

Hansjakob Furrer

# Was der Hausarzt über HIV wissen muss

Session 5 am SGIM Great Update 2011

**Obwohl sich die HIV-Behandlungsstrategien rasch entwickeln und deren Implementierung durch Spezialisten durchgeführt werden sollte, sind aufgrund der langen Lebenserwartung mit den üblichen allgemeinmedizinischen Problemen Hausärzte wichtige Partner in der Betreuung HIV-infizierter Patienten und ihrer Familien.**

In den letzten 15 Jahren wurde die HIV-Infektion zu einer behandelbaren Krankheit. Viele HIV-infizierte Patienten haben eine nahezu normale Lebenserwartung, falls sie in der Lage sind, eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit hoher Adhärenz einzunehmen. Die Prävalenz der HIV-Infektion wird in den kommenden Jahren in der Schweiz zunehmen, da sich mehr Menschen mit HIV infizieren, als Menschen mit HIV-Infektion sterben. Hunderte von HIV-infizierten Menschen sind sich ihrer Infektion nicht bewusst und haben deshalb ein Risiko, an opportunistischen Infektionen zu erkranken und die Infektion an ihre Sexualpartner zu übertragen. Wenn immer möglich sollten HIV-Infizierte in die Schweizerische HIV-Kohortenstudie eingeschlossen werden ([www.shcs.ch](http://www.shcs.ch)), damit wichtige prospektive Daten zum Langzeitverlauf der HIV-Infektion gesammelt werden können.

## Das aktuelle Konzept der HIV-Infektion und der antiretroviralen Therapie

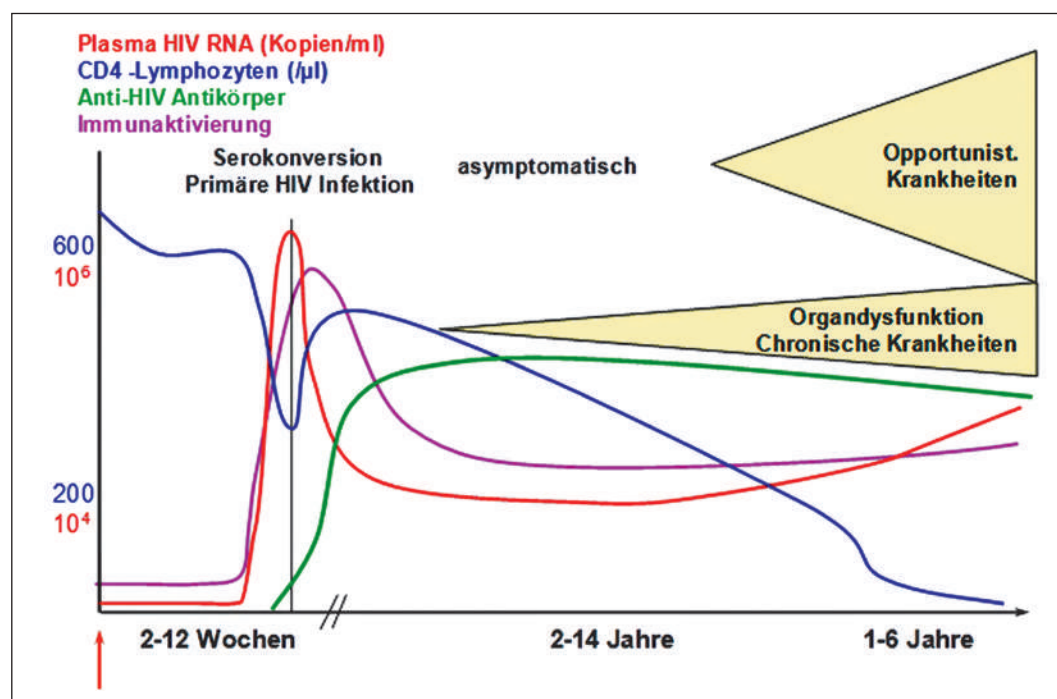
Die HIV-Infektion führt einerseits zu einer zunehmenden Abwehrschwäche, welche durch den Abfall der CD4-Lymphozyten im peripheren Blut quantifiziert werden kann, und zum Auftreten von opportunistischen Infektionen und Neoplasmen. Andererseits führt die chronische Virusreplikation und die Unfähigkeit des Ab-

wehrsystems, diese zu unterdrücken (viral escape), zu einer deutlichen Immunaktivierung und zu einem chronischen Entzündungszustand. Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass diese Immunaktivierung zu häufigeren nicht opportunistischen Organmanifestationen (kardiovaskulär, renal, hepatisch, ZNS, Osteoporose usw.) führt. Einige Forscher sprechen von frühzeitigem Altern (Abb. 1). Dies führte zum Konzept, dass eine asymptomatische HIV-Infektion schon bei einem Abfall der CD4-Lymphozyten unter 350/ $\mu$ l behandelt werden sollte, also bevor das Risiko opportunistischer Krankheiten deutlich ansteigt, was bei CD4-Zellen unter 200/ $\mu$ l der Fall ist. Ob eine noch frühere Behandlung sinnvoll ist, wird in einer internationalen randomisierten Studie zurzeit untersucht (START-Trial).

## Antiretrovirale Therapie und Therapieadhärenz

Die antiretrovirale Therapie besteht aus einer Kombination von drei antiretroviral wirksamen Substanzen, welche aufgrund einer Resistenzbestimmung des individuellen HIV ausgesucht werden. In bis zu 50% der Fälle wird die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen adaptiert. Eine sehr hohe Therapieadhärenz zur antiretroviralen Therapie ist essentiell, denn die Virusreplikation muss vollständig unterdrückt werden, damit sich keine Resistenzen gegen die Medikamente entwickeln: Unter Behandlung darf keine HIV-RNA mehr im Plasma nachweisbar sein. Wird dies erreicht, kann sich das Immunsystem erholen (Anstieg der CD4-Lymphozyten), das Risiko für opportunistische Krankheiten geht zurück und die Immunaktivierung nimmt ab. Kürzlich konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit vollständig unterdrückter HIV-Replikation ihre Sexualpartner nicht anstecken können.

Abbildung 1  
Verlauf der HIV-Infektion.



### Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen

Die neueren antiretroviralen Substanzen haben deutlich weniger kurz- und mittelfristige Nebenwirkungen als jene der ersten Generation. Die Langzeitnebenwirkungen sind aber noch kaum bekannt. Deshalb ist deren Überwachung in Post-marketing-Kohortenstudien sehr wichtig.

Medikamenteninteraktionen mit antiretroviralen Substanzen sind häufig und deren Kenntnis ist bedeutsam. Viele dieser Medikamente sind Substrate des Zytochrom-P450-Systems und werden teilweise glucuronidiert. Sie können auch diese metabolischen Systeme hemmen oder induzieren. Viele verschriebene, aber auch

frei erhältliche Medikamente können die Wirksamkeit und Toxizität der antiretroviralen Behandlung deshalb beeinflussen und vice versa. Die Liste dieser interagierenden Medikamente ist sehr lang und beinhaltet viele häufig verschriebene Medikamente wie Benzodiazepine und andere psychotrope Medikamente, Methadon, Statine, Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Antiepileptika, Steroide, Medikamente gegen erektile Dysfunktion wie Sildenafil, Ergotamine, Antibiotika (z.B. Makrolide, Rifampicin), Antikoagulantien, aber

auch Phytotherapeutika wie Johanniskraut. Protonenpumpenblocker sollten nie mit Atazanavir verabreicht werden. Einige dieser Interaktionen können lebensgefährlich sein. Deshalb sollten vor dem Verschreiben eines Medikaments für einen antiretroviral behandelten Patienten mögliche Interaktionen überprüft werden. Dies ist z.B. online auf [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) möglich.

**Vor dem Verschreiben eines Medikaments für einen antiretroviral behandelten Patienten müssen mögliche Interaktionen überprüft werden; manche davon können lebensgefährlich sein.**

### Diagnose der HIV-Infektion

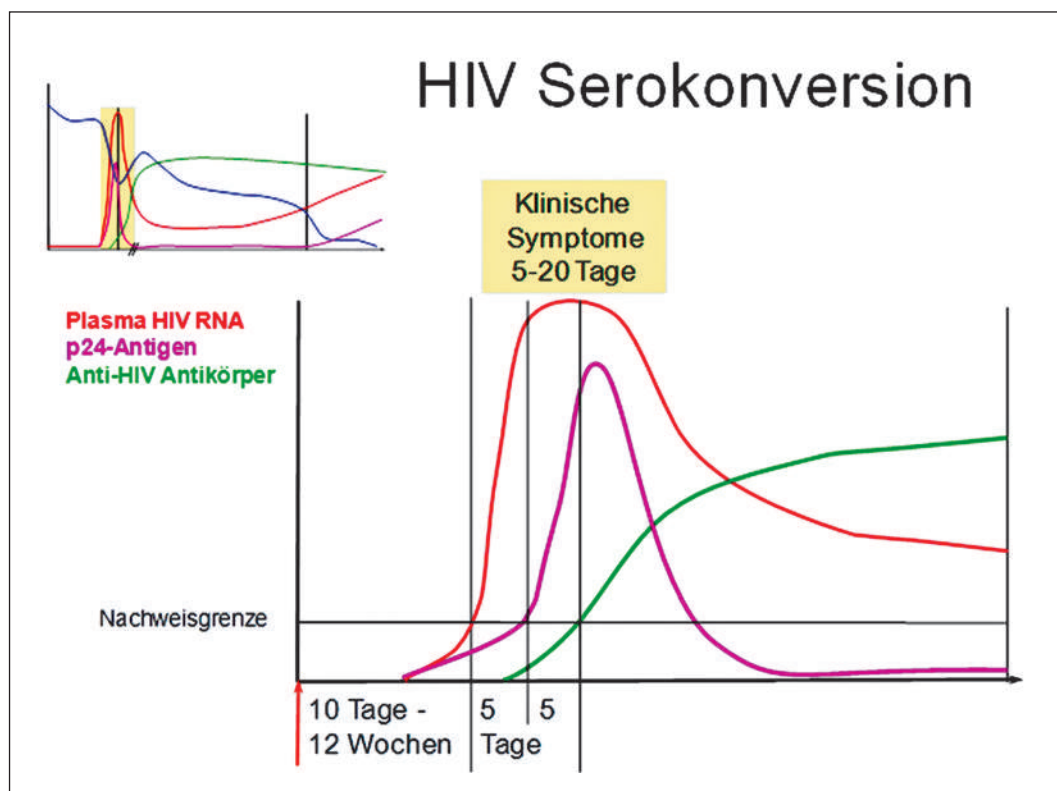
Eine frühe Diagnose der HIV-Infektion ist aus verschiedenen Gründen wichtig. Vom gesellschaftlichen Gesichtspunkt aus, um das Risiko neuer Ansteckungen zu verringern, und vom individuellen Gesichtspunkt aus, um mit einer rechtzeitigen antiretroviralen Therapie Komplikationen der fortschreitenden HIV-Infektion zu verhindern. Leider wird in der Schweiz praktisch ein Drittel der HIV-Infektionen bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen oder bei Patienten mit opportunistischen Krankheiten diagnostiziert.

Die Diagnose der HIV-Infektion ist mehrstufig und beantwortet die Fragen:

1. Liegt eine HIV-Infektion vor?
  - a. Mit einem HIV-Suchtest der vierten Generation, welcher HIV-Antikörper und HIV-p24-Antigen nachweist, wird die Verdachtsdiagnose einer HIV-Infektion gestellt.
  - b. Diese Verdachtsdiagnose wird aus einer zweiten Blutprobe mittels eines Immunoblots oder mittels positiver Plasma-HIV-RNA bestätigt, wobei letztere bei HIV-2-Infektion negativ ausfällt.
2. Welche Eigenschaften hat das Virus?
  - a. Mittels Immunoblot kann zwischen HIV-1- und HIV-2-Infektion unterschieden werden.
  - b. Eine Resistenztestung gibt über mögliche antiretrovirale Therapien Auskunft.
3. Wie hoch ist die Virusaktivität?
  - a. Die Virusaktivität wird mittels quantitativer Plasma-HIV-RNA-Messung bestimmt.
4. Liegt eine relativ frisch erworbene HIV-Infektion vor?
  - a. Mittels Analyse der Bandenintensität im Immunoblot kann meist eine frische von einer Jahre zurückliegenden HIV-Infektion abgegrenzt werden.

### Abbildung 2

Der zeitliche Ablauf der Laborparameter in der primären HIV-Infektion.



### Risikofaktoren für eine HIV-Infektion und klinische Zeichen der HIV-Infektion erkennen

Liegen sexuell übertragbare Infektionen (z.B. Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien, Condylomata accuminata, genitaler Herpes und Hepatitis B), blutübertragene Krankheiten wie Hepatitis C oder sexuelles Risikoverhalten vor, muss nach einer HIV-Infektion gesucht werden. Die Sexualanamnese ist Teil des ganzheitlichen Zugangs des Hausarztes und wird von den Patienten mehrheitlich auch erwartet.

#### Klinische Indikationen für den HIV-Test (vgl. auch BAG-Bulletin 2010: 264ff.)

- Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild
- sexuell übertragbare Infektionen (Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien, Lymphogranuloma venereum, Herpes genitalis, Condylomata accuminata, Hepatitis A, B und C)
- neurologische Krankheitsbilder (Demenz, Meningitis, Enzephalitis, Fazialisparese, Polyneuropathie)
- Hodgkin-Lymphom
- mukokutane Läsionen mit Candida albicans, Herpes zoster bei <40-Jährigen, seborrhoische Dermatitis, orale Haarleukoplakie, unklare Exantheme; generalisierte periphere Lymphadenopathie, Analkarzinom, Dysplasie der Cervix uteri
- Wasting-Syndrom
- Schwangerschaft
- Blut-, Samen- und Organspende
- Aids-definierende Erkrankungen

In der Frühschwangerschaft muss eine HIV-Infektion diagnostiziert werden, damit beim Vorliegen derselben die HIV-Übertragung von der Mutter aufs Kind durch eine antiretrovirale Therapie verhindert werden kann. Dies ist heute zu praktisch 100% möglich.

Schliesslich sollte jeder klinisch tätige Arzt die relativ frühen Zeichen einer HIV-Infektion kennen: Soorstomatitis, orale Haarleukoplakie, sich ausbreitende Mollusca contagiosa, Herpes zoster, seborrhoische Dermatitis, Tuberkulose. Diese Krankheiten kommen selbstverständlich auch bei HIV-negativen Patienten vor, sind aber bei HIV-Infizierten deutlich häufiger. Ebenso müssen die Aids-definierenden opportunistischen Krankheiten erkannt werden. Diese verlaufen bei falscher Behandlung häufig tödlich. Werden sie erkannt, können die meisten von ihnen behandelt werden, und die nachfolgende antiretrovirale Behandlung

**Der Hausarzt wird meist als erster aufgesucht und sollte bei jedem «viralen febrilen Zustand» an die primäre HIV-Infektion denken.**

führt zu einer Verbesserung der Immunfunktionen. Eine gesundheitliche Verbesserung und ein Überleben für Jahrzehnte sind heute die Regel.

#### Primäre HIV-Infektion

Bei vielen frisch mit HIV angesteckten Personen tritt 2–12 Wochen nach der Infektion eine symptomatische primäre HIV-Infektion (Serokonversionskrankheit) auf. Sie äussert sich meist als ein- bis zweiwöchige selbstlimitierende Mononukleose-ähnliche febrile Krank-

heit mit Lymphadenopathie, teilweise mit Exanthem, Pharyngitis, Gliederschmerzen und Abdominalbeschwerden. Eine Meningoenzephalitis kann auch damit einhergehen. Meist sind die labor-mässigen Entzündungszeichen nicht sehr ausgeprägt, und im Blutbild werden häufig atypische Lymphozyten gefunden.

#### Symptome und Befunde der primären HIV-Infektion (vgl. auch BAG-Bulletin 2010: 264ff.)

Die häufigsten Symptome und Befunde:

- Fieber
- Müdigkeit
- disseminierte Lymphadenopathie
- erythematöse Pharyngitis
- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- aseptische Meningitis
- reaktive Lymphozyten

Weniger häufig auftretende Symptome:

- Myalgien und Arthralgien
- akute Diarrhoe
- Übelkeit und Erbrechen
- orale und genitale Ulzera

Seltener Symptome und Befunde:

- Hepatosplenomegalie
- aseptische Meningitis und andere neurologische Manifestationen

Der Hausarzt/Grundversorger wird bei diesem Krankheitsbild meist als erster aufgesucht und sollte bei jedem «viralen febrilen Zustand» an die primäre HIV-Infektion denken. Zu diesem Zeitpunkt und in den folgenden Wochen ist die Viruskonzentration im Blut und den Genitalsekreten sehr hoch, und dadurch sind Menschen in der frühen HIV-Infektion viel ansteckender als später (Abb. 1). Bis zu einem Drittel der HIV-Infektionen dürfte durch Übertragungen in diesem Stadium verursacht sein.

Ein rein auf Antikörpern beruhender HIV-Suchtest ist zu diesem Zeitpunkt noch negativ. Die meisten heutigen Tests weisen neben Antikörpern auch das virale p24-Antigen nach und fallen deshalb schon 5 Tage nach erstem Auftreten einer nachweisbaren HI-Virämie und wenige Tage nach den ersten Symptomen positiv aus (Abb. 2). Noch früher kann die HIV-RNA im Plasma mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden.

Es gibt Hinweise dafür, dass sich eine antiretrovirale Therapie während der primären HIV-Infektion, also bevor die Serokonversion abgelaufen ist, günstig auf den Langzeitverlauf auswirkt. Deshalb sollten solche Patienten notfallmässig einem HIV-Zentrum zugewiesen werden.

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Hansjakob Furrer  
Inselspital Bern  
Inselspital PKT2 B  
3010 Bern  
hansjakob.furrer[at]insel.ch