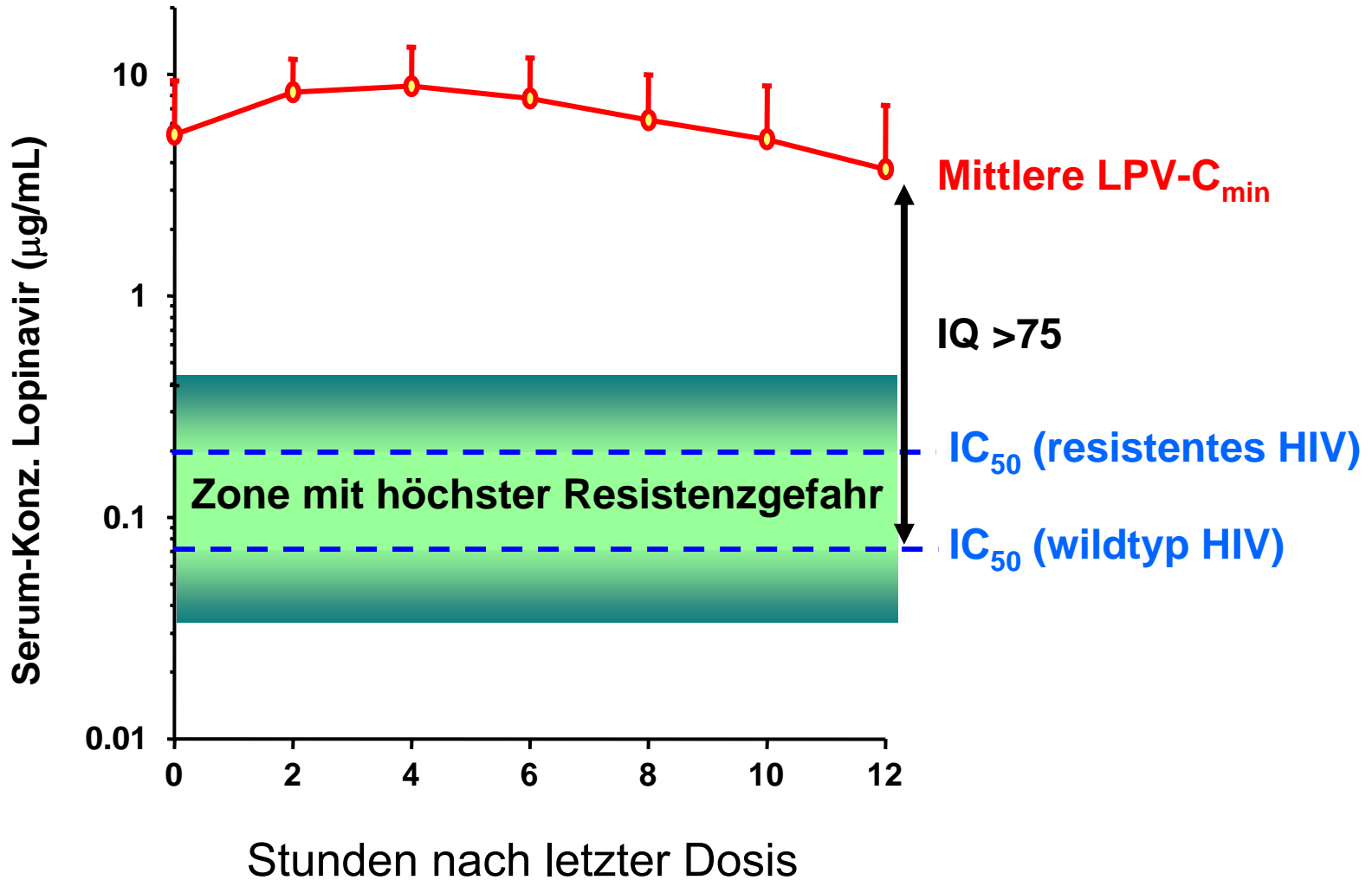
Start/ Change	Starters	Non Starters	<u>Changers</u>	<u>Non Changers</u>
Physician told me	11 (52%)	3 (23%)	20 (61%)	2 (25%)
Decrease of CD4	1 (4.8%)	1 (7.6%)	1 (3%)	0
Increase of VL	2 (9.5%)	0	0	0
I feel bad	2 (9.5%)	0	4 (12%)	0
Other reason ^b	2 (9.5%)	0	3 (9%)	0

Durchbruch: RTV-boosting





Hohe Dosis verhindert Resistenz



APV: Resistenz mit/ohne RTV



Resistenz	NEAT-Studie			SOLO-Studie		
	fosAPV <i>n</i> =29	NFV <i>n</i> =26	<i>p</i>	fosAPV /r QD <i>n</i> =32	NFV BID <i>n</i> =54	<i>p</i>
Protease-Hemmer	8 (28%)	8 (31%)	1.00	0	27 (50%)	<0.001
3TC	16 (55%)	20 (77%)	0.16	4 (13%)	30 (56%)	<0.001

Ritonavir Boosting: Kehrseite



- **Cytp450 Metabolismus**
 - Jede Interaktion überprüfen
 - Patienten warnen vor OTC Medikamenten
 - Johanniskraut
 - Ergotamine
 - Sildenafil
 - etc.
 - ePocrates Palm Applikation