

# HIV-Infektion – Früherkennung verhindert Folgeschäden für Individuum und Gesellschaft

Barbara Bertisch, Pietro Vernazza

Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, St. Gallen

## Quintessenz

- 2009 nahm in der Schweiz erstmals die Rate von neu gemeldeten positiven HIV-Tests ab; dennoch ist deren Zahl mit über 640 weiterhin zu hoch. Allein dadurch steigen die Behandlungskosten jährlich um mehr als 10 Mio. Franken.
- In der Schweiz wird eine HIV-Primoinfektion (und damit die Phase höchster Infektiosität) oft verpasst.
- Aktualisierte Empfehlungen des BAG listen Symptome und Befunde der HIV-Primoinfektion auf, bei denen die Unterlassung eines HIV-Tests ein ärztlicher Fehler ist.
- Daten sprechen für eine antiretrovirale Frühtherapie während der HIV-Primoinfektion, zum Erhalt wichtiger Immunfunktionen.
- Der dadurch bedingte Verlust an therapiefreier Zeit relativiert sich angesichts neuer Empfehlungen zu früherer antiretroviraler Therapie in der chronischen Situation.
- In der Schweiz wird fast ein Drittel der HIV-Infektionen erst bei einer Helferzellzahl von unter 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l diagnostiziert.

## Einleitung



Barbara Bertisch



Pietro Vernazza


Menschen mit HIV-Infektion werden heute – infolge immer komplexerer Therapiemodalitäten – fast ausschliesslich in spezialisierten Praxen und HIV-Behandlungszentren behandelt. Nicht zuletzt durch diese Spezialisierung haben die Behandlungserfolge im Rahmen der Schweizerischen HIV-Kohortenzentren kontinuierlich zugenommen. Dennoch haben auch Grundversorger und in Notaufnahmen von Spitälern tätige Ärzte eine wichtige Rolle im Behandlungssetting des HIV-Patienten. In ganz besonderem Masse sind sie herausgefordert, HIV-Primoinfektionen nicht zu verpassen. Die Fachkommission Klinik und Therapie HIV/AIDS des BAG hat hierzu aktualisierte Hilfestellungen gegeben. Diese möchten wir vorstellen. Die frühe HIV-Diagnose ist äusserst wichtig, um in dieser Zeit höchster Infektiosität eine Weitergabe des Virus zu verhindern. Zusätzlich stellen wir Daten vor, die nach unserer Einschätzung gewichtige Argumente für den möglichst sofortigen Start einer ART in der Primosituation sind.

## «Lichtblick»: 2009 erstmalig rückläufige Rate von positiven HIV-Tests

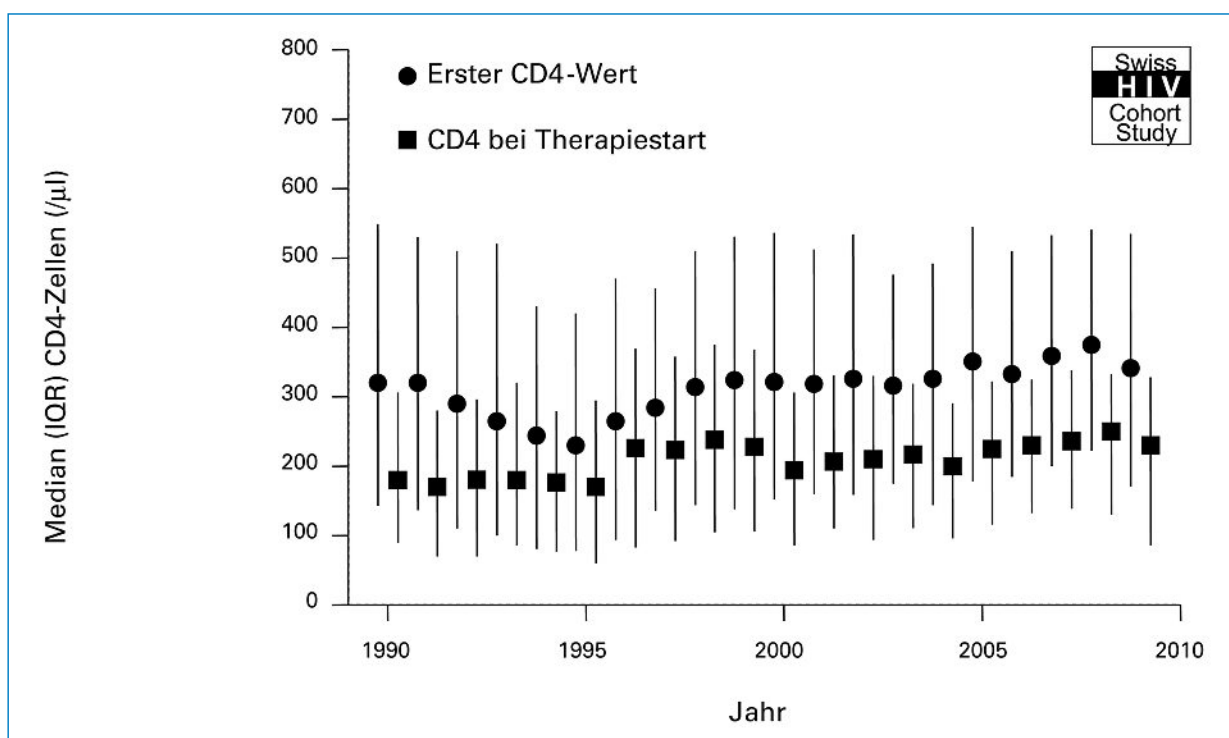
Nach ca. zehn Jahren stabiler Zahlen von HIV-Neudagnosen war die Anzahl neu gemeldeter HIV-Infektionen

in der Schweiz 2009 erstmals wieder deutlich rückläufig. Trotz dieses erfreulichen Ergebnisses sind die Zahlen neu diagnostizierter HIV-Infektionen nicht zu bagatellisieren. Trotz aller Verbesserungen in Therapie, Krankheitsverlauf und Prognose bedeutet eine HIV-Infektion für jede betroffene Person und oft auch deren Umfeld einen gewaltigen Einschnitt. Doch auch finanzielle Aspekte sind zu berücksichtigen: Mit jeder neu diagnostizierten HIV-Infektion kommen zusätzliche Behandlungskosten von rund 25 000 Franken dazu. Wir müssen somit jedes Jahr mit einem Anstieg der Behandlungskosten um über 10 Mio. Franken rechnen.

## HIV-Diagnosen weiterhin zu spät gestellt

Präventionsbestrebungen haben also immer noch ein Sparpotential. Neben anderen Präventionsformen ist auch die rechtzeitige HIV-Diagnostik ein wichtiges Mittel, um weitere Infektionen zu reduzieren. Wie auch in anderen europäischen Ländern wird in der Schweiz (SHCS-Daten) in fast einem Drittel der Fälle die Diagnose erst bei fortgeschrittener Immunschwäche (CD4-Zahl  $<200/\mu$ l) gestellt [1] (Abb. 1 ). Noch kritischer ist, dass weiterhin bei vielen Patienten mit HIV-Primoinfektion (PHI) die Diagnose nicht erkannt wird, obwohl 40 bis 90% von ihnen eine Symptomatik aufweisen [2–4]. Dabei führen die Beschwerden in vielen Fällen zu einer Arztkonsultation, werden aber allzu häufig aufgrund der Ähnlichkeit mit einem grippalen Infekt oder anderen häufig vorkommenden (viralen) Erkrankungen fehlinterpretiert [5–7]. Zudem ist Patienten oft nicht bewusst, dass sie sich kürzlich HIV-exponiert hatten [5]. Das Erkennen einer Primoinfektion ist durch das massiv erhöhte Risiko einer HIV-Übertragung von erheblicher epidemiologischer Bedeutung [8–10]. Vor diesem Hintergrund hat die Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids des BAG (FKT) die Empfehlungen zur Durchführung eines HIV-Tests modifiziert [11]: In gewissen Standardsituationen wird es zur ärztlichen Sorgfaltspflicht, einen HIV-Test durchzuführen. Dies gilt auch dann, wenn der Patient sich keines Risikoverhaltens bewusst ist. Der Arzt wird ein Abweichen von der Empfehlung allenfalls rechtfertigen müssen. Selbstverständlich wird der Arzt den Patienten in aller Regel über die durchzuführende Testung informieren. In welchen Situationen soll der praktizierende Arzt an eine HIV-Primoinfektion denken? Grundsätzlich sind es unspezifische Symptome einer viralen Erkrankung. Besonderes Augenmerk verdient Fieber, begleitet von einem Hautauschlag oder einer Lymphadenopathie

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.



**Abbildung 1**

Bei fast einem Drittel der Patienten in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie wird die HIV-Diagnose erst bei einer CD4-Zellzahl von unter 200/µl gestellt. Dies trägt mit dazu bei, dass der Start einer antiretroviralen Therapie im Median erst bei einer Helferzellzahl von 200–250/µl, in Einzelfällen sogar um 100/µl erfolgt.

**Tabelle 1. Symptome und Befunde der HIV-Primoinfektion.**

Häufig	Fieber Müdigkeit Disseminierte Lymphadenopathie Erythematöse Pharyngitis Hautausschlag Kopfschmerzen Reaktive Lymphozyten
Weniger häufig	Myalgien und Arthralgien Akute Diarrhoe Übelkeit und Erbrechen Orale und genitale Ulzera
Seltener	Hepatosplenomegalie Aseptische Meningitis und andere neurologische Manifestationen

(Tab. 1 ↻). Eine aseptische Meningitis oder der Befund von reaktiven Lymphozyten sollten den Reflex eines HIV-Tests auslösen.

Aus diesen Gründen ist es auch zwingend, dass immer dann, wenn im Labor nach CMV, Toxoplasmose, EBV, Masern oder Röteln gesucht wird, auch der HIV-Test mitverordnet wird.

Die Empfehlung der FKT nennt noch eine Zahl von weiteren Diagnosen, bei denen obligat nach einer HIV-Infektion gesucht werden soll, weil die Erkrankungen bei HIV gehäuft vorkommen (Tuberkulose, Lymphom, Geschlechtskrankheiten, Fazialisparese und andere neurologische Erkrankungen sowie atypische Hauterkrankungen, insbesondere ein Herpes zoster bei unter 40-Jährigen u.a.).

Aus der Sicht eines Grundversorgers könnte stossend wirken, dass die Kriterien zur Testdurchführung zum Teil etwas weich formuliert sind, dennoch ein Unterlassen als Fehler interpretiert wird. Zudem kann diese neue Strategie wie «Gängelung» wirken. Zum Beispiel ist man auch bei Patienten, für die man punkto Transmissionsrisiko «die Hand ins Feuer» legen würde, zur Durchführung eines HIV-Tests in den genannten Situationen verpflichtet. Andererseits kann es entlastend sein, auf diesen «äusseren Zwang» verweisen zu können. Tatsächlich ist die ärztliche Einschätzung von Risiken, die ein Patient hat, verzerrt. Nicht selten stellt sich in der Praxis retrospektiv heraus, dass Patienten HIV-Risiken aus verschiedenen Gründen nicht angegeben hatten oder das Risiko ihnen selbst nicht bewusst war.

### HIV-Primoinfektion behandeln?

Bis heute gibt es keine kontrollierten Studien, welche den Nutzen einer HIV-Therapie in der Primoinfektion (PHI) belegt. Wir legen im Folgenden dar, weshalb wir eine notfallmässige Therapie während der PHI empfehlen.

#### HIV zerstört das intestinale Immunsystem

Koloskopische und biopsische Untersuchungen bei Patienten mit frischer HIV-Infektion haben gezeigt, dass es während der PHI innert weniger Tage zur rigorosen Zerstörung der CD4-positiven Lymphozyten im intesti-

nenales Immunsystem (MALT) kommt. Nach wenigen Wochen sind die koloskopisch sichtbaren Lymphfollikel im terminalen Ileum vollständig verschwunden, die CD4-Zellen in der Lamina propria mucosae eliminiert [12] und gelegentlich durch Bindegewebe ersetzt. Diese Zerstörung ist so tiefgreifend, dass auch eine spätere HIV-Therapie die Architektur des gastrointestinalen Immunsystems nicht mehr wiederherstellen kann. Selbst wenn die Therapie in den ersten drei Monaten der Infektion eingeleitet wurde, fand sich nach 1–3 Jahren bei weniger als einem Drittel der Patienten eine Normalisierung der CD4-Zellzahl in der Lamina propria.

#### **Kosmetischer Schaden oder zentrales Immundefizit?**

Die Zerstörung des MALT ist aber mehr als eine biopisch erkennbare Veränderung. Die meisten Schäden der

Wenn eine «Heilung» von HIV einmal möglich wäre, so vermutlich am ehesten bei den Patienten, welche ganz früh mit der Therapie begonnen haben

HIV-Infektion – auch die Zerstörung der CD4-Zellen – werden heute auf die massive Aktivierung des Immunsystems unter HIV zurückgeführt. Eine führende Hypothese geht davon aus, dass die Zerstörung

des MALT zur massiven Anflutung von Bakterienprodukten aus dem Darm, insbesondere Lipopolysacchariden (LPS), führt [13].

Einer von vielen Schäden des Immunsystems bei HIV ist die funktionelle Paralyse der Immunzellen. Kürzlich haben Said et al. eine Serie interessanter Experimente publiziert, welche LPS (und andere Antigene aus dem Darm) für die Immunparalyse verantwortlich machen [14]. Die Autoren haben nach Ursachen für die massive Aktivierung des Immunsystems unter HIV gesucht. Dabei haben sie zwei zentrale Marker untersucht, den PD-1-Rezeptor (programmed death-1) und Interleukin 10 (IL-10). Die Aktivierung des PD-1-Rezeptors verhindert eine Proliferation der Lymphozyten: Die Zellen werden inaktiv, was letztendlich auch die Abwehr von HIV selbst verhindert. Auch für IL-10 (vorwiegend von Monozyten gebildet) ist bekannt, dass es die T-Zell-Funktion und somit die HIV-Abwehr verschlechtert.

Die Autoren fanden nun, dass LPS (und andere Antigene) konzentrationsabhängig auf den Monozyten die PD-1-Rezeptoren aufreguliert und gleichzeitig die Sekretion von IL-10 durch Monozyten massiv erhöht. Interessanterweise ist die paralyisierende Wirkung über die IL-10-Aktivierung besonders stark, wenn HIV-spezifische CD4-Zellen mit Monozyten interagieren. Dies bedeutet, dass die LPS-Wirkung vor allem die HIV-spezifische Immunantwort lähmt, aber auch unspezifisch zur Lähmung der Immunabwehr beiträgt.

#### **Frühzeitige Therapie erhält wichtige Immunfunktionen**

Auch wenn noch nicht geklärt ist, inwieweit eine sehr frühe Therapie die IL-10-vermittelte Paralyse des Immunsystems verhindern kann, dürfen wir doch annehmen, dass ein früheres Eingreifen die Wahrscheinlichkeit für einen immunerhaltenden Effekt erhöht. Ein Beispiel für eine positive Wirkung der frühen Therapie gelang mit dem Studium von CD127<sup>hi</sup>-positiven CD8-Zellen. Dies

sind regulatorische Zellen, welche das normale Funktionieren des Immunsystems regeln. Interessanterweise sind diese Zellen bei allen HIV-infizierten Menschen vermindert. Eine Normalisierung dieser Zellen lässt sich nur beobachten, wenn die Patienten seit den ersten Wochen der HIV-Infektion behandelt wurden [15].

Das wichtigste Argument für die notfallmässige Frühtherapie bei Primoinfektion ist die Tatsache, dass der Schaden der HIV-Infektion teilweise irreversibel und die HIV-Therapie nebenwirkungsarm ist. Haben wir bei einem Patienten den Verdacht auf eine PHI und fällt der Suchtest (kombinierter Antigen-Antikörper-Test) positiv aus, beginnen wir daher noch gleichentags mit der Behandlung, auch wenn die Bestätigung mittels HIV-RNA (PCR) noch aussteht.

Ein weiteres gewichtiges Argument für eine Frühtherapie ist die Reduktion der latent infizierten Zellen. Dies sind HIV-infizierte Gedächtniszellen, die plötzlich aktiviert werden können und HIV produzieren. Ihr natürlicher Zerfall ist so langsam, dass es 60 Jahre dauern dürfte, bis sie ganz verschwunden sind. Anders bei der Primoinfektion: Wird ein Patient während der PHI behandelt, rechnet man mit einer wesentlich kürzeren Zeit, vielleicht nur noch 7–10 Jahre. Hocqueloux et al. haben bei fünf von 32 Patienten, welche sehr früh mit der Therapie begonnen haben, bereits nach einer Behandlungsdauer von fünf Jahren bis zwei Jahre nach Behandlungsabbruch kein Virus mehr nachweisen können [16]. Bei diesen fünf Patienten war der Behandlungsstart nach Symptombeginn 2,3 Wochen verglichen mit 5,3 Wochen in der Gruppe der Patienten, deren Virus nach Therapiestopp wieder anstieg. Wenn eine «Heilung» von HIV einmal möglich wäre, so vermutlich am ehesten bei den Patienten, welche ganz früh mit der Therapie begonnen haben.

Man könnte entgegen, dass wir mit diesem Vorgehen Patienten behandeln, welche vielleicht viele Jahre oder Jahrzehnte keine Therapie benötigt hätten. Doch die

Argument zur Frühbehandlung: Der Schaden der HIV-Infektion ist teilweise irreversibel und die HIV-Therapie nebenwirkungsarm

Befürchtung bestätigt sich in epidemiologischen Untersuchungen nicht. Kürzlich haben argentinische Forscher berichtet, dass 34% der Patienten mit einer symptomatischen PHI

bereits nach einem Jahr CD4-Werte unter 350/µl aufweisen und sich somit für eine Therapie qualifizieren [17].

#### **Antiretrovirale Therapie in der chronischen HIV-Situation: wann starten?**

Wie Abbildung 1 zeigt, erfolgt der Therapiestart bei chronischer Infektion in der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie im Median bei einer Helferzellzahl von 200–250/µl, in Einzelfällen auch erst um 100/µl. Patienten mit spät diagnostizierter HIV-Infektion tragen hierzu bei. Bei spätem Start kann die Therapie samt klinischem Ansprechen deutlich erschwert sein [18]. Über die letzten Jahre galt ein Therapiestart zum Zeitpunkt des Abfalls der CD4-Zahl unter 350/µl als gerechtfertigt.

tigt. Aktuell geben einzelne Studien Hinweise, dass auch asymptomatische HIV-Patienten mit einer Helferzellzahl über 350/ $\mu$ l von einer ART profitieren [19, 20], während andere keinen Vorteil fanden [21]. Doch es gibt zusätzliche Faktoren, welche eine Therapie auch bei höheren CD4-Zahlen rechtfertigen (z.B. HCV-Co-Infektion), so dass die Therapiefrage bei höheren CD4-Werten mit dem Spezialisten von Fall zu Fall zu diskutieren ist, bis randomisierte Studien endgültige Richtlinien definieren werden. Durch diese Tendenz zu früherer Therapie wird der Verlust an therapiefreier Zeit bei ART-Start im Rahmen einer Primoinfektion weiter relativiert.

### Zusammenfassung

HIV-Primoinfektionen werden allzu häufig verpasst. Die hier kommentierten Empfehlungen sollen helfen, die Diagnose häufiger zu stellen und möglichst rasch den Spezialisten für eine Frühtherapie beizuziehen. Die in der Primoinfektion massiv gehäufte HIV-Übertragungsrate kann damit gesenkt und wichtige Immunfunktionen erhalten werden.

---

#### Danksagung

Wir danken Herrn Prof. B. Ledergerber und der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie für die freundliche Bereitstellung von Abbildung 1.

---

#### Korrespondenz:

Dr. med. Barbara Bertisch  
 Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene  
 Departement Innere Medizin  
 Kantonsspital  
 CH-9007 St. Gallen  
[barbara.bertisch@kssg.ch](mailto:barbara.bertisch@kssg.ch)

---

#### Empfohlene Literatur

- Flepp M, Cavassini M, Vernazza P, Furrer HJ, für die Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids (FKT). Der HIV-Test auf Initiative des Arztes: Empfehlungen zur Durchführung bei Erwachsenen. BAG-Bulletin. 2010;11/10.
- Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis.* 2010;202 Suppl 2:S270-7.
- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1998;339(1):33-9.
- Sudarshi D, Pao D, Murphy G, Parry J, Dean G, Fisher M. Missed opportunities for diagnosing primary HIV infection. *Sexually Transmitted Infections.* 2008;84(1):14-6.
- Sabin CA, Phillips AN. Should HIV therapy be started at a CD4 cell count above 350 cells/microl in asymptomatic HIV-1-infected patients? *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(2):191-7.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

# HIV-Infektion – Früherkennung verhindert Folgeschäden für Individuum und Gesellschaft /

## Infection par le VIH – le dépistage précoce limite les dommages pour l'individu et la société

### Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Wolbers M, Bucher H, Furrer H, Rickenbach M, Cavassini M, Weber R, et al.; the Swiss HIV Cohort Study. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine*. 2008;9(6):397–405.
- 2 Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996;125(4):257–64.
- 3 Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS*. 2002;16(8):1119–29.
- 4 Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998;339(1):33–9.
- 5 HIV Clinical Resource. UPDATE: Diagnosis and Management of Acute HIV Infection [Internet]. [o. J.];[cited 2010 Aug 24 ] Available from: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/diagnosis-and-management-of-acute-hiv-infection/>
- 6 Weintrob AC, Giner J, Menezes P, Patrick E, Benjamin DK, Lennox J, et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. *Arch Intern Med*. 2003;163(17):2097–100.
- 7 Aceto L, Karrer U, Grube C, Oberholzer R, Hasse B, Presterl E, et al. Die akute HIV-1-Infektion in Zürich: 2002–2004. *Praxis*. 2005;94(32):1199–205.
- 8 Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntemgwa M, Matte C, et al.; Quebec Primary HIV Infection Study Group. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1-infection. *J Infect Dis*. 2007;195(7):951–9.
- 9 Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, Vernazza PL, Leu S, Stewart PW, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis*. 2004;189(10):1785–92.
- 10 Yerly S, Vora S, Rizzardi P, Chave JP, Vernazza PL, Flepp M, et al.; and the Swiss HIV Cohort Study. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS*. 2001;15:2287–92.
- 11 Markus Flepp, Matthias Cavassini, Pietro Vernazza, Hansjakob Furrer, für die Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids (FKT). Der HIV-Test auf Initiative des Arztes: Empfehlungen zur Durchführung bei Erwachsenen. *BAG-Bulletin*. 2010;11/10:(15. März).
- 12 Brenchley JM. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004;200(6):749–59.
- 13 Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12(12):1365–71.
- 14 Said EA, Dupuy FP, Trautmann L, Zhang Y, Shi Y, El-Far M, et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4+ T cell activation during HIV infection. *Nat Med*. 2010;16(4):452–9.
- 15 Sabbaj S, Heath SL, Bansal A, Vohra S, Kilby JM, Zajac AJ, et al. Functionally competent antigen-specific CD127(hi) memory CD8+ T cells are preserved only in HIV-infected individuals receiving early treatment. *J Infect Dis*. 2007;195(1):108–17.
- 16 Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, Lafeuillade A, Cardon B, Viard J, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1-infection. *AIDS*. 2010;24(10):1598–601.
- 17 AIDS 2010 Abstract – Acute retroviral syndrome and high baseline viral load are predictors of rapid HIV progression among untreated patients diagnosed during primary HIV infection in Argentina [Internet]. [o. J.];[cited 2010 Aug 30 ] Available from: <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=197&AID=2265>
- 18 Battegay M, Fehr J, Flückiger U, Elzi L. Antiretroviral therapy of late presenters with advanced HIV disease. *J Antimicrob. Chemother*. 2008;62(1):41–4.
- 19 HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24(1):123–37.
- 20 Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373(9672):1352–63.
- 21 Sabin CA, Phillips AN. Should HIV therapy be started at a CD4 cell count above 350 cells/microl in asymptomatic HIV-1-infected patients? *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(2):191–7.