

Für den Inhalt der Artikel sind die Autoren allein verantwortlich.

Ziel dieses Bulletins ist es, Ärzte, Gesundheitsbehörden und Patienten über aktuelle Entwicklungen in der Retrovirus-Forschung zu informieren. Viermal im Jahr wird in kurzer Form der aktuelle Forschungsstand zu verschiedenen Themen wiedergegeben. Für Verbesserungsvorschläge und Anregungen sind wir sehr dankbar.

Die Redaktion

WISSENSWERTES IM KAMPF GEGEN DIE HIV-AUSBREITUNG

KLINIK UND THERAPIE

- »Late Presenter« – die späte HIV-Diagnose;
PD Dr. med. Christian Hoffmann, Hamburg
- AIDS-Therapie in Afrika – Aktuelle Herausforderungen und Ergebnisse;
Dieter Wenderlein, Würzburg

PROPHYLAXE

- HIV-infizierte Mitarbeiter im Gesundheitswesen – was dürfen sie (nicht)?
Dr. med. Klaus Korn, Erlangen

KONGRESSHINWEISE

- Mai bis Dezember 2010

Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



WISSENSWERTES IM KAMPF GEGEN DIE HIV-AUSBREITUNG

KLINIK UND THERAPIE

»Late Presenter« – die späte HIV-Diagnose

■ Trotz dramatisch verbesserter Behandlungsmöglichkeiten stellen sich viele Patienten erst sehr spät im Verlauf ihrer HIV-Infektion vor. Obwohl bislang nicht eindeutig definiert, hat sich dafür auch hierzulande der neudeutsche Begriff vom »Late Presenter« etabliert. Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage diskutiert.

Definition

Über eine Definition besteht kein Konsens. Meistens, allerdings nicht immer, gilt eine CD4-Zellzahl unterhalb 200/μl und/oder eine manifeste AIDS-Erkrankung bei der HIV-Diagnose als Kriterium für Late Presenter. Der Begriff »bei der HIV-Diagnose« ist dabei unterschiedlich weit gefasst (3 Monate bis drei Jahre), zudem unterscheiden einige Autoren von »late presenters« noch »very late presenters« oder auch »long-term non-presenters«. Mangels einer einheitlichen Definition werden aktuell in Europa, bei einer zuletzt insgesamt leicht rückläufigen Tendenz (siehe Tabelle S. 2), Late Presenter-Raten von 15 bis 39 % berichtet (Adler et al., AIDS Care 2009). Auf der Konferenz »HIV in Europe« (siehe unten) wurde im November 2009 postuliert, dass zukünftig alle Patienten mit einer CD4-Zellzahl unterhalb 350/μl bei der Erstvorstellung als Late Presenter gelten sollen. Ob sich diese gesundheitspolitisch sicherlich sinnvolle Definition bewähren wird, ist abzuwarten. Für die klinische Forschung wirft sie eher Probleme auf, da auf diese Weise sehr heterogene Patientengruppen zusammen geführt werden. So wird neuerdings empfohlen, von den Late Presentern noch Patienten »mit fortgeschrittener HIV-Krankheit« zu unterscheiden (UK Chic, AIDS 2010).

Inzidenz, Risikofaktoren

Die umseitige Tabelle zeigt neuere Studien zur Häufigkeit später Diagnosen. In den meisten aufgeführten Arbeiten wurden zudem Risikofaktoren für späte Diagnosen ermittelt, darunter vor allem ein höheres Lebensalter, ein heterosexueller Transmissionsweg und eine ausländische bzw. nicht-weiße Herkunft.

Situation in Deutschland

Verlässliche Daten liegen leider nicht vor. Die großen Kohorten (Clin Surv, Kompetenznetz) liefern nur ein ungenaues Bild, da der Einschluss in die jeweilige Kohorte meist nicht mit dem Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose gleichzusetzen ist. Auch die im Rahmen der HIV-Erstmeldung dem Robert-Koch-Institut gemeldeten Daten bleiben unscharf, da HIV-Diagnose und CD4-Messung meist zu unterschiedlichen Zeitpunkten und durch unterschiedliche Ärzte erfolgen – so fehlen bei den RKI-Meldungen seit 2001 in 72 % der Fälle die Angaben zur CD4-Zellzahl. Trotz dieser Limitationen wird geschätzt, dass derzeit etwa 30–50 % der HIV-Infektionen unterhalb von 350 CD4-Zellen/μl diagnostiziert werden (RKI 2009).

Morbidität, Mortalität – Die Folgen einer späten HIV-Diagnose

Bis zu 90 % der AIDS-Erkrankungen treten heute bei virämischen – also meist unbehandelten – Patienten auf. Dies gilt vor allem für klassische opportunistische Infektionen (OI) wie PCP oder CMV-Retinitis, aber auch, wenn gleich weniger strikt, für Tuberkulose oder Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (ART-CC, Clin Inf Dis 2009). In der deutschen HIV/Lymphom-Kohorte haben etwa zwei Drittel der Patienten mit neu diagnostiziertem NHL zuvor keine ART erhalten. Bei fast 40 % werden NHL und HIV-Infektion gleichzeitig diagnostiziert (Hoffmann et al. 2009). In einer britischen Analyse von 387 Todesfällen bei HIV-Patienten 2004/2005 war eine späte HIV-Diagnose für 24 % aller Todesfälle verantwortlich (Lucas et al., Clin Med 2008). In einer kanadischen Kostenanalyse erhöhten sich die Behandlungskosten bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/μl zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose um 200 % (Krentz et al., HIV Med 2004).

■ Es besteht kein Zweifel, dass eine späte HIV-Diagnose mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko assoziiert ist. Je schlechter die CD4-Zellen bei Therapiebeginn, desto höher das Risiko (Sterne et al. 2009). Dieses Risiko bleibt auch über viele Jahre

Tabelle

Land	Zeitraum (n)	Definition der späten Diagnose	% insgesamt (% ADE)	Trend über die Zeit
Italien (Borghi et al., JAIDS 2008)	1992 – 2006 (884)	CD4 < 200 Zellen/ μ l oder AIDS < 3 Monate	39 (24)	Abnahme von 43 auf 35 %
Frankreich (Delpierre et al., Eur J Public Health 2008)	1996 – 2006 (6.805)	CD4 < 200 Zellen/ μ l oder AIDS < 1 Jahr	38 (17)	Abnahme von 43 auf 32 %
Spanien (Carnicer-Pont et al., Curr HIV Res 2009)	1987 – 2006 (6.186)	AIDS < 3 Monate	(44)	
Großbritannien (HPA 2009)	2008 (7.218)	CD4 < 200 Zellen/ μ l	32	keine Angaben
USA (CDC, MMWR 2009)	1996 – 2005 (281.421)	CD4 < 200 Zellen/ μ l oder AIDS < 1 Jahr	38	Abnahme von 43 auf 36 %
Großbritannien (UK CHIC, AIDS 2010)	1996 – 2006 (15.775)	CD4 < 200 Zellen/ μ l	27 (10)	
Schweiz (Wolbers et al., HIV Med 2008)	1998 – 2007 (1.915)	CD4 < 200 Zellen/ μ l	31	kein eindeutiger Trend

Erklärung: ADE = AIDS-definierende Erkrankung

bestehen (Lanoy et al., Antivir Ther 2007). So ist bei besonders niedrigen Werten (< 25 CD4-Zellen/ μ l) selbst sechs Jahre nach ART-Beginn noch eine erhöhte Mortalität zu beobachten (ART-CC, J AIDS 2007).

■ Die Immunrekonstitution ist zudem bei schlechter Ausgangslage selten vollständig – je schlechter das Immunsystem, umso unwahrscheinlicher wird die komplette Erholung (Kaufmann et al., Clin Inf Dis 2005). Daran ändert auch eine langjährige Virussuppression nichts. In einer Studie an Patienten, die unter ART über wenigstens vier Jahre eine konstant niedrige Viruslast von unter 1.000 Kopien/ml erreicht hatten, blieben 44% der Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/ μ l und 25% der Patienten mit 100–200 CD4-Zellen/ μ l zum ART-Beginn auch nach 7,5 Jahren noch unter dem Normalwert von 500 CD4-Zellen/ μ l (Kelley et al., Clin Inf Dis 2009). Neben niedrigen CD4-Zellen zu Therapiebeginn ist dabei vor allem ein höheres Lebensalter (bei Late Presentern häufig!) ein Risikofaktor. Mit zunehmendem Alter nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems, wahrscheinlich aufgrund der Thymusdegeneration, ab (Lederman et al., AIDS 2000). Die Relevanz einer eingeschränkten Immunrekonstitution ist freilich nicht geklärt. So suggerieren Daten der ClinSurv-Kohorte, dass ein diskordantes Ansprechen (weiterhin niedrige CD4-Zellen trotz guter Virussuppression) nur in den ersten Monaten mit einem erhöhten AIDS-Risiko assoziiert ist. Bei

virologisch gut supprimierten Patienten sind die CD4-Zellen später offensichtlich kein guter Surrogatmarker für das AIDS-Risiko mehr (Zoufaly et al. 2009).

Immunrekonstitutionssyndrom und die Konsequenzen

Im Jahr 1997 wurde erstmals über zumeist schwer immunkompromittierte Patienten berichtet, bei denen sich wenige Wochen nach Beginn einer ART ungewöhnliche inflammatorische CMV-Retinitiden (Jacobsen et al., Lancet 1997) bzw. abszedierende Infektionen mit atypischen Mykobakterien (MAC = *Mycobacterium avium complex*) (Race et al., Lancet 1998) manifestiert hatten. Schon früh wurde daher ein Syndrom postuliert, bei dem eine bereits vor Therapiebeginn latente bestehende Infektion oder Erkrankung durch das sich restaurierende Immunsystem suffizienter bekämpft wird. Mittlerweile werden dem IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) zahllose Erkrankungen zugeordnet. Hauptproblem ist, dass es bis heute keine eindeutige, allgemein akzeptierte Definition gibt (French, Clin Inf Dis 2009). So ist das IRIS in vielen Publikationen heute oft ein Panoptikum bisweilen skurriler Fallberichte, denen eigentlich nur eines gemeinsam ist: dass es bei Patienten mit schlechten Werten zu Therapiebeginn unter ART zu klinisch oft beeindruckenden Problemen kam.

■ Über die Häufigkeit des IRIS divergieren die Angaben, auch mangels einer Definition. Je schlechter der Immunstatus ist und je länger er schlecht war, desto größer ist die Gefahr eines IRIS. Wenn nur Patienten berücksichtigt werden, die bereits vor ART-Beginn mit Mykobakterien oder Kryptokokken infiziert waren, werden Raten von 30% und mehr beobachtet (Shelburne et al., J Antimicrob Chemother 2006).

■ Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l sollten in den ersten Wochen unter ART aufmerksam beobachtet werden. Prophylaxen können ein MAC-IRIS nicht verhindern (Phillips et al., Clin Inf Dis 2002). Dies gilt auch für Steroide. Ob die Gabe von IL-2 oder GM-CSF sinnvoll ist (Pires et al., J Imm Based Ther Vaccines 2005), müssen prospektive Studien erst beweisen. In jedem Fall sollte man sich auf untypische Befunde und Verläufe der OI einstellen. Die Prognose ist dabei generell gut und die Mortalität wohl nicht höher als bei Patienten ohne IRIS (Park et al., AIDS 2006).

Beginn mit ART – wann?

Patienten mit schlechtem Immunstatus sollten möglichst rasch eine ART beginnen. Noch nicht abschließend ist indes geklärt, wie schnell dies im Kontext einer akuten OI geschehen muss. Bislang zogen es viele Behandler vor, mit ART noch einige Wochen zu warten, um angesichts des hohen Komplika-

tionspotentials der OI-Therapien nicht unnötig Optionen zu riskieren. Die erste randomisierte Studie zu diesem Aspekt stellte diese Strategie allerdings in Frage (Zolopa et al., PLoS 2009). In ACTG A5164 wurden 282 Patienten mit einer akuten OI (63% PCP) randomisiert, entweder sofort oder frühestens nach Beendigung der OI-Therapie mit einer ART zu beginnen. Nach 48 Wochen traten in der Gruppe der sofort behandelten Patienten signifikant weniger Todesfälle bzw. neue AIDS-Fälle auf. Auch der SAPIT-Trial, eine randomisierte Studie in Südafrika an Patienten mit kulturell nachgewiesener TBC und CD4-Zellen < 500/µl, ergab einen signifikanten Vorteil einer sofortigen ART (Abdool et al. 2009). Dem stehen allerdings die Ergebnisse zweier randomisierter Studien entgegen, die sowohl bei der Kryptokokkenmeningitis als auch bei der tuberkulösen Meningitis eher ungünstige Effekte durch eine frühe ART ergaben (Makadzange et al. 2009; Torok 2009). Möglicherweise wird man in Zukunft je nach opportunistischem Erreger und Organmanifestation differenzierte Empfehlungen geben müssen.

■ Unklar ist ebenso, ob Patienten mit malignen Lymphomen sofort oder erst nach Abschluss der Chemotherapie eine ART erhalten sollten. Randomisierte Studien hierzu gibt es nicht. Manche Behandler warten aus Sorge um Interaktionen und Toxizitäten lieber das Ende der Chemotherapie ab (Little et al., Blood 2003). Obwohl die Datenlage zu Interaktionen limitiert ist, scheint dies heute angesichts der immer größeren ART-Auswahl nicht notwendig. Meist ist die gleichzeitige Gabe von Chemotherapie und ART gut möglich (Weiss et al., Cancer 2006).

Mit welcher ART bei Late Presentern beginnen?

Eine aktive OI zählt in fast allen klinischen Studien zu den Ausschlusskriterien. Diese Patientengruppe ist somit bei der Evaluierung klinischer Wirksamkeitsdaten unterrepräsentiert. Ob Late Presenter mit speziellen antiretroviralen Therapien behandelt werden müssen, ist daher unklar. Mögliche Interaktionen, aber auch Komorbiditäten wie eine Hepatitis B sind zu berücksichtigen. Für PI-basierte Therapien spricht die hohe Resistenzbarriere, die vor allem bei eingeschränkter Compliance vorteilhaft sein kann. Andererseits ergab die Studie ACTG 5142 gerade bei hochvirämischen Patienten Vorteile für den NNRTI Efavirenz gegenüber Lopinavir/r (Riddler et al., NEJM 2008). In ACTG 5095 und auch in vielen anderen Studien zeigten Efavirenz-basierte Therapien keine Unterschiede bei Patienten mit schlechten CD4-Zellzahlen oder hoher Viruslast (Ribaud et al., J Infect Dis 2008).

■ Hinsichtlich des immunologischen Erfolgs zeigen sich bei Late Presentern keine relevanten Unterschiede zwischen NNRTI- und PI-basierten Regimen (Samri et al., Antivir Ther 2007). Bei der Wahl des Nukleosidanaloga-

Backbones gibt es dagegen Hinweise, dass unter Tenofovir bzw. Abacavir die CD4-Zellen besser steigen als unter Zidovudin (DeJesus et al., Clin Inf Dis 2004; Pozniak et al., J AIDS 2006).

■ Auch neuere Substanzgruppen sind zu erwägen. Für den Integrasehemmer Raltegravir spricht neben dem geringen Interaktionspotential und der guten Verträglichkeit die rasche Absenkung der Viruslast, die in den ersten Wochen eindrucksvoller ist als unter Efavirenz (Murray et al., AIDS 2007). Für den CCR5-Antagonisten Maraviroc (bislang nicht für die Primärtherapie zugelassen) konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass die CD4-Anstiege insgesamt besser sind als unter anderen Substanzen (Wilkin et al. 2008). Vorläufige Daten neuerer Studien zum Einsatz von Maraviroc als »Immunmodulator« waren allerdings wenig ermutigend.

■ Kann man sonst noch etwas für Patienten mit schlechtem Immunsystem tun? Neue Berichte zeigen, dass die Thymusfunktion und damit die Immunrekonstitution durch Wachstumshormone stimuliert werden könnten (Napolitano et al., J Clin Invest 2008). Solche Ansätze sind derzeit jedoch experimentell. Ob sich höhere, wie auch immer gewonnene CD4-Zellzahlen tatsächlich in einem klinischen Benefit niederschlagen, ist unklar. Das Scheitern von IL-2, das trotz beachtlicher Effekte auf die CD4-Zellen keine positiven Auswirkungen auf die Morbidität hatte (Abrams et al., NEJM 2009), mag dafür ein warnendes Beispiel sein.

Strategien für eine frühere Diagnose

Strategien, die das Phänomen der Late Presenter bekämpfen, reduzieren nicht nur Morbidität, Mortalität und Kosten, sondern auch das Transmissionsrisiko: Patienten, die von ihrer HIV-Infektion wissen, verhalten sich nicht nur anders; sie werden auch schneller antiretroviral therapiert. Es ist inzwischen gut bekannt, dass antiretrovirale Therapien sehr effektiv in der Prävention sind (Attia et al., AIDS 2009).

■ Die Charakteristika der Late Presenter (höheres Lebensalter, Migranten, heterosexueller Transmissionsweg) sprechen dafür, dass die Gründe für die späte Diagnose vielschichtiger Natur sind. Sie betreffen sowohl Patienten (verminderter Zugang zum Gesundheitssystem, mangelnde Aufklärung, Angst vor Stigmatisierung), aber auch die Ärzte bzw. Angehörige des Gesundheitssystems (u.a. verminderte »HIV-awareness«). Zahlreiche Studien legen den Verdacht nahe, dass auch heute selbst bei Hochrisikopatienten zahlreiche Gelegenheiten verpasst werden, HIV früher zu erkennen (Duffus et al., AIDS Pat Care STDs 2009; Jenness et al., Sex Transm Dis 2009). So hatten in London von 263 afrikanischen Patienten im Jahr vor ihrer HIV-Erstdiagnose immerhin 76% ihren Hausarzt aufgesucht, 38% waren in einer Ambulanz und 15% sogar stationär behandelt worden (Burns et al., AIDS 2008).

■ Als ein wesentlicher Bestandteil aller Präventionsstrategien gilt derzeit die verbesserte Testung. In den USA verfolgt man seit 2006 eine »Opt-Out«-Strategie, bei der in Krankenhäusern und anderen Einrichtungen nur bei expliziter Ablehnung *nicht* auf HIV getestet wird (Branson et al., MMWR 2006). Eine unter anderem von der DAIG initiierte Experten-Konferenz in Hannover kam im Oktober 2009 zu dem Schluss, dass »ein allgemeines HIV-Screening in medizinischen Einrichtungen in Deutschland angesichts der vergleichsweise niedrigen HIV-Prävalenz weder sinnvoll noch wünschenswert ist«. Es bestand allerdings Konsens darüber, dass die Testrate bei Menschen mit erhöhten Risiken gesteigert werden sollte (www.daignet.de). Dafür müssten Angebote zur freiwilligen Testung ausgeweitet und »Möglichkeiten ärztlich initiiertester Testung stärker als bisher genutzt« werden. Empfohlen wurden darüber hinaus niedrigschwellige Testangebote und häufige, wiederholte Testungen in Risikogruppen. Auch müsse das Wissen von nicht auf die HIV-Infektion spezialisierten Ärzt(inn)en über HIV-Indikatorerkrankungen verbessert werden.

■ Im Rahmen der Aktion »HIV Indicator Diseases Across Europe«, einem Projekt von »HIV in Europe«, einer 2007 gegründete Initiative unabhängiger Experten (<http://www.hiveurope.eu>), werden diese Indikatorerkrankungen derzeit auf ihren prädiktiven Wert hin untersucht.



PD Dr. med. Christian Hoffmann
Infektionsmedizinisches Zentrum Hamburg,
ICH Mitte, Hamburg
hoffmann@ich-hamburg.de

- Abdoal Karim S, Naidoo K, Grobler A, et al. Initiating ART during TB treatment significantly increases survival: Results of a randomized controlled clinical trial in TB/HIV-co-infected Patients in South Africa. Abstract 36a, 16th CROI 2009, Montreal.
- Abrams D, Lévy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009, 361: 1548-59.
- Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ. Late diagnosis of HIV in Europe: definitional and public health challenges. *AIDS Care* 2009, 21: 284-93.
- ART-CC, Mocroft A, Sterne JA, et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 1138-51.
- ART Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2007, 46: 607-15.
- Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009, 23: 1397-404.
- Borghesi V, Girardi E, Bellelli S, et al. Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008, 49: 282-6.
- Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006, 55: 1-17.
- Burns FM, Johnson AM, Nazroo J, et al. Missed opportunities for earlier HIV diagnosis within primary and secondary healthcare settings in the UK. *AIDS* 2008, 22: 115-22.
- Carnicer-Pont D, de Olalla PG, Cayl JA; AIDS Working Group. HIV infection late detection in AIDS patients of an European city with increased immigration since mid 1990s. *Curr HIV Res* 2009, 7: 237-43.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Late HIV testing - 34 states, 1996-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009, 58: 661-5.
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004, 39: 1038-46.
- Delpierre C, Lauwers-Cances V, Pugliese P, et al. Characteristics trends, mortality and morbidity in persons newly diagnosed HIV positive during the last decade: the profile of new HIV diagnosed people. *Eur J Public Health* 2008, 18: 345-7.
- Duffus WA, Youmans E, Stephens T, Gibson JJ, Albrecht H, Potter RH. Missed opportunities for early HIV diagnosis in correctional facilities. *AIDS Patient Care STDS* 2009, 23: 1025-32.
- French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 101-7.
- Hoffmann C, Fätkenheuer G, Reuter S, et al. Treatment of HIV-associated lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy - preliminary results of the German HIV Lymphoma Cohort. Abstract V566, DGHO Heidelberg 2009.
- HPA (Health Protection Agency). HIV in the United Kingdom: 2009 Report. <http://www.hpa.org.uk>
- Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of HAART. *Lancet* 1997, 349: 1443-5.
- Jenness SM, Murrill CS, Liu KL, Wendel T, Begier E, Hagan H. Missed opportunities for HIV testing among high-risk heterosexuals. *Sex Transm Dis* 2009, 36: 704-10.
- Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/μL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005, 41: 361-72.
- Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 787-94.
- Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 < 200 cells/microL) with HIV infection. *HIV Med* 2004, 5: 93-8.
- Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizat-Martin I, Dupont C, Costagliola D; ANRS C004 French Hospital Database on HIV Clinical Epidemiological Group. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007, 12: 89-96.
- Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000, 14: 2635-42.
- Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of AIDS-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003, 101: 4653-9.
- Lucas SB, Curtis H, Johnson MA. National review of deaths among HIV-infected adults. *Clin Med* 2008, 8: 250-2.
- Makadzange A, Ndhlovu C, Tkarinda C, et al. Early vs delayed ART in the treatment of cryptococcal meningitis in Africa. 36c, 16th CROI 2009, Montréal.
- Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007, 21: 2315-21.
- Napolitano LA, Schmidt D, Gotway MB, et al. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults. *J Clin Invest* 2008, 118: 1085-98.
- Park WB, Choe PG, Jo JH, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome. *AIDS* 2006, 20: 2390-2.
- Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 371-8.
- Pires A, Nelson M, Pozniak AL, et al. Mycobacterial immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1 infection after antiretroviral therapy is associated with deregulated specific T-cell responses: beneficial effect of IL-2 and GM-CSF immunotherapy. *J Immune Based Ther Vaccines* 2005, 3: 7.
- Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes-a 96-week analysis. *J AIDS* 2006, 43: 535-40.
- Race EM, Adelson-Mitty J, Krieger GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351: 252-5.
- Ribaudo HJ, Kuritzkes DR, Lalama CM, Schouten JT, Schackman BR, Acosta EP, Gulick RM. Efavirenz-based regimens in treatment-naive patients with a range of pretreatment HIV-1 RNA levels and CD4 cell counts. *J Infect Dis* 2008, 197: 1006-10.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peoples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Lalloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havlir D, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358: 2095-106.
- Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 48, 30.11.2009. http://www.rki.de/nn_196014/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/48_09_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/48_09.pdf
- Samri A, Goodall R, Burton C, et al. Three-year immune reconstitution in PI-sparing and PI-containing antiretroviral regimens in advanced HIV-1 disease. *Antivir Ther* 2007, 12: 553-8.
- Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57: 167-70.
- Sterne J and When to Start Consortium. When should HIV-1-infected persons initiate ART? Collaborative analysis of HIV cohort studies. Abstract 72LB, 16th CROI 2009, Montréal.
- The UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Steering Committee. Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS* 2010, 24: 423-7.
- Torok ME. Randomized controlled trial of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculous meningitis. Abstract H-1224, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. AIDS-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and HAART is safe and improves survival-results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 2006, 106: 1560-8.
- Wilkin T, Ribaudo H, Gulick R. The relationship of CCR5 inhibitors to CD4 cell count Changes: A meta-analysis of recent clinical trials in treatment-experienced subjects Abstract 800, 15th CROI 2008, Boston.
- Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008, 9: 397-405.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009, 4: e5575.
- Zoufaly A, Kreuzberg C, an der Heiden M, Kollan C, Hamouda O, van Lunzen J. Risk of new AIDS defining events in patients with advanced immunodeficiency during suppressive HAART. SÖDAK 2009, St. Gallen.

AIDS-Therapie in Afrika – Aktuelle Herausforderungen und Ergebnisse

Das Programm DREAM der Gemeinschaft Sant'Egidio

■ Die Bekämpfung der globalen HIV-Epidemie hat in den letzten Jahren wie kaum ein anderer Bereich der Entwicklungshilfe Fortschritte erzielt. Die Ansicht, die antiretrovirale Therapie (HAART) sei in Entwicklungsländern, insbesondere in Afrika, nicht möglich, ist inzwischen von den Tatsachen überholt. Nach WHO-Angaben (WHO 2009a) erhielten Ende 2008 weltweit über 4 Millionen Patienten HAART, womit etwa 42% der Patienten mit Indikation HAART abgedeckt sind. Der größte Zuwachs war in Afrika südlich der Sahara zu verzeichnen: 2008 stieg die Zahl der Menschen unter HAART von 2,1 Millionen auf knapp 3 Millionen und damit um 39%, was monatlich knapp 69.000 neue Patienten unter HAART bedeutet. Dies sind enorme Fortschritte, zur Entwarnung besteht aber keinesfalls Anlass, denn von einer Kontrolle der HIV-Epidemie ist man noch weit entfernt.

Qualität der antiretroviralen Therapie als Herausforderung in Afrika

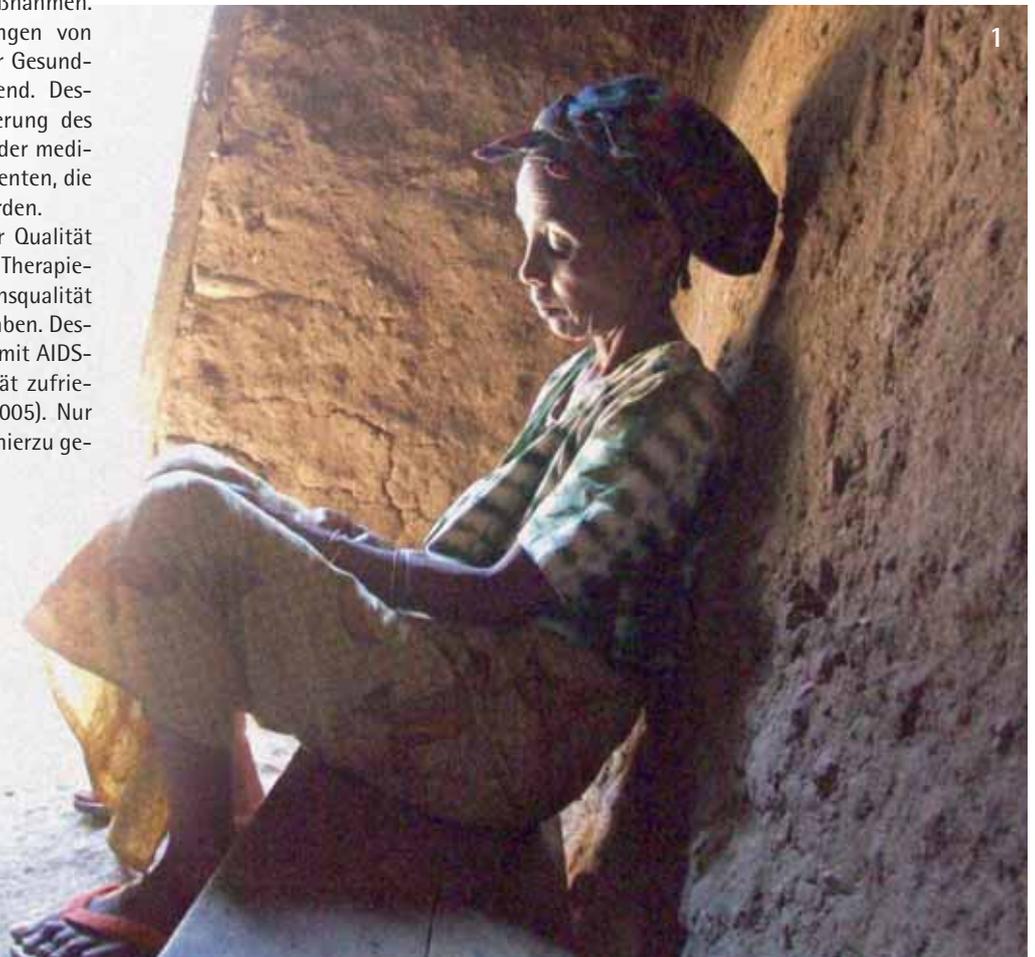
In Anbetracht des verbesserten Zugangs zu HAART stellt sich die Frage nach der Qualität der geleisteten medizinischen Maßnahmen. Angesichts der hohen Anforderungen von HAART ist die Realität afrikanischer Gesundheitseinrichtungen meist bedrückend. Deshalb muss zusätzlich zur Verbesserung des »Access to treatment« die Qualität der medizinischen Versorgung der AIDS-Patienten, die bereits HAART erhalten, erhöht werden.

■ Eine HAART mit unzureichender Qualität wird Resistenzen bei HIV, verlorene Therapieoptionen und einen Verlust an Lebensqualität und -zeit des Patienten zur Folge haben. Deshalb kann man sich in Afrika nicht mit AIDS-Programmen einer geringen Qualität zufrieden geben (Palombi et al., AIDS 2005). Nur einige grundsätzliche Punkte seien hierzu genannt:

- Systeme zum Monitoring der Adhärenz und ein aktiver Follow-Up der Patienten sind grundlegend; Adhärenz-Probleme und Therapie-Unterbrechungen werden oft zu leichtfertig hingenommen (San Lio et al., Clin Inf Dis 2008).
- Der Zugang zur CD4-Bestimmung verbessert sich kontinuierlich in Afrika. Zusätzlich sind Viruslast- und Resistenzbestimmung für die vertikale Prävention (Prevention of Mother to Child Transmission – PMTCT), Therapieentscheidungen bei Neugeborenen, sowie zum rechtzeitigen Erkennen von Therapieversagen unverzichtbar.
- Moderne AIDS-Medikamente wie geboosterte Proteaseinhibitoren, neue NRTIs und NNRTIs oder Entry- und Integrase-Inhibitoren sind in Afrika oft nicht zugelassen oder in den afrikanischen Leitlinien nicht gemäß dem aktuellen Wissensstand vorgesehen. Die in vielen afrikanischen Richtlinien vorgesehenen First- und Second-Line-Kombinationen entsprechen nicht dem Stand der Wissenschaft.

- Die Mitarbeit von HIV-positiven PatientInnen verbessert die Wirksamkeit von AIDS-Programmen entscheidend. Sie können wertvolle Aufklärungsarbeit leisten und setzen sich gegen die Stigmatisierung von Menschen mit HIV ein.
- »Afrikanische Parameter«, die in Europa kaum eine Rolle spielen, in Afrika aber Risikofaktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko darstellen, sollten bei der Entscheidung über einen Therapiebeginn berücksichtigt werden. Solche Faktoren sind Unterernährung (BMI < 18 kg/m²), häufige durch Malaria verursachte Anämien (HB < 8 g/dl) und die allgemein hohe Krankheitslast z.B. durch Tuberkulose und Parasitenerkrankungen (Marazzi et al., AIDS Res Hum Retroviruses 2008).

■ Die WHO zieht in ihren aktuellen Empfehlungen zu HAART (November 2009) den Therapiebeginn von 200 auf 350 CD4-Zellen/μl vor, ersetzt in der Firstline-Kombination Stavudin durch Zidovudin oder Tenofovir und



2



Abbildungen:

- 1 Tansania: AIDS-Patientin
- 2 Mosambik: Aktivistin im Kampf gegen AIDS
- 3 Malawi: Beratung zu Hause
- 4 Mosambik: HIV-positive Mutter mit HIV-negativem Kind
- 5 Tansania: HIV-positive Kinder mit Medikamenten
- 6 Kenia: AIDS-Patientin
- 7 Mosambik: gesund geborenes Kind

empfiehlt die Bestimmung der Viruslast (WHO 2009b). Diese Punkte sind nun in die nationalen afrikanischen Leitlinien zu übernehmen.

Das Programm DREAM der Gemeinschaft Sant'Egidio

Die Gemeinschaft Sant'Egidio begann 2001 in Mosambik im Rahmen des Programms DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition) Menschen mit HIV/AIDS zu behandeln (Marazzi et al., Community of Sant'Egidio and WHO 2005). DREAM verbindet in einem ganzheitlichen Ansatz medizinische, soziale und wissensvermittelnde Maßnahmen: HAART, PMTCT, Einrichtung von Labors zur HIV/AIDS-Diagnostik, Gesundheitsaufklärung, Nahrungsmittelhilfen u.a.

■ DREAM unterstützt 31 AIDS-Therapiezentren in zehn Ländern Afrikas (Mosambik, Ma-

lawi, Guinea, Guinea Bissau, Kenia, Tansania, Nigeria, Angola, Kamerun, DR Kongo) in enger Zusammenarbeit mit staatlichen und kirchlichen Partnern. Alle Zentren sind von den jeweiligen nationalen Behörden zugelassen und in die staatlichen Gesundheitssysteme integriert. Derzeit werden 88.000 Patienten mit HIV medizinisch versorgt. Bei 52.000 von ihnen wurde eine antiretrovirale Therapie initiiert, darunter bei 4.900 Kindern unter 15 Jahren. Inzwischen wurden 10.000 Kinder von HIV-positiven Müttern geboren.

■ Alle Ärzte, Krankenschwestern und Angestellten der DREAM-Zentren sind afrikanische Kräfte. DREAM baut sehr auf die Mitarbeit von HIV-positiven Patienten, den AktivistInnen. Sie erklären den Patienten, dass AIDS nicht zwangsläufig das Todesurteil bedeutet, geben Hoffnung und kämpfen so gegen die Stigmatisierung von Menschen mit HIV.

Die Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von HIV

Die Mutter-Kind-Übertragung von HIV ist einer der wichtigsten Übertragungswege von HIV in Afrika. Ohne Intervention werden bis zu 40 % der Kinder von HIV-positiven Müttern während der Schwangerschaft, der Geburt oder der Stillzeit infiziert (Newell et al., Lancet 2004).

■ Da sich die in Industrieländern praktizierten Maßnahmen zur PMTCT nicht ohne weiteres in Afrika umsetzen lassen, spielt dort der Einsatz von antiretroviralen Medikamenten eine zentrale Rolle. Die nach wie vor häufigste Maßnahme zur PMTCT ist die Ultrakurzprophylaxe mit Nevirapin (1x200mg NVP für die Mutter, 1x2mg/kg NVP für das Neugeborene). Problematisch ist, dass diese Strategie nicht vor einer Infektion durch das Stillen schützt und dass gehäuft Resistenzen auftreten, die

3



den therapeutischen Erfolg einer späteren HAART mit NNRTIs gefährden können (Lockman et al., N Engl J Med 2007).

■ Die aktualisierten Richtlinien der WHO (November 2009) sehen für Frauen ohne eigene Therapieindikation künftig zwei Alternativen vor: Weiterhin möglich ist eine Kombinationsprophylaxe aus AZT, NVP und 3TC mit reduziertem Resistenzrisiko. Neu ist die Empfehlung, die Mutter ab der 14. Schwangerschaftswoche bis zum Ende der Stillzeit mit HAART zu behandeln. Entscheidend ist, dass dieses Regime das Neugeborene auch während der Stillzeit schützt.

■ Einer der Forschungsschwerpunkte des DREAM-Programms ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von HAART zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission (Palombi et al., AIDS 2007; Marazzi et al. 2009). Eine prospektive Kohortenstudie aus DREAM-Zentren in Mosambik bestimmte die HIV-1-Transmissionsrate bei 341 Kindern, die von HIV-positiven Müttern geboren wurden, im ersten Lebensjahr (Marazzi et al., Pediatr Infect Dis J 2009). Allen Müttern wurde empfohlen, ihre Kinder für 6 Monate zu stillen. Der HIV-Status der Kinder wurde nach 1, 6 und 12 Monaten bestimmt (mittels branched-DNA-assay zur Viruslastbestimmung). Schwangere mit Therapieindikation (CD4-Zellzahl < 350/μl) begannen ab der 15. Woche mit HAART und



4



5



6

blieben in Behandlung (n=55, 16%). Mütter mit einer CD4-Zellzahl > 350/µl beendeten HAART 6 Monate nach der Geburt, nachdem das Kind abgestillt war (n=286, 84%). Die häufigste antiretrovirale Kombination bestand aus AZT, 3TC und NVP, die Neugeborenen erhielten eine Einmaldosis NVP und AZT für eine Woche (Tail).

■ 313 Mutter-Kind-Paare (92%) konnten nach 6 Monaten und 283 (83%) nach 12 Monaten ausgewertet werden. Der HIV-Status wurde bei 287 Kindern (84%, einschließlich 4 gestorbene) bestimmt. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 8 Kinder mit HIV-1 infiziert: Die Übertragungsrate betrug nach einem Monat 1,2% (4 von 341), nach 6 Monaten 1,9% (6 von 313) und nach 12 Monaten 2,8% (8 von 276). Bei einer vermuteten Transmissionsrate von 40% ohne Intervention ergibt sich eine Risikoreduktion von 93% nach 12 Monaten.

■ Alle 8 Mütter, die HIV auf ihre Kinder übertrugen, hatten bei Aufnahme in die Kohorte CD4-Werte über 350 Zellen/µl. Zu den beiden Transmissionen auf Kinder im Alter zwischen 6 und 12 Monaten kam es bei Frauen, die HAART 6 Monate nach der Geburt beendet hatten. Ursache der Transmission ist wahrscheinlich, dass manche Frauen auch nach 6 Monaten gelegentlich stillen.

■ Zwei Mütter (0,6%) und 11 Kinder (3,2%) starben. Damit lagen die Mortalitätsraten der Mütter (587/100.000) und Kinder (33/1.000) unter dem Landesdurchschnitt (1000/100.000 bzw. 101/1.000) (Unicef 2008), was mit der medizinischen Versorgung in den DREAM-Zentren zu erklären ist.

Fazit

Der Kampf gegen die globale HIV-Epidemie kann nur mit einem umfassenden Ansatz, der alle verfügbaren Instrumente einschließt, gewonnen werden. Aus medizinischer und epidemiologischer Sicht ist eine nach hohen Qualitätsstandards praktizierte HAART grundlegend. Das Modell des DREAM-Programms zeigt, dass ein solcher Ansatz in Afrika durchführbar, nachhaltig wirksam und bezahlbar ist. Das Plädoyer für einen hohen Standard steht nicht zwangsläufig im Widerspruch zu einer schnellen Ausweitung des »Universal access«.



Dieter Wenderlein
Gemeinschaft Sant'Egidio
Würzburg
dieterwenderlein@santegidio.de



Literatur

Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007, 356: 135-47.

Marazzi MC et al. DREAM: An integrated faith-based initiative to treat HIV/AIDS in Mozambique, Case study. *Community of Sant'Egidio and WHO* 2005, www.who.int/hiv/pub/casestudies/dream/en/

Marazzi MC et al. Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, 24: 555-60.

Marazzi MC et al. Favorable pregnancy outcomes with reduction of abortion, stillbirth, and prematurity rates in a large cohort of HIV+ women in Southern Africa receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) for prevention of mother-child-transmission (PMTCT). Presented at the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 19.-22.07.2009, Capetown.

Marazzi MC et al. Increased infant human immunodeficiency virus-type one free survival at one year of age in sub-saharan Africa with maternal use of highly active antiretroviral therapy during breast-feeding. *Pediatr Infect Dis J* 2009, 28: 483-7.

Newell ML, Coovadia H, Cortina-Boria M, et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004, 364: 1236-43.

Palombi L, Perno CF, Marazzi MC. HIV/AIDS in Africa: treatment as a right and strategies for fair implementation. False assumption on the basis of a minimalistic approach. *AIDS* 2005, 19: 536-7.

Palombi L, Marazzi MC, Voetberg A, Magid NA. Treatment acceleration program and the experience of the DREAM program in prevention of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS* 2007, 21: S65-71.

San Lio MM et al. Evaluating adherence to highly active antiretroviral therapy with use of pill counts and viral load measurement in the drug resources enhancement against AIDS and malnutrition program in Mozambique. *Clin Infect Dis* 2008, 46: 1609-16.

WHO. Toward Universal Access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. 2009a Progress Report. www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/en/index.html

WHO. Rapid Advice: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. November 2009b. www.who.int/hiv/pub/arv/advice/en/index.html

UNICEF. The state of the world's children 2008 executive summary. *Child survival*. January 30, 2008. www.unicef.org/publications/files/SOWC_2008_Exec_Summary_EN_042908.pdf

HIV-infizierte Mitarbeiter im Gesundheitswesen – was dürfen sie (nicht)?

■ Aufgrund der großen Fortschritte in der antiretroviralen Therapie und der Behandlung opportunistischer Infektionen haben sich die Prognose und die Lebenserwartung vieler HIV-Infizierter deutlich verbessert. Auch wenn die Erkrankung letztlich nicht heilbar ist, können HIV-Infizierte bei optimaler Behandlung ein weitgehend »normales« Leben führen. Ein großer Teil der HIV-Infizierten ist heute berufstätig, und auch im medizinischen Bereich ist eine nicht unerhebliche Zahl von HIV-Infizierten beschäftigt. Damit stellt sich die Frage, ob und in welchem Umfang die Berufstätigkeit HIV-Infizierter im Gesundheitswesen eingeschränkt werden muss, um eine Übertragung des Virus auf Patienten zu verhindern.

Unsicherheiten in der Beurteilung des Infektionsrisikos

In diesem Zusammenhang wurde ich als Vertreter des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren vor kurzem von einem Gesundheitsamt, das mit dem Fall eines HIV- (und HCV-) infizierten Chirurgen konfrontiert war, um eine Stellungnahme zum Übertragungsrisiko gebeten. Ein Grund für diese Anfrage war sicherlich die Tatsache, dass es zwar zur Frage der Berufsausübung von medizinischem Personal mit chronischer HBV- oder HCV-Infektion Richtlinien gibt, die auch die diagnostischen Möglichkeiten der Viruslast-Bestimmung in die Risikobewertung mit einbeziehen, für die HIV-Infektion etwas Entsprechendes bisher jedoch fehlt. Hier existieren lediglich eine Stellungnahme der Bundesärztekammer und des Bundesgesundheitsministeriums aus dem Jahr 1991 sowie ein Artikel aus dem Robert-Koch-Institut im Epidemiologischen Bulletin aus dem Jahr 1999, in denen die modernen Möglichkeiten der Diagnostik und vor allem auch der Therapie noch keine Berücksichtigung finden. Darin heißt es sinngemäß zum einen, dass Personen, die ärztliche oder zahnärztliche Eingriffe vornehmen, ihren HIV-Status kennen sollten und dass von HIV-infizierten Personen keine Eingriffe durchgeführt werden sollten, bei denen eine Verletzungsgefahr für den Operateur und damit auch die Möglichkeit einer Infektionsübertragung auf den Patienten besteht.

Fallbericht

Der konkrete Fall stellte sich folgendermaßen dar: Bei einem Chirurgen wurde vor knapp fünf Jahren eine HIV-Infektion diagnostiziert; die Viruslast betrug bei Diagnosestellung 54.000 Kopien/ml, die CD4-Zellzahl 488/μl.

Nach einem Abfall der CD4-Zellzahl auf 240/μl innerhalb von ca. 3,5 Jahren bei weitgehend unveränderter Viruslast (bei Therapiebeginn 56.000 Kopien/ml) wurde eine antiretrovirale Therapie begonnen. Ein Resistenztest vor Therapiebeginn hatte keinen Hinweis auf Primärresistenzen ergeben. Unter der Therapie mit Tenofovir, Emtricitabin und Nevirapin sank die Viruslast nach 2 Monaten auf 450 Kopien/ml und lag 5 Monate nach Therapiebeginn unter der Nachweisgrenze von 20 Kopien/ml. Bei weiteren vierteljährlichen Kontrollen ergab sich einmal ein Wert von 21 Kopien/ml (minimal über der Nachweisgrenze), die folgenden Werte waren wieder unter der Nachweisgrenze.

■ Knapp ein Jahr nach Beginn der antiretroviralen Therapie wurden erstmals leicht erhöhte Transaminasen festgestellt und daraufhin eine akute Hepatitis C diagnostiziert (HCV-Antikörper negativ, HCV-RNA jedoch positiv mit einer Viruslast von 21.000 IU/ml). Daraufhin wurde eine Therapie der Hepatitis C mit PEG-Interferon und Ribavirin begonnen. In der HIV-Therapie wurde Nevirapin wegen seines hepatotoxischen Potentials durch Ritonavir-geboostertes Fosamprenavir ersetzt. Die HCV-Viruslast lag bei Woche 4 der PEG-Interferon/Ribavirin-Therapie schon unter der Nachweisgrenze von 10 IU/ml, die HIV-Viruslast war bei einer Kontrolle nach der Umstellung weiterhin unter der Nachweisgrenze.

Übertragung von HIV im Gesundheitswesen – ein unabsehbares Risiko?

Die in diesem Zusammenhang vom Gesundheitsamt gestellten Fragen betrafen zum einen juristische Aspekte, die hier nicht behandelt werden sollen. Eine detaillierte Darstellung hierzu findet sich in einem Buchbeitrag von Hösl und Jarke (Hösl und Jarke 2010). Zum anderen traten Fragen zu virologischen Aspekten in Hinblick auf mögliche Infektionsrisiken in Abhängigkeit von der Viruslast sowie nach der Häufigkeit durchzuführender Kontrolluntersuchungen auf.

Dokumentierte Fälle von Virusübertragung bei chirurgischen Eingriffen

Prinzipiell ist eine Virusübertragung von einem chronischen Virusträger bei chirurgischen oder auch zahnärztlichen Eingriffen, bei denen es zu einer blutenden Selbstverletzung des Operateurs kommen kann, niemals mit absoluter Sicherheit auszuschließen. Dies gilt für HIV ebenso wie für HCV oder HBV. Die Zahl der Fälle, in denen es nachweislich zu ei-

ner solchen Infektionsübertragung gekommen ist, unterscheidet sich jedoch erheblich. Für HIV wurde 1990/91 der Fall eines Zahnarztes aus Florida publiziert, der nach den Ergebnissen molekulargenetischer Untersuchungen mindestens 5 seiner Patienten infiziert hatte. Danach wurden nur noch 3 weitere Fälle publiziert, bei denen die HIV-Übertragung von infiziertem medizinischem Personal (1 orthopädischer Chirurg, 1 Gynäkologin, 1 Krankenschwester) auf jeweils einen Patienten als gesichert angesehen werden kann. Wesentlich höher ist im Vergleich dazu die Zahl entsprechender Fälle für die Übertragung von Hepatitis-C-Virus (HCV) und insbesondere Hepatitis-B-Virus (HBV). Eine Zusammenstellung publizierter Untersuchungen zu Fällen der Infektionsübertragung aus den Jahren 1991 bis 2005 findet sich bei Perry et al (Perry et al., Am J Infect Dis 2006). Hier werden für HCV 38 Fälle und für HBV 91 Fälle von Infektionen bei Patienten aufgelistet, die von 11 (HCV) bzw. 12 (HBV) infizierten Operateuren ausgingen. In praktisch allen diesen Fällen handelte es sich um chirurgisch tätige Personen (vor allem Thoraxchirurgen und Gynäkologen), die Eingriffe mit einem besonders hohen Risiko der Infektionsübertragung (sog. »exposure-prone procedures«) durchführten. Als Tätigkeiten mit besonders hohem Übertragungsrisiko (verletzungsträchtige Tätigkeiten) gelten nach den »Empfehlungen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zur Prävention der nosokomialen Übertragung von Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) durch im Gesundheitswesen Tätige«:

- Operationen in beengtem Operationsfeld,
- Operieren mit unterbrochener Sichtkontrolle,
- Operationen mit langer Dauer,
- Operationen, bei denen mit den Fingern/Händen in der Nähe scharfer/spitzer Instrumente gearbeitet wird,
- Operationen mit manueller Führung bzw. Tasten der Nadel,
- Verschluss der Sternotomie,
- vergleichbare verletzungsträchtige operative Tätigkeiten (gilt auch für solche in der kieferchirurgischen/zahnärztlichen Praxis)

Lookback-Untersuchungen

Neben der absoluten Zahl der Infektionsereignisse ist natürlich auch von Bedeutung, wie

häufig sie in Relation zur Zahl der operierten Patienten sind. Dazu liegen Ergebnisse von sog. »Lookback«-Untersuchungen vor, bei denen nach Bekanntwerden einer Infektion bei operativ tätigen Personen die von diesen operierten Patienten soweit möglich nachuntersucht wurden. Auch Lookback-Untersuchungen zeigen eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit einer Infektionsübertragung durch HIV-infiziertes medizinisches Personal im Vergleich zu HBV- oder HCV-infizierten Personen. In den von Perry et al. zusammengetragenen Fällen aus den Jahren 1991 bis 2005 wurden bei den 3 bekannt gewordenen Fällen von HIV-Übertragung durch medizinisches Personal etwa 3.500 weitere Patienten im Rahmen des Lookbacks untersucht, bei denen keine HIV-Infektion festgestellt wurde (Perry et al., *Am J Infect Dis* 2006). Für HBV kam es demgegenüber bei einer ähnlich hohen Zahl nachuntersuchter Patienten zu den oben genannten 91 Fällen von Infektionsübertragung und bei HCV stehen den 38 Fällen von Übertragung knapp 10.000 nachgetestete Patienten gegenüber.

■ Darüber hinaus wurden auch Lookback-Untersuchungen publiziert, bei denen kein Fall einer Infektion eines Patienten durch infizierte Operateure nachgewiesen wurde. Ein besonders aufschlussreicher Bericht über einen Herz- und Thoraxchirurgen in Israel, bei dem 2007 nach mehr als 20-jähriger operativer Tätigkeit eine HIV-Infektion festgestellt wurde, ist in den *Morbidity and Mortality Weekly Reports (MMWR)* vom 9. Januar 2009 veröffentlicht. Obwohl die Infektion erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium mit nur noch 50 CD4-Zellen und einer Viruslast von über 100.000 Kopien/ml diagnostiziert wurde, fand sich unter mehr als 500 nachuntersuchten Patienten, die von dem Chirurgen im Lauf von etwa 10 Jahren operiert wurden, kein Fall einer HIV-Infektion. In diesem Bericht wird auch dargelegt, dass dem Chirurgen nach erfolgreicher Behandlung seiner HIV-Infektion mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze die Wiederaufnahme seiner Tätigkeit ohne Einschränkung des Tätigkeitsbereichs, also unter Einschluss der oben genannten Eingriffe mit hohem Übertragungsrisiko, gestattet wurde. Es wurden jedoch hierfür eine Reihe von Auflagen in Bezug auf zusätzliche Schutzmaßnahmen und die regelmäßige Kontrolle des Gesundheitszustands und des Therapieverlaufs gemacht.

■ Basierend auf diesen Erkenntnissen und den bereits existierenden Empfehlungen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zur Prävention der nosokomialen Übertragung von HBV- und HCV-Infektionen durch im Gesundheitswesen Tätige, kann man versuchen, auch für die HIV-Infektion zu einer realistischen Einschätzung des HIV-Übertragungsrisikos unter Berücksichtigung der heutigen Möglichkeiten der antiretroviralen Therapie zu kommen. Zur Bewertung der Viruslast in Bezug auf das Übertragungsrisiko liegen für die Hepatitis B und Hepatitis C folgende Empfehlungen vor: Für

die Hepatitis B »werden bei HBV-DNA-Konzentrationen unter 10^3 Gqg/ml (entspricht Kopien/ml) keine Einschränkung der Berufstätigkeit und keine zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen für erforderlich gehalten, da das Übertragungsrisiko extrem gering ist« (Empfehlungen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zur Prävention der nosokomialen Übertragung von Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) durch im Gesundheitswesen Tätige). Zur Hepatitis C heißt es in dieser Stellungnahme: »Die 22 bis heute beschriebenen und durch neun infizierte Ärzte verursachten Fälle einer akzidentellen HCV-Übertragung lassen derzeit – anders als für HBV – eine derartige »Grenzwertziehung« noch nicht mit ausreichender Sicherheit zu.« An anderer Stelle in diesem Dokument wird jedoch ebenso wie in den »Empfehlungen zur Verhütung der Übertragung von Hepatitis-C-Virus durch infiziertes Personal im Gesundheitsdienst« im *Epidemiologischen Bulletin* 3/2001 festgestellt, dass zu Tätigkeiten mit erhöhtem Übertragungsrisiko (also den als am gefährlichsten hinsichtlich nosokomialer Übertragung von HBV und HCV eingestuften chirurgischen Prozeduren) nur HCV-RNA-negative Personen herangezogen werden sollten, wobei als ausreichend sensitiv für die Feststellung der HCV-RNA-Negativität Nukleinsäureamplifikations-Verfahren mit einer unteren Nachweisgrenze von zumindest 1.000 Kopien/ml angegeben werden (was je nach Test etwa 200 – 500 IU/ml entspricht).

Schlussfolgerungen

Von den Möglichkeiten der Übertragung im Rahmen von chirurgischen Eingriffen ist die HIV-Infektion prinzipiell nicht anders zu beurteilen als die HBV- und HCV-Infektion, so dass auch hier bei einem negativen Ergebnis in einem Test mit einer Nachweisgrenze von 1.000 Kopien/ml nur ein extrem geringes Risiko der Übertragung besteht. Ein negatives Ergebnis in einem der heute zur Verfügung stehenden ultrasensitiven Tests mit Nachweisgrenzen im Bereich von 20 – 50 Kopien pro ml gibt hier noch eine zusätzliche Sicherheitsmarge, die im Hinblick auf die schwerwiegenden Konsequenzen einer HIV-Transmission (bei vergleichbarer Übertragungswahrscheinlichkeit) im Vergleich zu einer HCV- oder HBV-Infektion sicher erstrebenswert ist.

■ Auch andere Überlegungen unterstützen die Annahme, dass von einer HIV-infizierten, chirurgisch tätigen Person auch bei Tätigkeiten mit erhöhtem Übertragungsrisiko nur ein extrem geringes Risiko ausgeht, wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze eines hochempfindlichen Tests liegt. So zeigen verschiedene Untersuchungen, dass der Anteil infektiöser Viren (bestimmt als infektiöse Dosis (TCID₅₀) in Zellkultur) an der mittels HIV-1-RNA-Nachweis bestimmten Gesamtzahl an Viren sehr gering ist. In einer Publikation von Marozsan et al. wurden bei 6 ver-

schiedenen Virusisolaten zwischen 7.500 und mehr als einer Million RNA-Kopien pro infektiöser Einheit bestimmt (Marozsan et al., *J Virol* 2004). Rusert et al. fanden mit einer Methode, die eine effizientere Aufreinigung der infektiösen Viren ermöglicht, in 36 unterschiedlichen Patientenproben eine Relation von minimal ca. 500 RNA-Kopien pro infektiöser Einheit und maximal mehr als 100.000 RNA-Kopien pro infektiöser Einheit (Rusert et al., *Virology* 2004). Dementsprechend wäre im ungünstigsten Fall davon auszugehen, dass bei einem Patienten mit 500 Kopien HIV-1-RNA pro ml Plasma etwa eine infektiöse Einheit pro ml vorhanden ist. Die bei Verletzungen im Rahmen von chirurgischen Eingriffen relevanten Blutmengen liegen dagegen im Bereich von einem Mikroliter oder weniger (eine Zusammenstellung der Daten entsprechender Untersuchungen findet sich in einem Übersichtsartikel von Reid und Juma, *Int J STD AIDS* 2009). Somit kann davon ausgegangen werden, dass auch bei Schwankungen der HIV-1-Viruslast im Verlauf einer antiretroviralen Behandlung (sog. »Blips«) das Risiko einer Infektionsübertragung bei chirurgischer Tätigkeit extrem gering bleibt. Daraus kann man ableiten, dass der oben beschriebene Fall bezüglich des HIV-Übertragungsrisikos nicht anders einzustufen ist als der eines operativ Tätigen mit chronischer Hepatitis B oder Hepatitis C mit einer Viruslast unter 1.000 Kopien/ml, für den die Empfehlungen der DVV keine Einschränkung der operativen Tätigkeitsbereiche vorsehen.

■ Da diese Einschätzung sich natürlich nur auf die aktuelle Situation mit supprimierter HIV- und HCV-Virämie beziehen kann, stellt sich noch die Frage, in welcher Häufigkeit Verlaufskontrollen durchgeführt werden müssen, um mögliche Änderungen im Übertragungsrisiko rechtzeitig zu erfassen. Hierzu ist es hilfreich, zunächst wieder die bestehenden Empfehlungen für die chronische Virushepatitis zu betrachten. Für die Hepatitis B wird in den bereits genannten Empfehlungen der DVV eine Kontrolle in dreimonatigen Intervallen gefordert. Für die Hepatitis C wird in den Empfehlungen im *Epidemiologischen Bulletin* 3/2001 wegen der möglichen Fluktuationen bei (unbehandelten) chronisch infizierten »eine HCV-RNA-Bestimmung wenigstens dreimal im Abstand von zwei bis drei Monaten« vorgeschlagen. Dementsprechend erscheint eine vierteljährliche Kontrolle der HIV-1-RNA im vorliegenden Fall angemessen, zumal aufgrund der bislang erfolgreichen Behandlung eher geringere Schwankungen der Virämie als bei unbehandelten Patienten zu erwarten sind. Anders stellt sich die Situation bei einer Unterbrechung oder beim Absetzen der antiretroviralen Therapie dar. In dieser Situation ist davon auszugehen, dass es auch nach vorausgegangener jahrelanger erfolgreicher Therapie innerhalb weniger Wochen zu einem deutlichen Wiederanstieg der HIV-1-Viruslast kommt, da auch eine langjährige erfolgreiche Therapie nicht zur Elimination des Virus führt. Daher sollte die

Viruslast dann engmaschig (mindestens alle 4 Wochen) kontrolliert werden und keine Tätigkeiten mit erhöhter Übertragungsfahr (Zusammenstellung siehe oben) mehr durchgeführt werden. Bei einem starken Wiederanstieg der Viruslast (über 100.000 Kopien/ml) wären gegebenenfalls auch weitere Tätigkeitseinschränkungen erforderlich. Für die Überwachung der HCV-RNA sind in diesem Fall zunächst die für die Verlaufsbeurteilung des Therapieerfolgs ohnehin notwendigen Kontrollen durchzuführen. Sollte es zu einem dauerhaften virologischen Ansprechen kommen (d.h. HCV-RNA ist mit einem hochsensitiven Test auch 6 Monate nach Ende der Kombinationstherapie nicht mehr nachweisbar), wird dies nach heutigem Wissensstand als Elimination der HCV-Infektion gewertet. Dennoch sollte bei einer Person, die Tätigkeiten mit möglichem Übertragungsrisiko ausübt, danach nicht auf Kontrollen verzichtet werden. Hier wären zunächst viertel- bis halbjährliche Intervalle als angemessen anzusehen; ob man nach mehreren Jahren ohne Virusnachweis auf weitere Kontrollen verzichten kann, sollte zum gegebenen Zeitpunkt mit Experten auf dem Gebiet der HCV-Therapie besprochen werden.

Entscheidungen des Expertengremiums

Das Expertengremium hat in dem vorliegenden Fall einstimmig den Beschluss gefasst, dass bei einer derzeitigen Viruslast unter der Nachweisgrenze sowohl für HIV als auch für HCV keine Einschränkungen der beruflichen Tätigkeit des Chirurgen erforderlich sind. Es wurden aber hierfür eine Reihe von Auflagen gemacht:

Der Betroffene ...

- ... darf während der Operation keine Hohlnadeln verwenden (trifft nicht zu),
- ... soll immer doppelte Handschuhe tragen (erfolgt bereits routinemäßig),
- ... soll korrekte Händehygiene durchführen (erfolgt bereits routinemäßig),
- ... soll bei Stichverletzung sofort das Instrumentarium wechseln (erfolgt bereits routinemäßig),
- ... soll Stichverletzungen sofort dem Durchgangsarzt melden (wird zugesagt),
- ... soll bei bekannter Infektion des Patienten Indikatorhandschuhe tragen (wird zugesagt),
- ... darf keine Operation ausgedehnter Bauchtraumata durchführen (trifft nicht zu),
- ... muss dem Gesundheitsamt unverzüglich mitteilen, wenn er sein Tätigkeitsfeld, die Arbeitsstelle, den Wohnort wechselt.

■ Kontrolluntersuchungen der HIV- und HCV-Viruslast sollen alle 6 Wochen durchgeführt werden. Eine Lookback-Untersuchung von Patienten hinsichtlich HIV wurde nicht

für erforderlich gehalten, da der Betroffene im Zeitraum der vermuteten Primärinfektion nicht operativ tätig war. Im Zeitraum nach Diagnose der HIV-Infektion hat er keine Prozeduren mit besonders hohem Risiko (siehe Zusammenstellung oben) durchgeführt, und die Viruslast lag auch vor Therapiebeginn immer unter 100.000 Kopien/ml. Auch bezüglich der HCV-Infektion wurde zunächst darauf verzichtet, eine Lookback-Untersuchung bei Patienten in die Wege zu leiten. Es sollen jedoch – soweit vorhanden – noch Rückstellproben des Chirurgen aus dem Zeitraum der Diagnosestellung nachuntersucht werden. Falls sich in diesen Proben hohe Viruslasten finden würden, müsste über die Frage eines HCV-Lookbacks bei Patienten neu entschieden werden.



Dr. med. Klaus Korn
Nationales Referenzzentrum für Retroviren
Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Universitätsklinikum Erlangen
kskorn@viro.med.uni-erlangen.de

Literatur:

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Investigation of patients treated by an HIV-infected cardiothoracic surgeon-Israel, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009, 57: 1413-5.

Empfehlungen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zur Prävention der nosokomialen Übertragung von Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) durch im Gesundheitswesen Tätige (undatiert, pdf-Datei auf der Homepage der DVV unter <http://www.dvv-ev.de/empfehlungen/merk.html>).

Hösl J, Jarke J. Berufswahl und Berufsausübung mit HIV/AIDS. Erschienen in: Plettenberg A, Stöhr A. Antiretrovirale Therapie bei HIV und AIDS – Faktoren des Therapieerfolgs. Uni-Med Science Bremen 2010 (im Druck).

Mitteilung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten: Empfehlungen zur Verhütung der Übertragung von Hepatitis-C-Virus durch infiziertes Personal im Gesundheitsdienst. Epidemiologisches Bulletin 3/2001, S. 15-16.

Marozsan AJ, Fraundorf E, Abraha A et al. Relationships between infectious titer, capsid protein levels, and reverse transcriptase activities of diverse human immunodeficiency virus type 1 isolates. J Virol 2004, 78: 11130-41.

Perry JL, Pearson RD, Jagger J. Infected health care workers and patient safety: a double standard. Am J Infect Control 2006, 34: 313-9.

Reid S, Juma OA. Minimum infective dose of HIV for parenteral dosimetry. Int J STD AIDS 2009, 20: 828-33. Review.

Rusert P, Fischer M, Joos B, Leemann C, Kuster H, Flepp M, Bonhoeffer S, Günthard HF, Trkola A. Quantification of infectious HIV-1 plasma viral load using a boosted in vitro infection protocol. Virology 2004, 326: 113-29.

RKI. Zur Problematik der nosokomialen Infektion von HIV. Epidemiologisches Bulletin 34/1999, S. 251-3.

In eigener Sache:

Wir möchten uns auf diesem Weg bei Frau Dr. Monika Gröne bedanken, die das Retrovirus-Bulletin seit der ersten Ausgabe im Jahr 1998 als verantwortliche Redakteurin betreut und entscheidend zum Erfolg dieses Newsletters beigetragen hat. Frau Dr. Gröne hat zum 1. Januar 2010 eine neue Aufgabe als Leiterin der Stabsstelle



Qualitätsmanagement des Universitätsklinikums Erlangen übernommen. Wir wünschen ihr für die Zukunft sowohl beruflich als auch privat alles Gute!

Seit dem 1. April 2010 liegt die Aufgabe der Redaktion des Retrovirus-Bulletins bei Frau Dr. Angela Nagel. Wir würden uns freuen, wenn unser Bulletin auch weiterhin auf Ihr Interesse stößt.

2010



Mai

■ 7. – 8. Mai

6. Würzburger Infektiologisches Seminar
Würzburg

<http://www.dagnae.de/wp-content/uploads/2010/03/Programm-Wuerzburger-Infektiologisches-Symposium-2010.pdf>

■ 21. – 23. Mai

HIV heute – globale Epidemie Diagnostik, Therapie und Forschung
HIVCENTER, Frankfurt am Main

www.hivcenter.de

■ 23. – 25. Mai

5th International Conference on HIV Treatment Adherence
Miami Beach, Florida, USA

www.confmanager.com

■ 25. – 28. Mai

4th INTEREST Workshop
Maputo, Mosambik

<http://www.virology-education.com>

■ 31. Mai – 2. Juni

6th International Workshop on HIV and Hepatitis Co-Infection
Tel Aviv, Israel

<http://www.virology-education.com>

Juni

■ 8. – 12. Juni

International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies
Dubrovnik, Kroatien

<http://www.informedhorizons.com/resistance2010/>

■ 23. – 26. Juni

KIT 2010 – 10. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin
Gürzenich Köln

<http://www.kit2010.de/>

Juli

■ 15. – 16. Juli

5th International Workshop on HIV Transmission – Principles of Intervention
Wien, Österreich

<http://www.virology-education.com>

■ 16. – 17. Juli

2nd International Workshop on HIV Pediatrics
Wien, Österreich

<http://www.virology-education.com>

■ 18. – 23. Juli

XVIII International AIDS Conference
Wien, Österreich

<http://www.aids2010.org>

September

■ 3. – 4. September

20. DAGNÄ-Workshop
Köln

<http://www.dagnae.de>

■ 8. – 10. September

8th Advanced HIV Course
Montpellier, Frankreich

<http://www.europeanaidscinicalsociety.org>

■ 12. – 15. September

50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Boston, USA

<http://www.icaac.org/>

■ 17. – 18. September

HIV im Dialog
Berlin

<http://www.hiv-im-dialog.de/>

Oktober

■ 2. Oktober

HIV-Kontrovers
Essen

<http://www.hiv-kontrovers.de>

■ 7. – 8. Oktober

1st International Workshop on HIV & Aging
Washington D.C., USA

<http://www.virology-education.com>

November

■ 4. – 6. November

12th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV
London, England

<http://www.intmedpress.com>

■ 7. – 11. November

10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection
Glasgow, UK

<http://www.hiv10.com>

Dezember

■ 11. Dezember 2010

Rheinisches HIV-Symposium
Bonn

<http://www.daignet.de>



Impressum

Herausgeber: Virologisches Institut
Klinische und Molekulare Virologie

Universitätsklinikum Erlangen

Sprecher des NRZ: Prof. Bernhard Fleckenstein

Stellv. Sprecher des NRZ: Dr. Klaus Korn

Koordinatorin des NRZ: Dr. Angela Nagel

Schlossgarten 4 · D-91 054 Erlangen

Tel.: 09 131 / 85 - 2 - 40 10

Fax: 09 131 / 85 - 2 - 21 01

E-mail: nrztretro@viro.med.uni-erlangen.de

<http://www.virologie.uni-erlangen.de>

Redaktion:

Dr. Monika Gröne / Dr. Angela Nagel

Tel.: 09 131 / 852 57 90

E-mail: aanagel@viro.med.uni-erlangen.de

Manuskriptbearbeitung:

Dr. Klaus Korn / Dr. Angela Nagel

Grafische Gestaltung:

Grafikstudio Hoffmann, Dresden

Druck: Druckerei Mayer, Erlangen

WIR DANKEN FOLGENDEN FIRMEN FÜR
IHRE FREUNDLICHE UNTERSTÜTZUNG:

