

Infektiologie

HIV: Neue Resultate haben Relevanz für Praxis und Public Health

Marcel Stoeckle

Universitätsspital Basel

Einleitung

In der Medizingeschichte sind die Fortschritte in der Behandlung der HIV-Infektion über die letzten gut 25 Jahre einmalig. Sowohl in industrialisierten Ländern als auch in Ländern mit tiefem oder mittlerem Einkommen haben sich die Mortalität und Morbidität dank der antiretroviralen Therapien dramatisch verändert, d.h., die Lebensverlängerung ist je nach Zeitpunkt und Art der Therapie fast identisch mit der an die jeweiligen Länder angeglichenen Lebenserwartung. Trotzdem sind wir noch weit davon entfernt, die HIV-Pandemie auch nur annähernd unter Kontrolle zu haben. Weltweit geht UNAIDS für das Jahr 2014 von zwei Millionen Neuinfektionen aus, im selben Jahr wurden in der Schweiz dem *Bundesamt für Gesundheit* (BAG) 519 HIV-Neudiagnosen gemeldet. Diese Zahlen sind zwar etwas besser als jene der Jahre zuvor, aber noch immer erschreckend hoch. Die Therapien sind viel verträglicher und nebenwirkungsarmer geworden; meist ist es eine Kombinationstablette täglich, die oft unabhängig vom Essen und somit auf den Lebensrhythmus des Patienten abgestimmt eingenommen werden kann.

Neuere Studienresultate

Ich möchte hier ein Schlaglicht auf vier Studien werfen, die einen entscheidenden Einfluss auf die präventive und therapeutische Strategie haben.

Studie über die Behandlungskaskade der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie

UNAIDS hat sich mit dem 90-90-90-Programm hohe Ziele gesteckt. Bis zum Jahr 2020 sollen 90% der HIV-Infizierten ihre Diagnose kennen, von diesen 90% unter antiretroviraler Therapie (ART) stehen, die wiederum bei 90% zu einer vollständig supprimierten Viruslast geführt haben soll. Eine Vorgabe, die in der Schweiz gemäss Zahlen der *Schweizerischen HIV-Kohortenstudie* (SHCS) in einer jüngst publizierten Studie praktisch erfüllt ist (Abb. 1) [1]. In manchen Ländern – insbesondere in Osteuropa und Zentralasien – weiss jedoch nicht einmal die Hälfte der HIV-Infizierten um ihre Infektion. Dies ist relevant, denn die Nicht-Diagnose verhin-

dert, dass Patienten eine besondere Verantwortung übernehmen, um ihre Partner zu schützen.

Zwei Studien zum Übertragungsrisiko unter optimaler antiretroviraler Therapie

Die HPTN-052-Studie [2] konnte bei sero-diskordanten Paaren zeigen, dass bei Start einer antiretroviralen Therapie für den HIV-positiven Partner umgehend nach der Diagnosestellung das Risiko für eine HIV-Übertragung auf den HIV-negativen Partner um 96% gesenkt werden konnte. Dies im Vergleich zur Gruppe, bei der mit dem Start einer Therapie zugewartet wurde, bis die CD4-Zellzahl beim positiven Partner auf unter 250 Zellen/ μ l sank. Für die Umsetzung in den Alltag vieler unserer Patienten war relevant, dass die Paare in der Studie intensiv in Safer-Sex-Methoden, insbesondere im lückenlosen Kondomgebrauch, geschult wurden. Es fehlte aber der Nachweis, dass bei supprimierter Viruslast auf den Gebrauch eines Kondoms ohne nennenswert erhohotes Übertragungsrisiko verzichtet werden kann, wie dies das oft zitierte *Swiss Statement* schon 2008 postulierte [3].

Diese Lücke konnte durch die Partnerstudie geschlossen werden. Sie konnte bei über 44 000 ungeschützten Sexualkontakten (*condomless sex*) in sero-diskordanten Paaren keine einzige Übertragung nachweisen, sofern die Viruslast beim therapierten HIV-positiven Partner vollständig, in diesem Fall unter 200 Kopien/ml für über sechs Monate, anhaltend supprimiert war [4]. Das obere Konfidenzintervall lag jedoch für die höchste Risikogruppe – bei rezeptivem analem Sex – wegen der kleineren Datenmenge bei ca. 10% für eine Übertragung pro zehn Jahre. Obwohl diese Unsicherheit bei null nachgewiesenen Übertragungen eine theoretische Grösse ist, wird zurzeit aufgrund des breiten Konfidenzintervalls für analen Sex die Partner-2-Studie durchgeführt, die das Übertragungsrisiko ausschliesslich bei Männern, die Sex mit Männern haben, untersucht. Die Resultate der Partner-Studie bestätigen somit sowohl das *Swiss Statement* als auch das Konzept *treatment as prevention*, d.h., Patienten mit supprimierter Viruslast sind nicht länger infektiös, in sehr eindrücklicher Weise.



Marcel Stoeckle

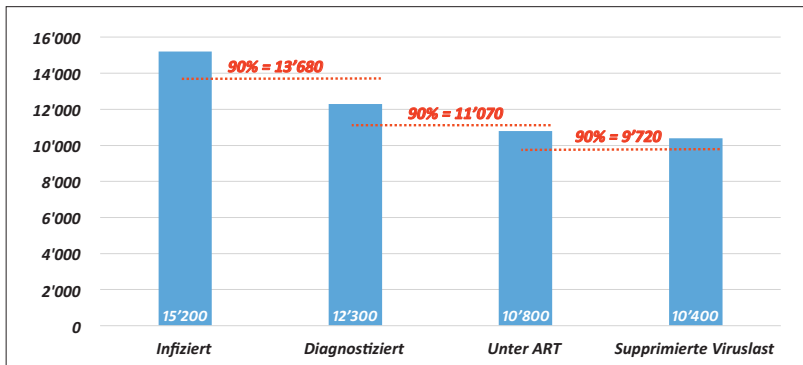


Abbildung 1: HIV-Behandlungskaskade in der Schweiz, angepasst gemäss [1].

Die START-Studie: der frühe antiretrovirale Therapiebeginn

Als vierte wichtige Studie im Vorfeld der neuesten WHO-Guidelines ist die START-(*strategic timing of antiretroviral treatment*)-Studie zu betrachten [5]. Bei dieser Studie wurden 4685 therapienaive, asymptomatische HIV-Patienten mit über 500 CD4-Zellen/ μ l auf allen Kontinenten im Durchschnitt für drei Jahre nachverfolgt. Nach der Randomisierung starteten 2326 Patienten sofort mit einer antiretroviralen Therapie (*immediate treatment*, IT), 2359 Patienten warteten zu, bis die CD4-Zellzahl auf unter 350 Zellen/ μ l sank, eine AIDS-definierende Erkrankung oder ein anderer Grund, mit einer Therapie zu starten (z.B. Schwangerschaft), eintrat (*deferred treatment*, DT). Die Gruppen wurden auf den kombinierten primären Endpunkt «Aufreten von schweren AIDS-bezogenen Erkrankungen oder Tod durch AIDS» bzw. «Aufreten von schweren nicht-AIDS-bezogenen Erkrankungen oder nicht durch AIDS verursachten Tod» untersucht. Zusätzlich wurden auch schwere Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie erfasst. Im Mai 2015 hat das *Data and Safety Monitoring Board* die Studie vorzeitig gestoppt, da die primäre Fragestellung beantwortet war. Zu jenem Zeitpunkt erreichten 0,60 Personen pro 100 Personenjahre aus der IT-Gruppe den primären Endpunkt und 1,38 Personen pro 100 Personenjahre aus der DT-Gruppe. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 57% für die IT-Gruppe ($p < 0,001$). Der Vorteil einer frühen Therapie zeigte sich sowohl für AIDS-bedingtes Erreichen eines primären Endpunktes (0,20 vs. 0,72 pro 100 Patientenjahre; Risikoreduktion von 72%; $p < 0,001$) als auch für nicht-AIDS-bedingtes Erreichen des primären Endpunktes (0,42 vs. 0,67 pro 100 Patientenjahre; Risikoreduktion 39%; $p = 0,04$). In den industrialisierten Ländern kam der Vorteil v.a. durch die Reduktion an malignen Lymphomen (in der Gesamtstudie 0,04 vs. 0,14 pro 100 Personenjahre; Risikoreduktion 70%; $p = 0,07$) zustande. In Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen lag der Vorteil einer frühen Therapie insbesondere in der

Verhinderung von Tuberkuloseerkrankungen (in der Gesamtstudie 0,09 vs. 0,28 pro 100 Patientenjahre; Risikoreduktion 71%; $p = 0,008$). In der Frühtherapiegruppe traten weder vermehrt Grad-4-Toxizitäten noch ungeplante Hospitalisationen (weder AIDS-bezogene noch nicht-AIDS-bezogene) auf.

Die *prozentualen* Risikoreduktionen sind eindrücklich. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass durch die frühe Therapie eine *absolute* Reduktion des kombinierten primären Endpunktes um 54 Episoden (42 vs. 96), der AIDS-bezogenen primären Endpunkte um 36 (14 vs. 50), der nicht-AIDS-bezogenen primären Endpunkte um 18 (29 vs. 47), der malignen Lymphome um 7 (3 vs. 10) und der Tuberkulosefälle um 14 (6 vs. 20) erreicht wurde.

Relevanz für die Praxis und für Public Health

Neue Guidelines

Die beschriebenen Studien dokumentieren ein reduziertes Übertragungsrisiko bei vollständig supprimierter Viruslast und einen positiven Effekt einer antiretroviralen Therapie auch bei Start bei über 500 CD4-Zellen/ μ l, sogar bei asymptomatischen HIV-infizierten Personen. Dies veranlasste die WHO am 30. September 2015, eine vorzeitige Teilrevision der Guidelines, wann mit einer ART gestartet werden soll, zu veröffentlichen:

“[...] antiretroviral therapy (ART) should be initiated in every-one living with HIV at any CD4 cell count [...]”
(<http://www.who.int/hiv>)

Die aktualisierten Guidelines der *European AIDS Clinical Society* (EACS), auf denen die HIV-Betreuung in der Schweiz mehrheitlich aufbaut, wurden anlässlich des diesjährigen EACS-Kongresses Ende Oktober 2015 in Barcelona im gleichen Sinne revidiert, d.h., die antiretrovirale Therapie wird bei jedwelcher CD4-Zellzahl empfohlen (<http://www.eacsociety.org>).

Konsequenzen für die Schweiz und weltweit

Die WHO geht davon aus, dass durch die Umsetzung der neuen Empfehlungen weltweit 21 Millionen Todesfälle und 28 Millionen Neuinfektionen bis ins Jahr 2030 verhindert werden können. Dies bedeutet eine Steigerung der zu therapierenden Patienten um 22 Millionen. Bis anhin sind 14,9 Millionen der geschätzten 36,9 Millionen HIV-Infizierten therapiert. Die WHO und UNAIDS haben in der Vergangenheit bewiesen, dass initial häufig als zu ambitiös erachtete Ziele wie «3 by 5» (3 Millionen Patienten unter antiretroviraler Therapie bis 2005) oder «15 by 15» (15 Millionen Patienten unter Therapie bis 2015) erreicht werden konnten, wenn teilweise auch nicht ganz termingerecht. In diesem Sinne ist das neue hohe Ziel der WHO-Guidelines zu begrüßen.

Bei einer CD4-unabhängigen Therapieindikation werden die Kosten für CD4-Zellzahlmessungen in Ländern mit limitierten Ressourcen wegfallen. Es ist aber unbedingt darauf zu achten, dass durch die Expansion der HIV-Therapieprogramme die Versorgung der aktuell bereits unter Therapie stehenden Patienten und die Qualität ihrer Betreuung auf keinen Fall gefährdet werden. Dass diese Gefahr besteht, konnte bei vorgängigen Therapieerweiterungen bereits gesehen werden. Die Adhärenz asymptomatischer HIV-infizierter Menschen zu einer lebenslangen Therapie, selbst wenn sie gratis abgegeben wird, ist nicht einfach aufrechtzuerhalten. Eine weitere Ausweitung der HIV-Therapieprogramme bringt die häufig schon überstrapazierten Infrastrukturen und «Human Resources» in den ärmeren Ländern noch weiter unter Druck. Das Ziel einer HIV-Therapie für alle HIV-Infizierten weltweit ist zu begrüßen, darf aber auf keinen Fall zu Lasten schon therapierter Patienten oder ländlicher Gebiete erfolgen. Das hohe Ziel wird ohne zusätzliches finanzielles Engagement in Transport- und Gesundheitsinfrastruktur nicht erreichbar sein. Mit der alleinigen Bereitstellung von Medikamenten ist das Ziel der Therapie für alle HIV-Infizierten nicht zu erreichen.

Für die Schweiz ergeben sich, wie aus der Behandlungskaskade (Abb. 1) ersichtlich ist, im Wesentlichen keine Konsequenzen für den Therapiestart, da aktuell bereits knapp 90% der HIV-diagnostizierten Personen therapiert werden. Dennoch muss im Licht der START-Studie mit noch therapienaiven Patienten ein intensiver Dialog über einen Therapiestart geführt werden. Verbesserungen in der Schweiz können wir v.a. dadurch erreichen, dass HIV-Tests viel häufiger durchgeführt werden: Immer dann, wenn an eine mögliche HIV-Infektion gedacht wird, insbesondere bei Indikatorkrankheiten oder Symptomen. Dazu bedarf es in einem medizinischen Setting keiner langen Pre-test-Beratung. Es bewährt sich eine sachliche, respektvolle kurze Information, dass in einer gegebenen Situation unter anderem ein HIV-Test durchgeführt wird. Dem Patienten soll Gelegenheit gegeben werden, Fragen zu stellen und einen Test abzulehnen. Erfahrungsgemäss geschieht Letzteres jedoch fast nie.

Nur wenn wir die Diagnose stellen, können wir die Patienten behandeln und somit weitere Infektionen verhindern.

Zusammenfassung

- Das Risiko der sexuellen HIV-Übertragung ist bei supprimierter Viruslast extrem klein. Die Sicherheit wird mit längerer Beobachtungszeit vergrößert werden.
- Auch asymptomatische HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl von über 500 Zellen/ μ l sollen früh therapiert werden. Die WHO und die Europäische AIDS-Gesellschaft empfehlen in den neuesten Guidelines den Start einer antiretroviralen Therapie für alle HIV-positiven Personen, unabhängig von der CD4-Zellzahl.
- Die Ausweitung der HIV-Therapien auf Patienten mit hohen CD4-Zellzahlen muss in einer Art erfolgen, dass die Versorgungskontinuität für bereits therapierte Patienten nicht gefährdet wird.
- Die Ausweitung der ART-Programme muss mit den entsprechenden (auch finanziellen) Ausweitungen der Infrastruktur- und Human-Resources-Unterstützung einhergehen.
- Die wichtigste Verbesserung der HIV-Behandlungskaskade in der Schweiz liegt in vermehrt durchgeführten HIV-Tests und damit einer früheren Diagnosestellung von HIV-Infektionen.

Danksagung

Der Autor dankt Prof. Manuel Battegay, Basel, für die kritische Durchsicht und wertvollen Anmerkungen.

Disclosure statement

Finanzielle Abgeltungen für Fortbildungen, Advisory Boards und Travel Grants von folgenden Firmen: AbbVie, Gilead, Janssen, BMS, MSD, ViiV.

Literatur

- 1 Kohler P, Schmidt AJ, Cavassini M, Furrer H, Calmy A, Battegay M, et al. The HIV care cascade in Switzerland: reaching the UNAIDS/WHO targets for patients diagnosed with HIV. *AIDS*. 2015;29:2509–15.
- 2 Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505.
- 3 Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2008;8(5):165–9.
- 4 Rodger A, Bruun T, Cambiano V, Lundgren J, et al. HIV Transmission Risk Through Condomless Sex if HIV+ Partner on suppressive ART: PARTNER Study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, CROI 2014, Abstract 153LB.
- 5 Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795–807.

Korrespondenz:
Dr. med. Marcel Stoeckle
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
marcel.stoeckle[at]usb.ch

Literatur / Références

- 1 Kohler P, Schmidt AJ, Cavassini M, Furrer H, Calmy A, Battegay M, et al. The HIV care cascade in Switzerland: reaching the UNAIDS/WHO targets for patients diagnosed with HIV. *AIDS*. 2015;29:2509–15.
- 2 Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505.
- 3 Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2008;8(5):165–9.
- 4 Rodger A, Bruun T, Cambiano V, Lundgren J, et al. HIV Transmission Risk Through Condomless Sex if HIV+ Partner on suppressive ART: PARTNER Study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, CROI 2014, Abstract 153LB.
- 5 Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795–807.