

Empfehlungen der Fachkommission Klinik und Therapie (FKT) zum Beginn der antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Erwachsenen

1. EINLEITUNG

Die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) 1995, bestehend aus drei Medikamenten aus mindestens zwei verschiedenen Wirkstoffklassen, führte zu einer beispiellosen Verbesserung der Prognose von Menschen mit einer *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) Infektion [1–4]. In den letzten Jahren wurden dank wirksameren, besser verträglichen und einfacher einzunehmenden Medikamenten nochmals grosse Fortschritte in der Behandlung der HIV-Infektion erzielt.

Die Indikationsstellung zum Therapiebeginn folgt internationalen Richtlinien [5–7] sowie einer individuellen Risikoabschätzung und muss sorgfältig mit dem Patienten geplant werden. Nach heutigem Wissensstand muss eine ART lebenslang eingenommen werden. Zum erfolgreichen Start einer ART gehört deshalb die Motivation und Bereitschaft des Patienten, die Therapie in seinen Alltag zu integrieren und die Medikamente langfristig, regelmässig und ohne Unterbrüche einzunehmen.

Ziel dieser Empfehlungen ist es, Kliniker aufgrund der bestehenden Datenlage und internationalen Richtlinien bei der Einschätzung des Therapiebedarfs und der Therapiebereitschaft zu unterstützen. Es ist empfehlenswert, spezialisierte Zentren in die Therapieentscheidung und Medikamentenauswahl zu involvieren, weil hier diesbezüglich die meiste Erfahrung vorliegt.

2. ZIEL DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE

Die Eliminierung von HIV aus dem betroffenen Organismus mit antiretroviralen Medikamenten ist nicht möglich. Ziel der antiretroviralen Therapie ist es, die Viruslast im Plasma dauerhaft auf nicht mehr nachweisbare Werte (HIV-RNA <50 Kopien/ml) zu supprimieren. Damit kann in den allermeisten Fällen eine Rekonstitution der zellulären Immunantwort (Anstieg der CD4-Zellzahl) und somit eine Reduktion der Morbidität

und Mortalität erreicht werden. Durch eine maximale und dauerhafte Virussuppression wird das Risiko einer HIV-Übertragung deutlich reduziert, wie es u.a. bei der vertikalen Transmission (Mutter-Kind) gezeigt werden konnte, und die Gefahr einer Resistenzentwicklung gegenüber den eingesetzten antiretroviralen Medikamenten und des daraus resultierenden Therapieversagens wird minimiert.

3. WANN SOLL EINE ANTIRETROVIRALE THERAPIE BEGONNEN WERDEN?

Die Motivation des Patienten zur Therapie ist eine Grundvoraussetzung für den Behandlungserfolg und ein Prozess, der Zeit in Anspruch nehmen kann. Sie muss deshalb frühzeitig abgeklärt und eventuelle Stützmassnahmen und Entscheidungshilfen müssen mit dem Patienten besprochen werden.

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer ART ist von mehreren Faktoren abhängig und wird anhand von vorgegebenen Kriterien und einer individuellen Risikoabschätzung bestimmt.

3.1 Entscheidungskriterien

Zwei von den US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) vorgeschlagene Parameter bilden nach internationalem Standard die Kriterien für die Therapieindikation: Zum einen sind es die klinischen Kategorien A–C (siehe Tab. 1) und zum anderen die CD4-Zellzahl (sog. Laborkriterien, siehe Tab. 2) [8].

Für den Alltagsgebrauch in der klinischen Praxis empfiehlt sich die Übersichtstabelle Nr. 3, in der die Therapieindikation in Abhängigkeit der Parameter Klinik und CD4-Zellzahl dargestellt wird.

3.2 Start einer antiretroviralen Therapie empfohlen

3.2.1 Symptomatische Patienten (CDC-Klassifikation B, C)

Alle Patienten mit einer symptomatischen HIV-Infektion (CDC-Kategorien B oder C; Tab.1) benötigen un-

abhängig von CD4-Zellzahl und Viruslast dringend eine ART.

3.2.2 Asymptomatische Patienten mit CD4-Zellzahl <350/μl

Die individuelle Indikationsstellung bei asymptomatischen Patienten orientiert sich vorrangig an der absoluten CD4-Zellzahl unter Berücksichtigung von weiteren Faktoren.

Eine CD4-Zellzahl <200/μl entspricht einer weit fortgeschrittenen Immunschwäche und stellt somit eine absolute Therapieindikation dar. Da das Risiko für eine opportunistische Infektion unter dieser Schwelle rasch zunimmt, sollte eine ART ohne Verzug eingeleitet werden.

Ergebnisse von randomisierten Studien [9–10] und grossen internationalen Kohortenstudien [1–2] unterstützen den Therapiebeginn bei allen Patienten mit einer CD4-Zellzahl um 350/μl und tiefer, da bei diesen Patienten eine verbesserte Prognose mit fast normaler Lebenserwartung unter ART gezeigt werden konnte. Bei einem Zuwarten mit dem Therapiestart bei fortgeschrittener Immunschwäche besteht ein zunehmend höheres Risiko für opportunistische Infektionen, sowie nicht HIV assoziierte Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Krankheiten und gewisse Tumoren [11–14].

3.3 Start einer antiretroviralen Therapie zu erwägen

3.3.1 CD4-Zellzahl zwischen 350–500/μl

Die Therapieindikation bei Patienten mit einer relativ guten Immunlage (CD4-Zellzahl zwischen 350 und 500/μl) ist nicht streng evidenzbasiert und deshalb Gegenstand der Forschung. Sie wird von aktuellen Guidelines aber mehrheitlich befürwortet [5–7]. Zu den Argumenten, die für einen Therapiebeginn sprechen, gehören das erhöhte Risiko für nicht-HIV assoziierte Morbidität (u.a. kardiovaskuläre Krankheiten, Leber- und Nierenerkrankungen sowie gewisse Tumoren) bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl >350/μl, wenn diese die ART unterbrechen [10–12], das erhöhte Risiko für opportunistische Erkrankungen/Tod, wie

Tabelle 1

Die klinischen Kategorien A bis C

Kategorie A

- akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- asymptomatische HIV-Infektion
- persistierende generalisierte Lymphadenopathie

Kategorie B

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Aids-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen

- HIV-Nephropathie
- Periphere Neuropathie
- Idiopathische Thrombozytopenische Purpura
- Hodgkin-Lymphom
- Analkarzinom
- Bazilläre Angiomatose
- Oropharyngeale Candida-Infektion
- Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als ein Monat) oder nur schlecht therapierbar sind
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Listeriose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 °C oder länger als vier Wochen bestehende Diarrhöe

Kategorie C (Aids-definierende Erkrankungen)

- Tuberkulose
- Soor-Oesophagitis
- *Pneumocystis jirovecii* (früher *carinii*) Pneumonie
- Rezidivierende bakterielle Pneumonien
- Persistierende *Herpes-simplex*-Läsionen
- Kaposi-Sarkom
- Zervixkarzinom
- Chronische Diarrhoe verursacht durch Kryptosporidien oder *Isospora belli*
- HIV-Enzephalopathie
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- ZNS-Toxoplasmose
- Primäres ZNS-Lymphom
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Kryptokokken-Meningitis
- Cytomegalovirus-Retinitis, -Oesophagitis, -Colitis
- Disseminierte Infektionen mit atypischen Mykobakterien
- Extrapulmonale Histoplasmose oder Kokzidioidomykose
- HIV-Wasting-Syndrom

Tabelle 2

Laborkategorien

• CD4-Zellzahl	< 200/µl
• CD4-Zellzahl	201–350/µl
• CD4-Zellzahl	351–500/µl
• CD4-Zellzahl	> 500/µl

es in grossen Kohortenstudien nachgewiesen worden war [3; 13–15], die Verfügbarkeit von neuen Medikamenten mit verbesserter Verträglichkeit und einfachen Einnahmemodalitäten wie z. B. einmal täglicher Gabe [16] sowie die Abnahme des Transmissionsrisikos unter ART. Probleme bei einem früheren Therapiebeginn sind die längere ART-Exposition, deren potenzielle und

möglicherweise zum Teil noch unbekannt Langzeittoxizität, das Risiko für Non-Adhärenz und damit die Grundlage für eine Resistenzentwicklung sowie die erheblichen Therapiekosten.

Bei Risikofaktoren einer schnellen Krankheitsprogression wie rasch sinkenden CD4-Zellzahlen (>100/µl pro Jahr), sehr hoher Viruslast (HIV-RNA >100 000 Kopien/ml) oder höherem Alter (>50 Jahre) sowie einer Koinfektion mit Hepatitis B und/oder Hepatitis C, ist eine Therapie im Allgemeinen ratsam. Bei hohem kardiovaskulärem Risiko (z. B. Framingham Score >20%) sollte ein früherer Therapiebeginn in Erwägung gezogen werden wegen des

empirisch nachgewiesenen erhöhten kardiovaskulären Risikos durch Therapiepausen und der Assoziation der HIV-Infektion mit Atherosklerose.

Insbesondere bei Patienten mit guter Immunlage sollten Komorbiditäten, welche die Adhärenz zu ART negativ beeinflussen könnten (z. B. Depression und Suchtkrankheiten), vor einem Therapiebeginn abgeklärt und behandelt werden.

3.3.2 CD4-Zellzahl >500/µl

Für asymptomatische Patienten mit einer stabilen CD4-Zellzahl >500/µl gibt es bislang keine Evidenz, eine ART generell zu empfehlen, aber jeder Fall sollte individuell evaluiert werden.

Eine grosse amerikanische Kohorte [17] zeigte auch eine geringere Mortalität bei Therapiebeginn bei einer CD4-Zellzahl >500/µl. Diese Ergebnisse werden jedoch durch eine Analyse der ART-CC-Kohortenkollaboration [15] nicht unterstützt, welche einen klinischen Nutzen nur bei einem Therapiebeginn bei einer CD4-Zellzahl <350/µl zeigen konnte. Ergebnisse einer internationalen randomisierten Studie (START-Insight) werden wahrscheinlich erst in einigen Jahren zur Verfügung stehen und diese Fragestellung beantworten. Eine Therapie ist vertretbar bei zusätzlichen Faktoren, die mit einer höheren Progressionsrate assoziiert sind, z. B. einer rasch sinkenden CD4-Zellzahl (>100/µl pro Jahr), sehr hoher Viruslast (HIV-RNA >100 000 Kopien/ml) oder höherem Alter (>50 Jahre) sowie einer Koinfektion mit Hepatitis B und/oder Hepatitis C.

4. SPEZIELLE SITUATIONEN

4.1 Schwangerschaft

Alle HIV-infizierten schwangeren Frauen müssen während der Schwangerschaft unabhängig von der CD4-Zellzahl mit einer antiretroviralen Therapie zur Prävention der vertikalen Transmission (Mutter-Kind) behandelt werden. Das Ziel ist eine vollständige Virussuppression (HIV-RNA <50 Kopien/ml) in der 36. Schwangerschaftswoche, spätestens zum Zeitpunkt der Entbindung [18–19]. Bei vollständiger Virussuppression ist keine zusätzliche Therapie unter der Geburt notwen-

Tabelle 3

Empfehlungen für den Beginn der antiretroviralen Therapie in der HIV-Infektion bei Erwachsenen

Klinik	CD4-Zellzahl (n/µl)	Therapieindikation	Evidenz
Symptomatisch			
CDC-Stadium B und C	Alle Werte	ART indiziert	RCT
Asymptomatisch	CD4 <200	ART dringend indiziert	RCT
	CD4 201–350	ART indiziert	RCT
	CD4 351–500	ART zu erwägen (siehe Text)	NRCT
		ART indiziert, falls Zusatzfaktor vorhanden: – HCV-Koinfektion – HBV Koinfektion – HIV-RNA >10 ⁵ Kopien/ml und/oder CD4-Abfall >100 Zellen/Jahr – Alter >50 Jahre – Hohes kardiovaskuläres Risiko	
	CD4 >500	ART nicht generell empfohlen (siehe Text)	EO
Schwangerschaft	Alle Werte	ART indiziert (Prävention der vertikalen Transmission)	RCT
Primoinfektion	CD4 <200 Aids-definierende Erkrankung	ART indiziert	EO
	CD4 >350	Individuelle Evaluation	EO

Legende: RCT = Daten aus randomisiert kontrollierten Studien; NRCT = Daten aus qualitativ hochstehenden nicht-randomisierten Studien oder Kohortenstudien mit klinischen Langzeitdaten. EO = Expertenmeinung

dig. Bei unvollständiger Virussuppression muss eine individuelle Therapieempfehlung durch ein Expertengremium erarbeitet werden. Unabhängig vom Geburtsmodus soll jedes Neugeborene eine Postexposition prophylaxe erhalten.

4.2 HIV-Primoinfektion

Bisher ist empirisch noch nicht nachgewiesen, dass ein Therapiebeginn während der akuten HIV-Infektion (Primoinfektion) generell zu einem langfristigen virologischen, immunologischen oder klinischen Vorteil führt. Deshalb muss jeder Fall individuell evaluiert werden.

Bei einem Abfall der CD4-Zellzahl unter 200/µl, einer HIV-Enzephalitis und/oder dem Auftreten einer Aids-definierenden Erkrankung ist eine Therapie dringend indiziert.

Im Falle einer Primoinfektion soll die Behandlung im Rahmen von Studien in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Speziell wichtig bei der Primoinfektion ist die Beratung bezüglich des besonders hohen HIV-Transmissionsrisikos.

Autoren

Luigia Elzi, Markus Flepp, für die Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids (FKT)

Mitglieder der FKT

PD Dr. Enos Bernasconi, Lugano
Dr. med. Matthias Cavassini, Lausanne
Dr. med. Luigia Elzi, Basel
Dr. med. Markus Flepp, Zürich (Vorsitz)
Prof. Hansjakob Furrer, Bern
Prof. Bernard Hirschel, Genf
Dr. med. Josef Jost, Zürich
Prof. Christoph Rudin, Basel
Prof. Pietro Vernazza, St. Gallen
Prof. Rainer Weber, Zürich
Dr. med. Anne Witschi, Basel

Bundesamt für Gesundheit
Direktion Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
031 323 87 06

Referenzen

1. Egger M., et al., Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*; 360: 119–29 (2002).
2. Palella F.J., Knoll M., Chmiel J.S., et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-1-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*; 138: 620–6 (2003).
3. May M., Sterne J.A., Sabin C., et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART:

- collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*; 21: 1185–97 (2007).
4. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*; 372: 293–9 (2008).
 5. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, January 2011. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL>
 6. European AIDS Clinical Society (EACS). Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Guidelines Version 5-3, January 2011. <http://www.europeanclinicalsociety.org/guidelines.asp>
 7. Thompson M.A., Aberg J.A., Cahn P. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*, 304: 321–33 (2010).
 8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 41(RR-17) (1992).
 9. Severe P., Juste M.A., Ambrose A. et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *New Engl J Med*; 363: 257–65 (2010).
 10. Emery S., Neuhaus J.A., Phillips A.N. et al. Major clinical outcomes in anti-

- retroviral (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*; 197: 1133–44 (2008).
11. El-Sadr W.M., Lundgren J.D., Neaton J.D., et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. The SMART study. *New Engl J Med*; 355: 2283–96 (2006).
 12. Silverberg M., Neuhaus J., Bower M., et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*; 21: 1957–63 (2007).
 13. Kaufmann G.R., Elzi L., Weber R., et al. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *AIDS*; 25: 441–51 (2011).
 14. Mocroft A., Reiss P., Gasiorowski J. et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *JAIDS*; 55: 262–70 (2010).
 15. Sterne J.A., May M., Costagliola D., et al. Timing of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*; 373: 1352–63 (2009).
 16. Elzi L., Marzolini C., Furrer H.J., et al. Treatment modification in HIV-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med*; 20: 217–30 (2010).
 17. Kitahata M.M., Gange S.J., Abraham A.G., et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *New Engl J Med*; 360: 1815–26 (2009).
 18. Fachkommission Klinik und Therapie HIV/AIDS des Bundesamtes für Gesundheit. Schwangerschaft und HIV: Empfehlungen der FKT zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission. *Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit*; 53: 1008–11 (2004).
 19. Fachkommission Klinik und Therapie HIV/AIDS des Bundesamtes für Gesundheit. HIV, Schwangerschaft und Geburt. Ein Update der Empfehlungen zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission. *Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit*; 5: 69–75 (2009).