



HIV und AIDS

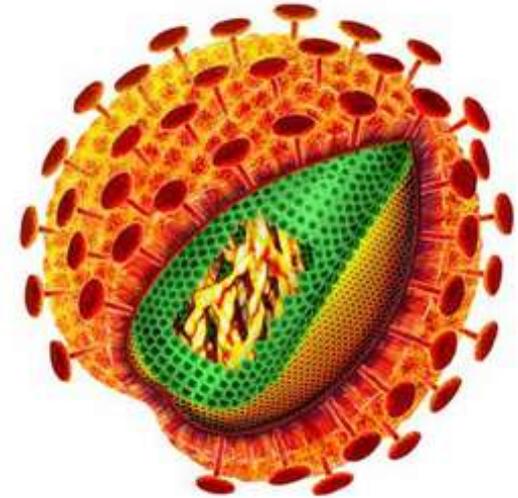
Jochen Schneider

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Humanes Immundefizienz Virus (HIV)

Inhaltsübersicht

1. Epidemiologie
2. Klinik und Klassifikation
3. Diagnostik
4. Therapie
5. Nicht-Infektiöse Komorbidität
6. HIV-Postexpositionsprophylaxe





1. Fallbericht

Anamnese: Dyspnoe&Leistungsknick

- **40jähriger männlicher Patient**, progrediente **Dyspnoe** und **Leistungsschwäche** seit Wochen. In letzter Zeit beginnender **Gewichtsverlust** von 1 kg in den vergangenen 4 Wochen. Kein Fieber, kein Nachtschweiss, kein Schüttelfrost.
- **Keine** bekannten relevanten **Vorerkrankungen**, **keine Dauermedikation**. Keine bekannten **Allergien**, kein **Auslandsaufenthalt**.
- Pat. ist seit **10 Jahren verheiratet**, stabile **Partnerschaft**. Ein Kind, auf Nachfrage nicht aus der gemeinsamen Ehe. Herr F. ist als **Schreiner** beschäftigt, arbeitet seit über **15 Jahren** im **gleichen Beruf** und ist beruflich vermehrt **Staubexposition** ausgesetzt.



Und jetzt? Was tun?



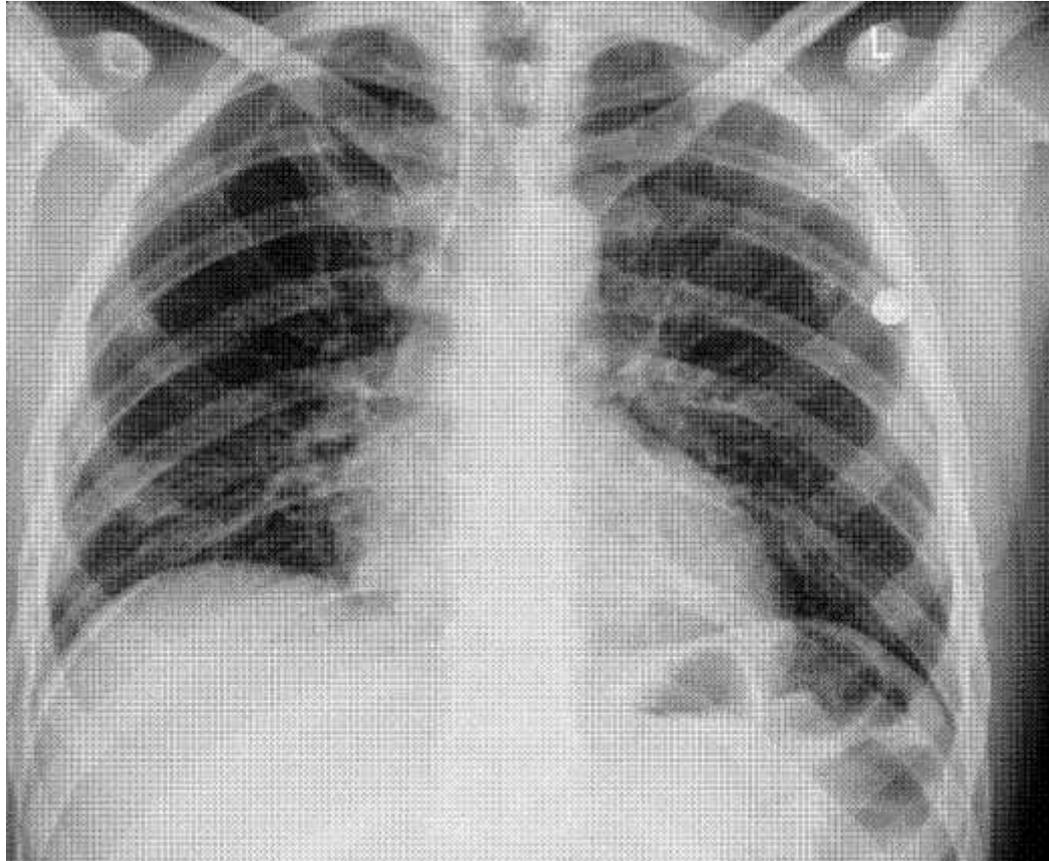
1. Fallbericht

Anamnese II: alles nur Infekt?

- **Hausarzt:**
 - **Körperliche Untersuchung opB**
 - **CRP (1,2 mg/dl), Leukozyten (9,26 G/l).**
 - **-> V.a. grippaler Infekt, symptomatische Therapie**
- Im Verlauf 6kg Gewichtsverlust und prog. Dyspnoe
-> Pulmologie:
 - **Lungenfunktionsdiagnostik** keine Obstruktion oder Restriktion.
CRP (0,7 mg/dl) Leukozyten (9,26 G/l), Transaminasen (GPT 61 U/l),
gGT 117 U/l), LDH (290 U/l), ACE (Serum) (82 U/l).
IgE (<10 kU/l).
- Zur weiteren Diagnostik erfolgte im Oktober eine **CT Thorax** und nachfolgende diagnostische **Bronchioalveoläre Lavage (BAL).**

1. Fallbericht

Röntgen Thorax p.a.



1. Fallbericht

CT Thorax





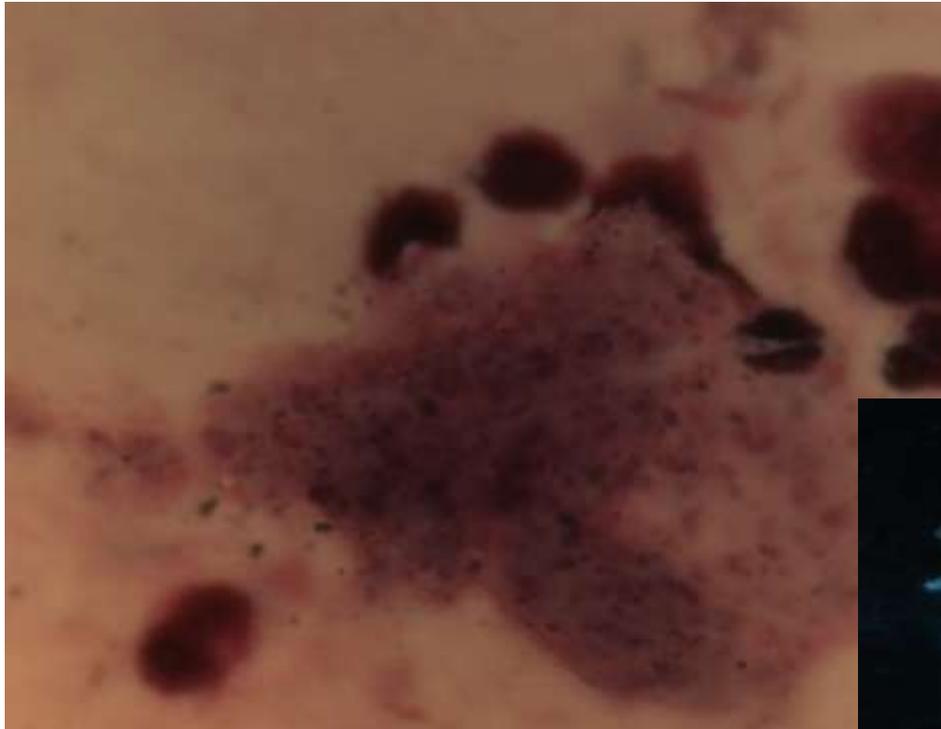
1. Fallbericht

BAL Diagnostik

- Durchgeführte **BAL**:
 - Zellzahl BAL 100 x10E6/, 4% Lymphozyten (n 4-10), Makrophagen 50% (n >90%), Neutrophile 46% (n < 5%).
- Nach BAL: **Respiratorische Partialinsuffizienz** mit **stationärer Aufnahme**, keine Intubationspflichtigkeit
Im **Urin-Stix blande**, aber **LDH (Serum) 257 U/l**
- **PCR für atypischer Pneumonie-Erreger** (Chlamydia spc, Mykoplasma spc. **beauftragt**. Routinekulturen angelegt.
- **Mikroskopisch...**

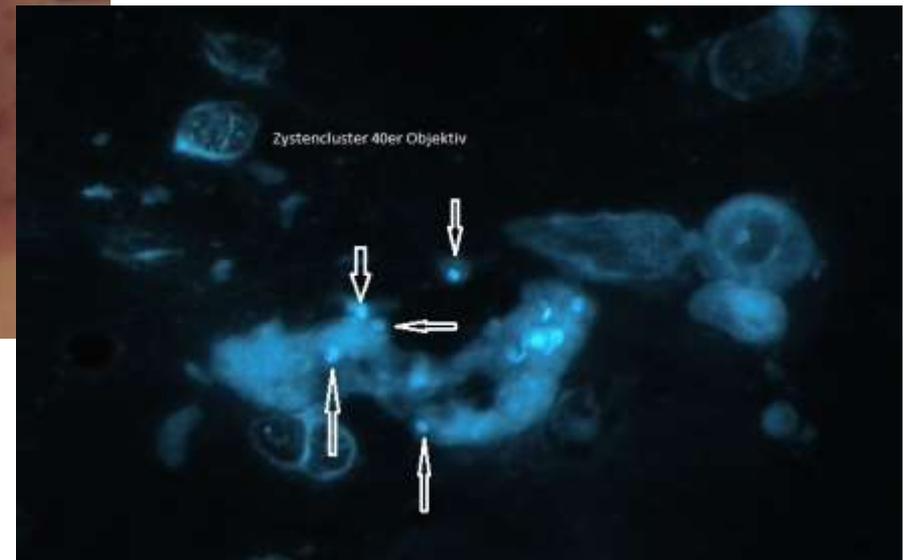
1. Fallbericht

Mikroskopie (GIEMSA und IF) BAL



Welcher Erreger ist dargestellt:

- A Pneumokokken
- B Staphylokokken
- C Mykobakterium tuberculosis
- D Pneumozystis jiroveci ←
- E Cryptococcus neoformans



1. Fallbericht

ED und Therapie der Pneumozytis jiroveci-
Pneumonie (PCP)

- **Therapie mit Cotrim forte** (Sulfamethoxazol und Trimethoprim) **100+20 mg/kgKG** in **4 Einzeldosen/24h** über 21 Tage.
- **Adj. Steroidbegleittherapie** mit 1 mg/kgKG in 2 ED über die ersten 5 Tage, dann weitere 5 Tage 0,5 mg/kgKG in 2 ED





1. Fallbericht

Weitere Diagnostik

- Nach ausführlichem Gespräch mit dem Patienten anamnestisch **kein HIV-Expositionsrisiko** in den vergangenen 10 Jahren.
- **Positiver HIV-Suchtest (ELISA), positiver WesternBlot**
 - **HI-Viruslast (PCR) 10.000 Geq/ml**
 - **CD4-Nadir 20 / μ l, 5%, CD4/CD8-Ratio 0,1, B-Zellen 70 / μ l**
 - **Serologisch Toxoplasmose neg., ELISPOT neg.**
 - **Z.n. CMV- und EBV-Infektion, HBV, HCV neg., TPPA < 1:80**
 - **Kein Anhalt für CMV-Retinitis.**
- Fortsetzung der **Sulfomethaxol/Trimetoprim über 21 Tage.**

1. Fallbericht

Diagnostik und Therapie Soorösophagitis

- Im Verlauf **Schluckstörung** und **enoral weißliche nicht abstreifbare Beläge**.
- **Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD):**
 - Makroskopisch im Ösophagus multiple, abstreifbare weißliche Beläge.
- Diagnose: **Soor-Ösophagitis (Candida albicans):**
 - **14 Tage Fluconazol** p.o.
und **Amphotericin B** Tbl.
 - -> Vollständige Besserung
- In der Biopsie **kein Anhalt** für eine **CMV-Infektion** des Ösophagus.





1. Fallbericht

Zusammenfassung Fallbericht

- **Therapie PCP:**
 - **21 Tage Cotrim forte** (SMX/TMP 100+20 mg/kgKG) in 3.4 ED i.v.
 - Tag 1-5 1 mg **Prednisolon**/kgKG in 2 ED, Tag 6-10 0,5 mg Prednisolon/kgKG in 2 ED.
- **Therapie Soorösophagitis (Candida):**
 - **14-21 Tage Fluconazol** i.v./p.o.
 - ggf. Amphotericin Lutschtbl./Suspension
- **IMMER HIV-Diagnostik** bei V.a. *opportunistische* Erkrankungen

Epidemiologie

HIV in Deutschland

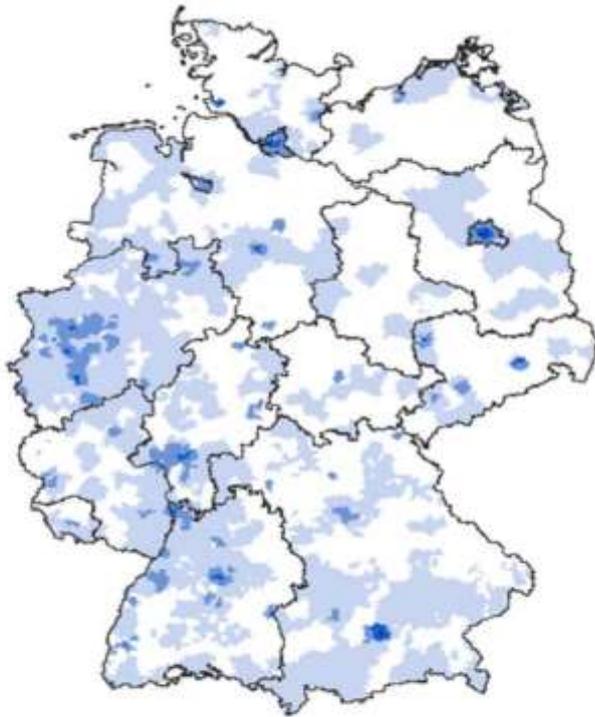


Abb. 11a: Inzidenz der vom 1.1.2016 bis 31.12.2016 diagnostizierten HIV-Neudiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Postleitzahlenbereichen (n = 3.419)

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/39_17.pdf?__blob=publicationFile

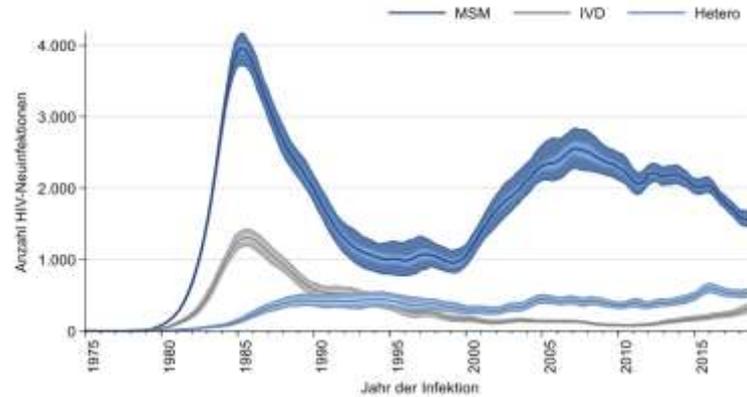


Abb. 2: Verlauf der HIV-Neuinfektionen in Deutschland zwischen 1975 und 2018 getrennt nach Transmissionsgruppen.

Ca. 2.800 Neuinfektionen/Jahr (RKI 2018)



2. Epidemiologie

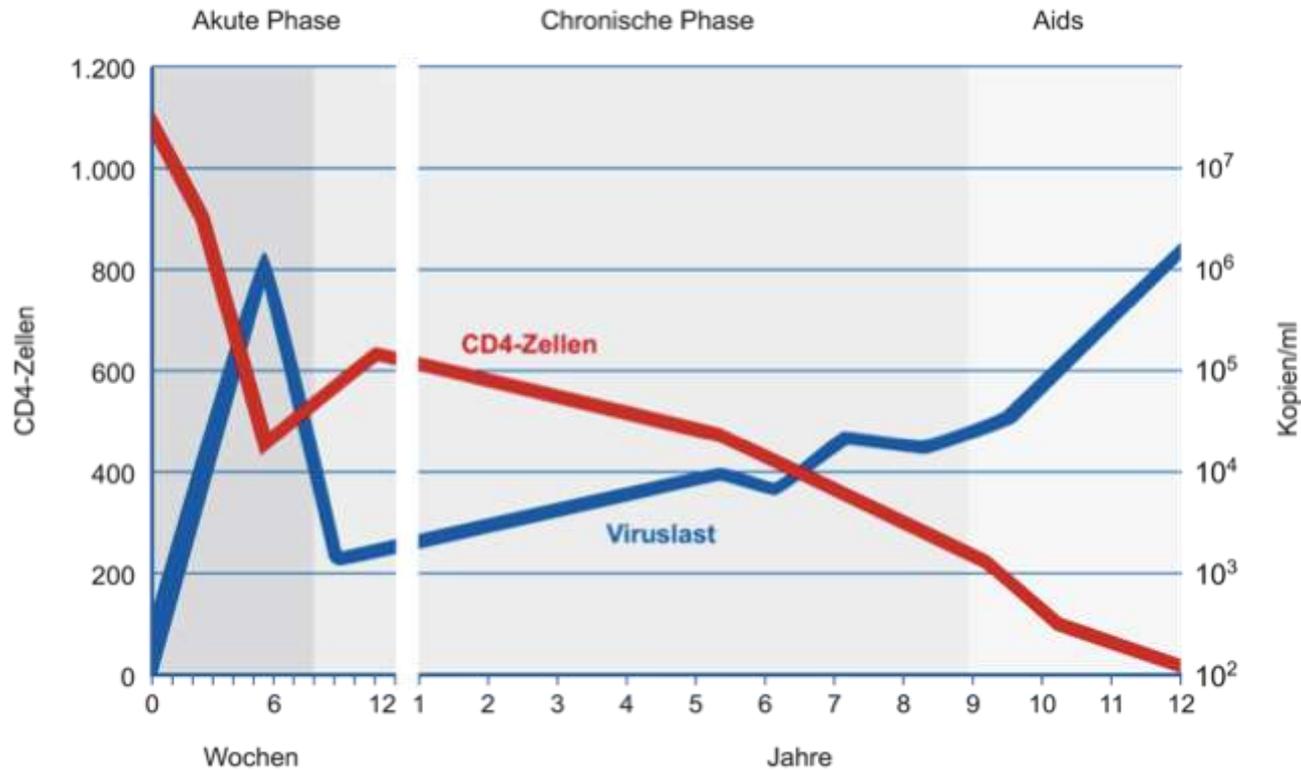
Transmissionswege und Risikogruppen

- **Übertragungswege:**
 - **Sexuell** (vaginal, anal, oral (?))
 - **Blutkontakt** oder –transfusion
 - **Vertikal** (Mutter-Kind-Transmission)

- **Risikogruppen:**
 - **MSM** (Männer mit männlichen Geschlechtspartnern)
 - **IVDA**
 - **Promiskuität** (besonders bei ungeschütztem Sexualkontakt)
 - Zugehörigkeit zu besonderen **Risikogruppen** (HPL, Prostitution, etc.)
 - Erhaltene **Bluttransfusionen vor 1985**

3. Klinik und Klassifikation

Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion



Unbehandelt: ca. 4-5 Jahre bis AIDS,
ca. 10-12 Jahre bis zum Tod (AIDS)

Blattner, WA, et. Al., 1997

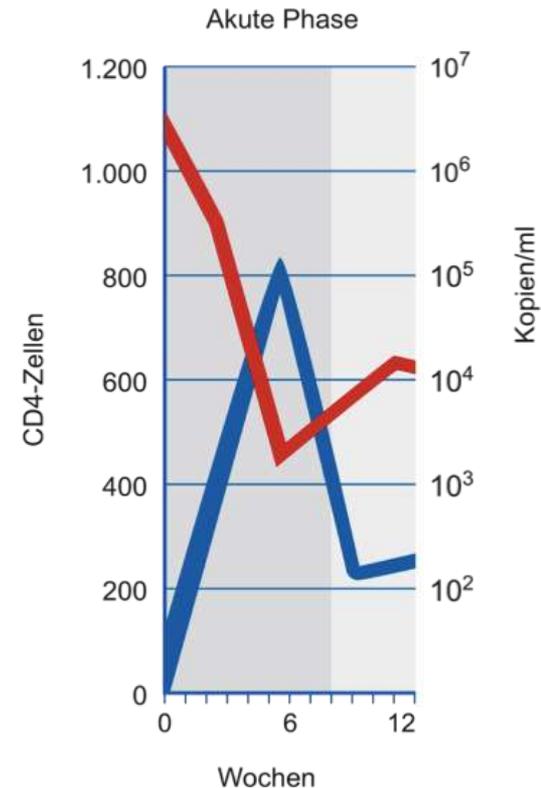
Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, et al. Inhibition of HIV-1 Disease Progression by Contemporaneous HIV-2 Infection. N Engl J Med 2012;367:224–32.



3. Klinik und Klassifikation

Primäres HIV-Infektionssyndrom

- **Inkubationszeit:** 2-6 Wochen
- **Leitsymptome:**
 - **Fieber** (80%)
 - **Abgeschlagenheit** (68%)
 - **Appetitverlust** (54%)
 - **Exanthem** (51%)
 - **Myalgie** (49%)
 - **Exanthem und Fieber** (46%)
 - **Pharyngitis** (44%)
 - **Oropharyngeale Ulzera** (37%)
 - **Gewichtsverlust > 2,5 kg** (32%)



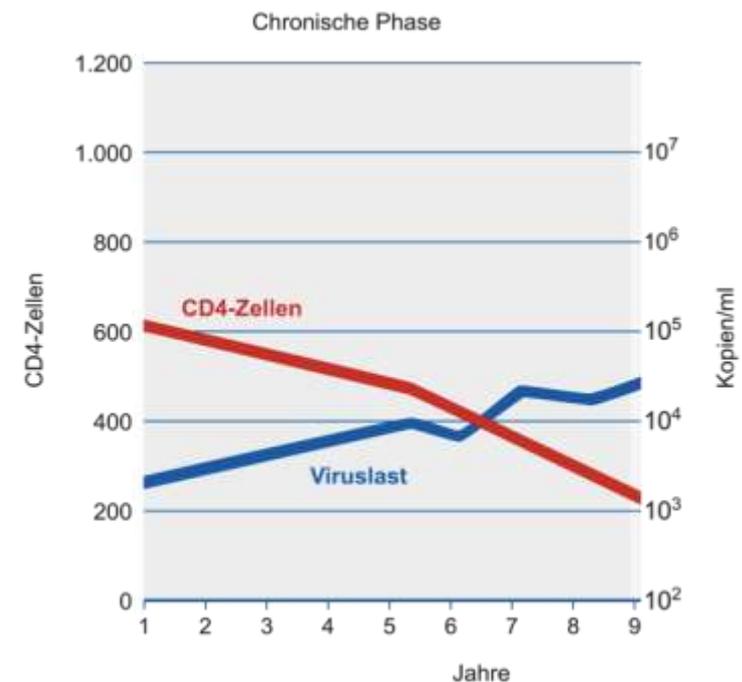
Hoffmann, Rockstroh, HIV 2010, Medizin Fokus Verlag

3. Klinik und Klassifikation

Chronische HIV-Infektion

- Phase **asymptomatischer HIV-Infektion** mit **chronisch progredienter Immundefizienz**, Verlust an **CD4-Zellen** und chronischer **systemischer Entzündungsaktivität**.
- Dauer unbehandelt in der Regel **10 Jahre**. Aufgrund unspezifischer Symptome wird **die Differentialdiagnose** häufig nicht erwogen.

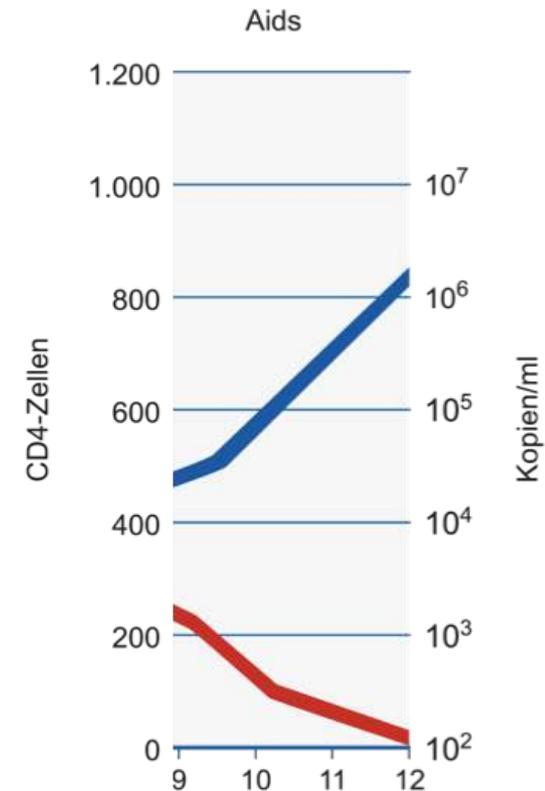
Sonderfall: „Elite-controller“ (Chronische HIV-Infektion mit nicht-nachweisbarer Viruslast im peripheren Blut)



3. Klinik und Klassifikation

AIDS-Stadium

- Durch chronische HIV-Infektion **erworbener schwerer kombinierter Immundefekt** mit Auftreten **opportunistischer Erkrankungen**, Infektionen oder **Malignome**.
- Unbehandelt stets **letal** Verlauf.
- Wichtige **Differentialdiagnose** bei Klinikeinweisung aufgrund **opportunistischer Infektionen** („late-presenter“).





3. Klinik und Klassifikation

CDC-Klassifikation (1993)

Symptome/ CD4-T-Zellen	Asymptomatische oder akute HIV-Infektion	Symptomatische aber Non-A oder Non-C	AIDS-definierende Erkrankungen
> 500 / μ l	A1	B1	C1
200-499 / μ l	A2	B2	C2
< 200 / μ l	A3	B3	C3



3. Klinik und Klassifikation

Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

A	B	C
Akutes HIV-Infektionssyndrom	Baziliare angiomatose	Systemische Candidose
Persistierende generalisierte Lymphadenopathie	Rezidivierender Herpes zoster in mehr als einem Dermatom	Systemische CMV Infektion (CMV Retinitis)
	ITP	HIV-Enzephalopathie
	Listeriose	Kaposi-Sarkom
	Orale Haarzelleukoplakie (OHL)	Kryptokokkosen, extrapulmonal
	Oropharyngeale Candidose	Kryptosporidien
	Vulvovaginale Candidose	Lymphome (HL-, NHL)
	Cervicale Dysplasie in situ	Tuberkulose
	Periphere Neuropathie	Zerebrale Toxoplasmose
	Pyelonephritis	Zervixkarzinom
		Wasting-Syndrom

Das Erworbenene Immunschwächesyndrom

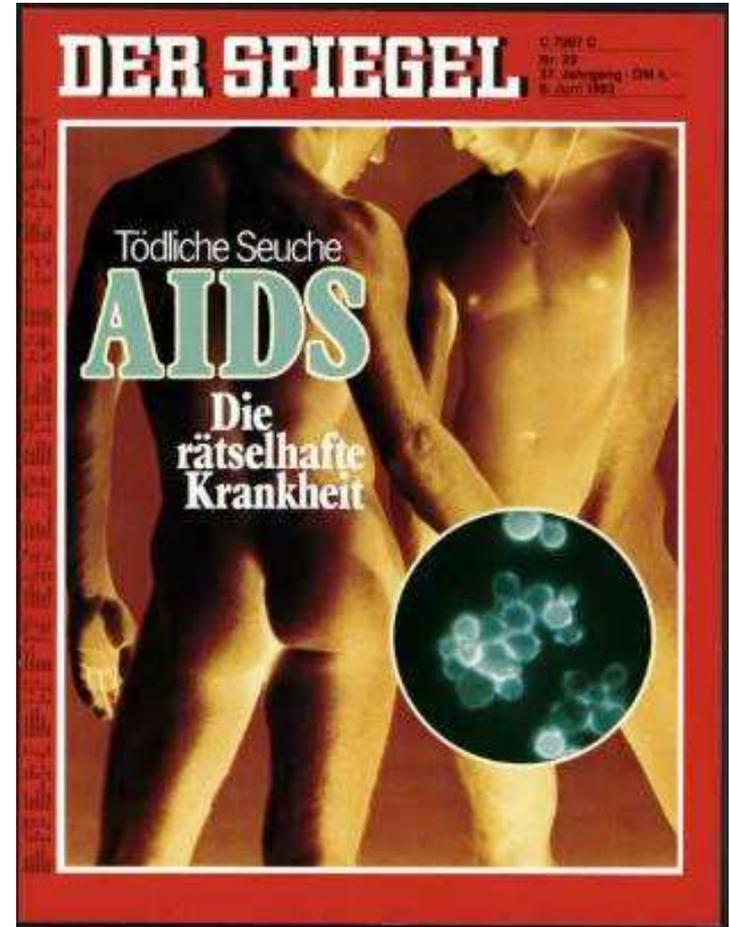
Erste Berichte Anfang der 1980iger Jahre...



1981 June 5:20-250-2

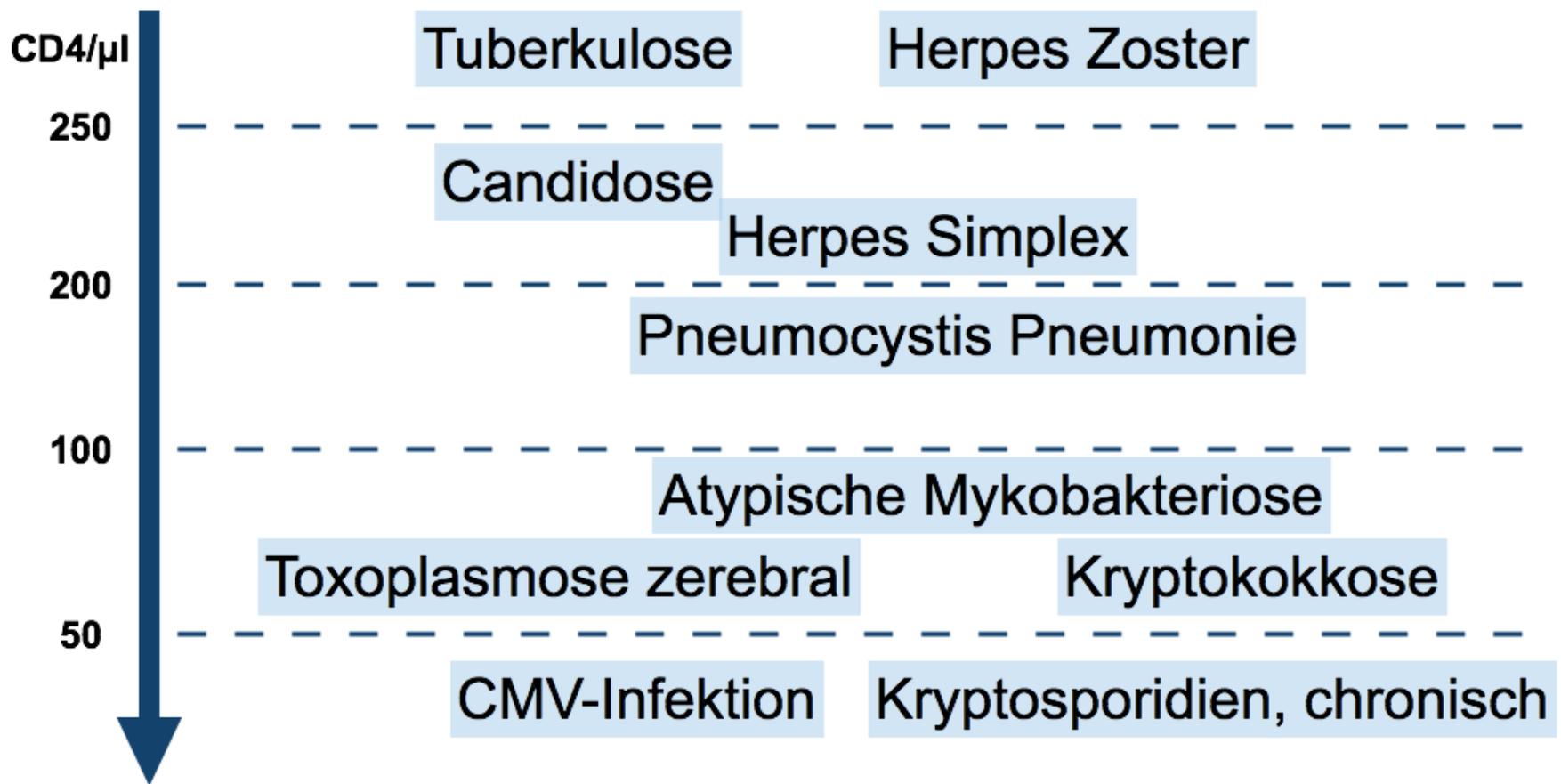
Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles

In the period October 1980-May 1981, 5 young men, all active homosexuals, were treated for biopsy-confirmed *Pneumocystis carinii* pneumonia at 3 different hospitals in Los Angeles, California. Two of the patients died. All 5 patients had laboratory-confirmed previous or current cytomegalovirus (CMV) infection and candidal mucosal infection. Case reports of these patients follow.



4. Diagnostik

Opportunistische Infektionen in CD4-Abhängigkeit



4. Diagnostik

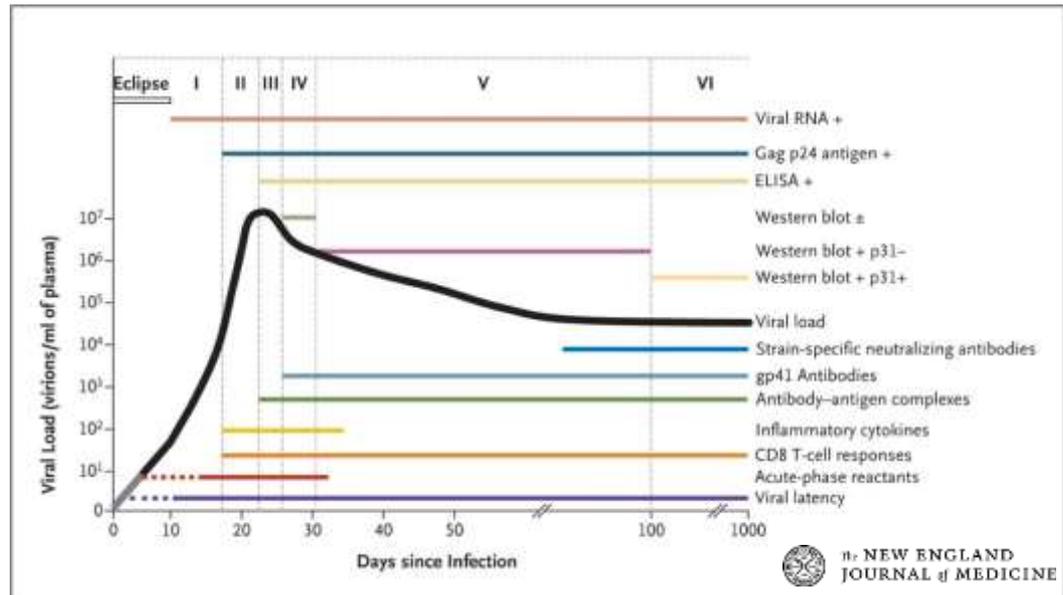
Screening (DHHS) ²

- **Hochrisikopatienten** sollten **jährlich** gescreent werden.
- **Routine-Test** für **Schwangere**, **TB-** oder **STD-Patienten**
- **Freiwilliges** Testangebot für alle **Patienten** zwischen **13-46** Lebensjahren

1. Screening Test (ELISA)
 (4. Generations-ELISA mit p24-Ag-Nachweis)

2. Bestätigungs-Test
 (WesternBlot / PCR)

3. Resistenz-Testung
 (EACS, DHHS)

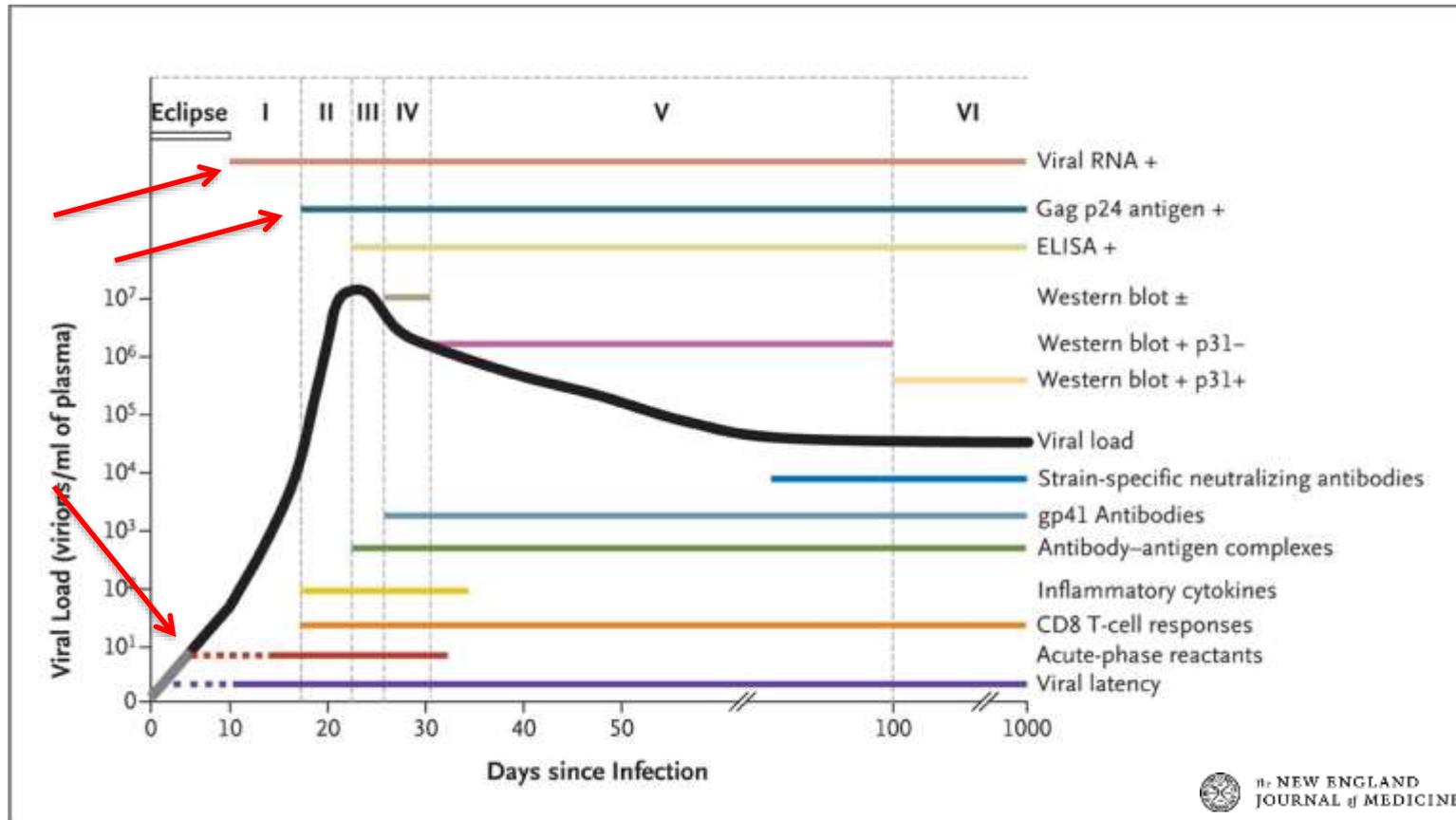


Cohen MS et al. N Engl J Med 2011;364:1943-1954.7

2 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1–166. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [insert date] [insert page number, table number, etc. if applicable]

4. Diagnostik

Problem: Diagnostische Lücke von 6 Wochen bei 4.Gen.-ELISA



Cohen MS et al. N Engl J Med 2011;364:1943-1954.7

5. Therapie

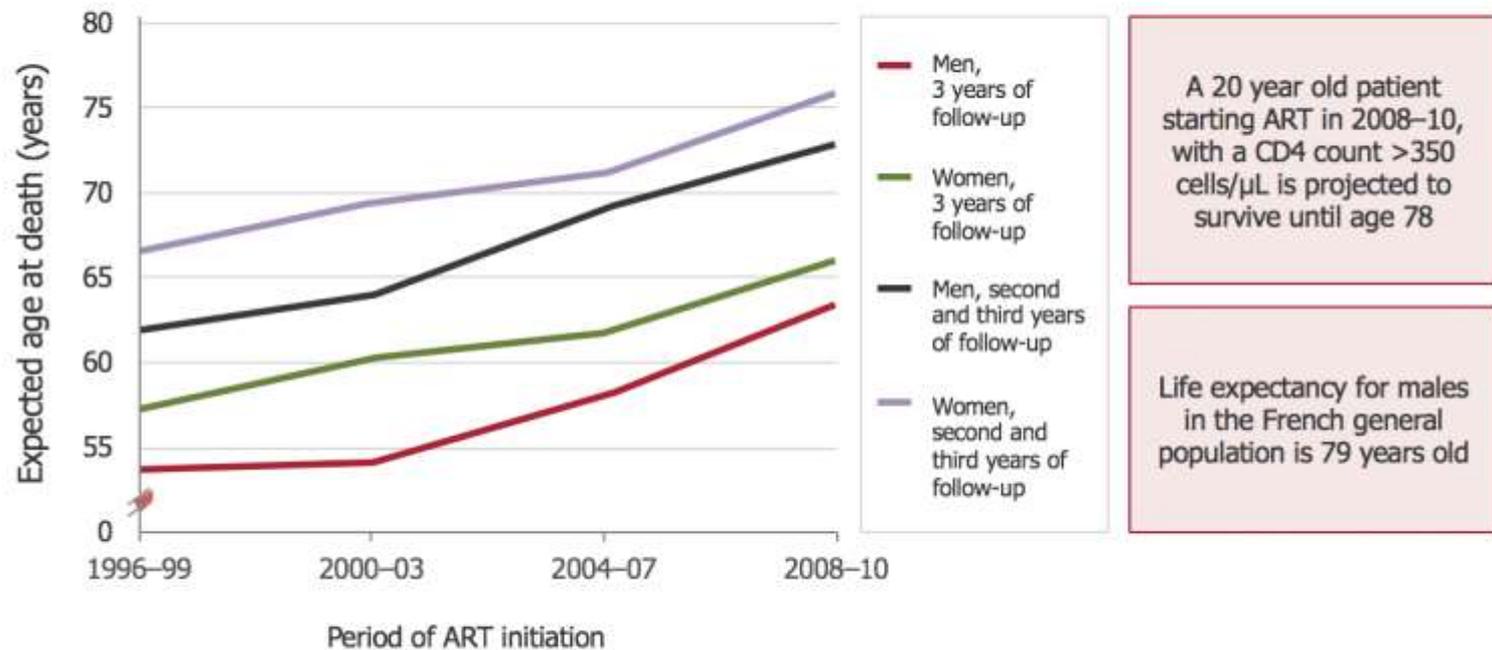
Ziele der antiretroviralen Therapie



Mit freundlicher Genehmigung: BMS

Vergleichbare Lebenserwartung von PLWH und Allgemeinbevölkerung

Life expectancy for PLWHIV in France starting ART aged 20, by period of ART initiation*

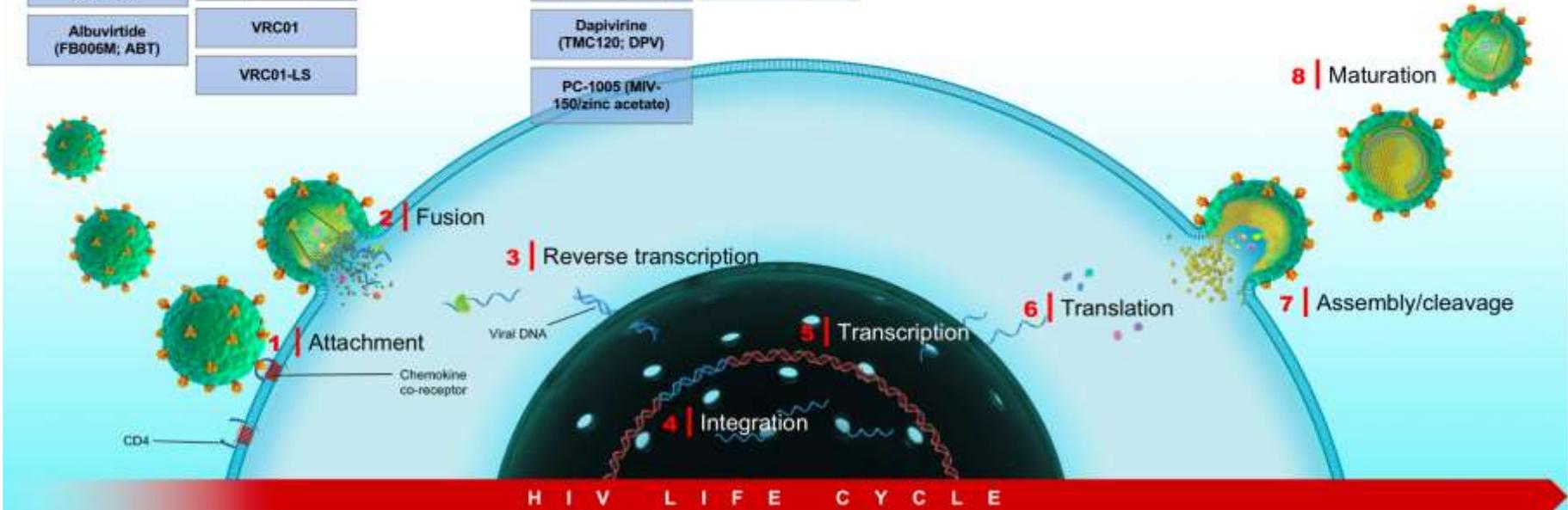


*Estimates of life expectancy were based on mortality during the first 3 years of follow-up and the second and third years of follow-up. Data are for all regions. ART, antiretroviral therapy; CD4, cluster of differentiation 4; PLWHIV, people living with HIV. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Lancet HIV* 2017;4(8):e349-56.

ART: Was bringt die Arzneimittel-Pipeline?

HIV drug pipeline under clinical evaluation (Phase I–III)

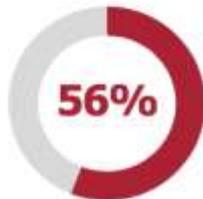
Entry inhibitors	Monoclonal antibodies (mAb)	NRTIs/NIRTIs ('nukes')	NNRTIs ('non-nukes')	Integrase inhibitors	Protease inhibitors	Capsid inhibitors	Maturation inhibitors	Unique/ unknown MoA
Fostemsavir (GSK-934; FTR)	UB-421 (CD4 receptor)	EFdA (MK-8591)	Doravirine (MK-1439) ✓	Bictegravir (GS-9883) ✓	GS-P11	GS-CA1	GSK2838232	MK-8507
Genecriviroc (TBR-652; CVC)	PRO-140 (CCR5 receptor)	GS-9131	Elsulfavirine (VM1500)	Cabotegravir-LAI (GSK-744; CAB)				ABX464
Sifuvirtide (FS-0101)	Ibalizumab (TMB-355) ✓		Rilpivirine-LAI (TMC278; RPV)	MK-2048				LEDGINS
Albuvirtide (FB006M; ABT)	VRC01		Dapivirine (TMC120; DPV)					
	VRC01-LS		PC-1005 (MIV-150/zinc acetate)					



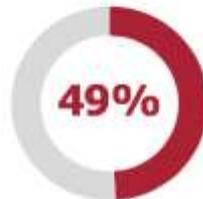
Earlier HIV-diagnosis: Current situation and potential improvements

- Problem:**

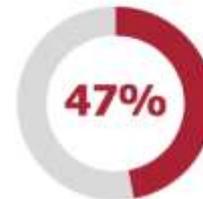
- In the WHO European region in 2016, **51%** of newly diagnosed patients were **late presenters** (CD4 count <350 cells/mm³)
- Proportion of patients with late presentation varied by region



in Eastern Europe



in Central Europe



in Western Europe

- Potential improvement:**

- Self-sampling / Self-testing
- Checkpoints / Reduced barriers to testing



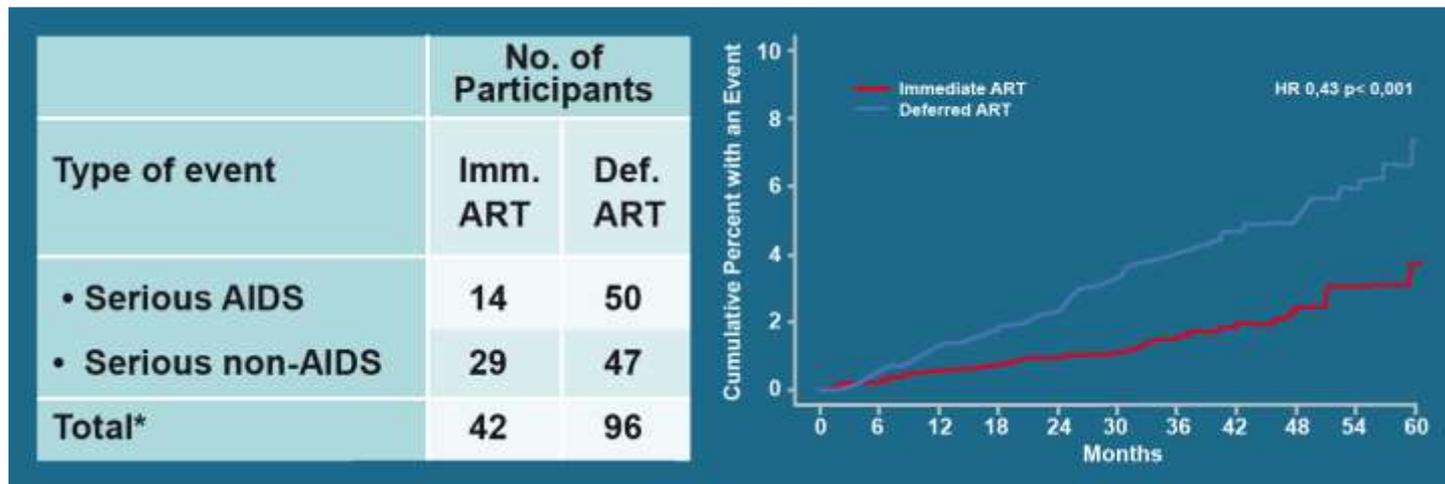
CD4, cluster of differentiation 4.

ECDC/WHO Europe, HIV/AIDS surveillance in Europe, 2017 Available at: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/20171127-Annual_HIV_Report_Cover%2BInner.pdf [Accessed June 2018].

Wann mit der ART beginnen: START-Studie

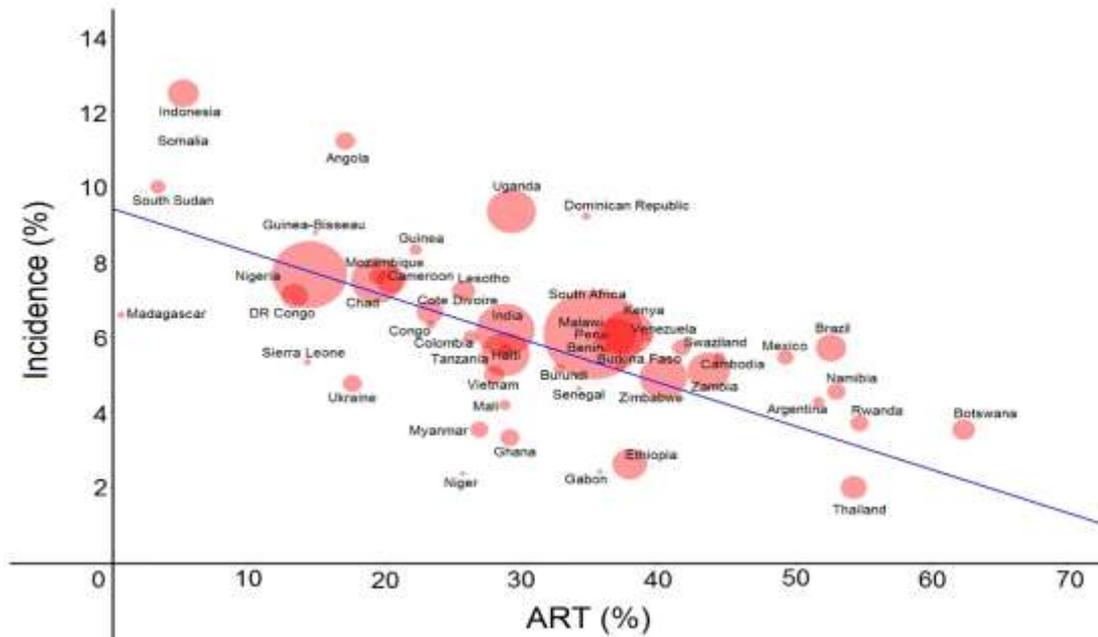
Jede HIV-Infektion soll unmittelbar therapiert werden!

- Primärer Endpunkt:
Schwerwiegendes AIDS oder non-AIDS Ereignis
- Ereignisrate pro 10 Patientenjahre: Sofort 1,8 vs. verzögert 4,1
- AIDS: TBC, Lymphom, KS; Non-AIDS: Malignome
- Todesfälle sofort 12 vs. verzögert 21, (n.s. nicht gepowert)
- Ereignisse unabhängig von Alter, Geschlecht, Herkunft, Ethnizität, CD4/VL bei Einschluss, Framingham-Risiko



Treatment as Prevention: die ersten Erfolge

Weniger Todesfälle und weniger HIV-Neuinfektionen in Ländern mit hohem ART-Versorgungsgrad



HIV Neuinfektionen in Abhängigkeit des ART Versorgungsgrades

- 51 Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen
- ART Versorgungsgrad: 0,6% (Madagaskar) bis 62% (Botswana)
- Bei universalem Erreichen eines Versorgungsgrades 62%: Vermeidung von 1,2 Mio Neuinfektionen und 1,4 Mio Todesfällen

6. Therapie

Liverpool Interaktionsdatenbank zu Interaktionen

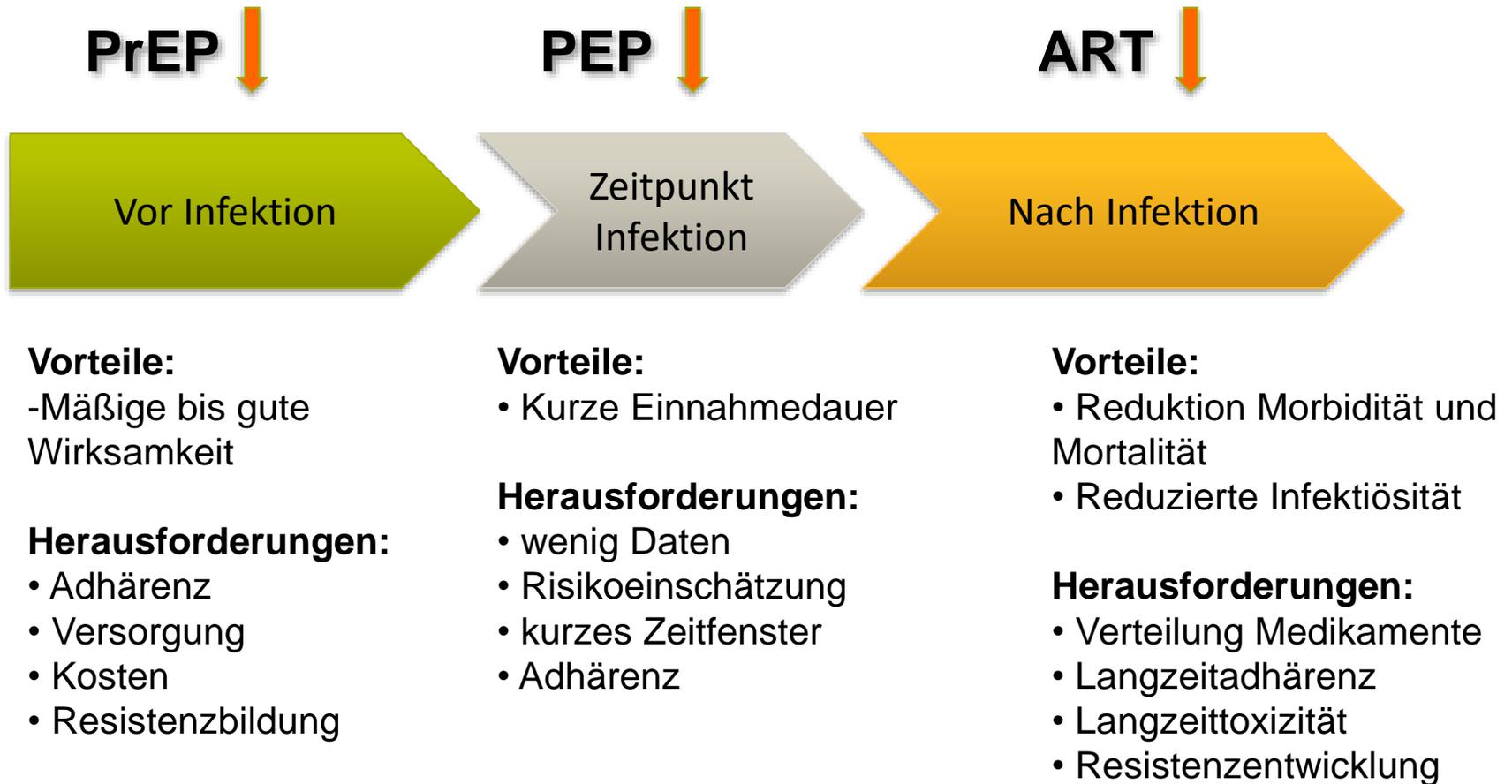
The screenshot shows the homepage of the HIV Drug Interactions website. At the top, there is a navigation bar with links for Interaction Charts, News & Archive, About Us, Pharmacology Resources, Links, Meetings, Feedback, and Home. The main content area is divided into several sections:

- LATEST ARTICLES:** Lists recent news items such as 'Drug Interactions - Rilpivirine and once daily efavirenz or nevirapine', 'Meeting Report - 13th European AIDS Conference: EACS, Belgrade', and 'Review - Drug Interactions in Infectious Diseases'.
- DRUG INTERACTIONS CHARTS:** A central banner for 'Trade Names Now Included' with a 'CLICK HERE' button, promising 'clinically useful, reliable, up-to-date evidence-based information'.
- EDITORIAL SPONSORSHIP:** Logos for the University of Liverpool, British HIV Association (BHIVA), and EACS (European Association of Clinical Specialists in HIV Infection).
- USER SURVEY:** A request for user feedback to improve the site, with a link to a survey on SurveyMonkey.
- INTERACTION CHARTS FOR YOUR SMART PHONE:** Promotes the 'HIV iChart - a new app for mobile devices'.
- SUPPORTED BY:** Acknowledges the Elton John AIDS Foundation.
- ASSOCIATED SITES:** Links to 'www.hep-druginteractions.org'.

At the bottom, there is a footer with 'Major Sponsors' including Janssen, Gilead, MSD, and ViiV, along with 'Other Sponsors' and 'Terms & Conditions'.

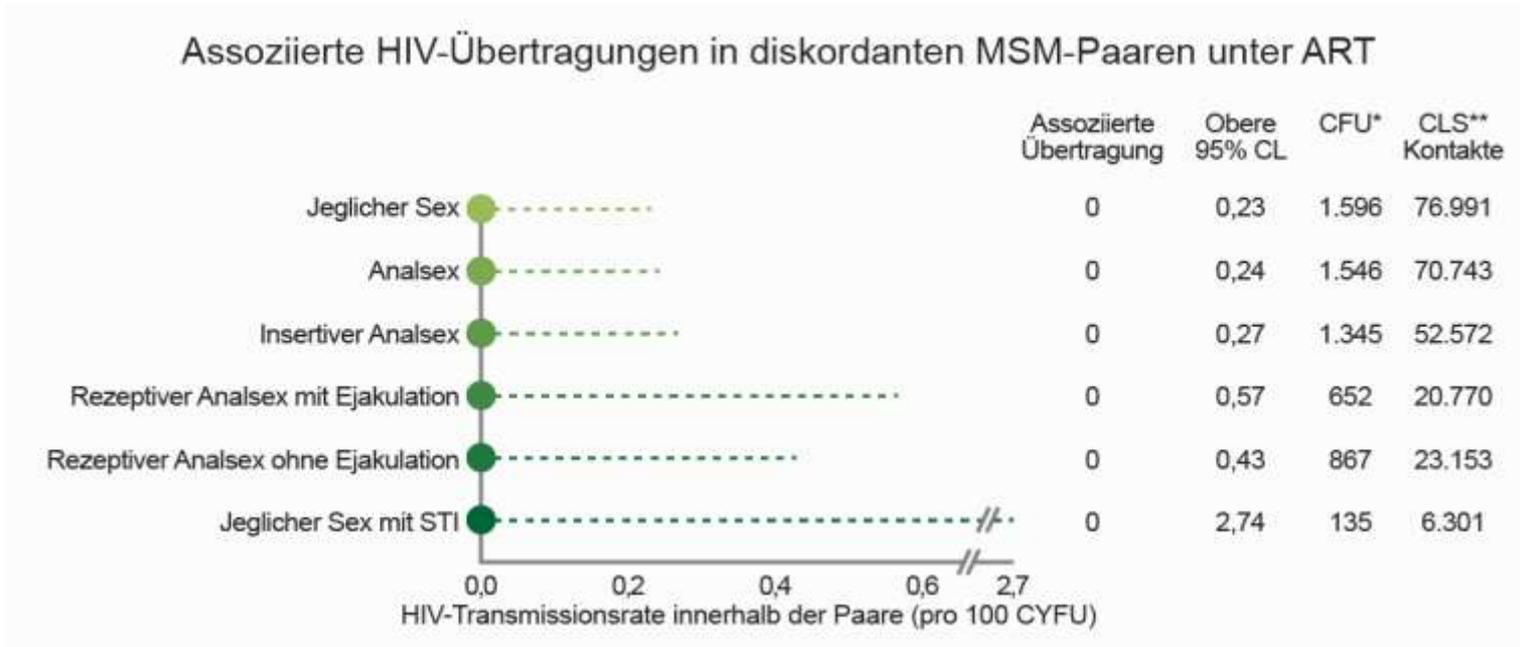


HIV Prävention: Aktuelle Möglichkeiten



Undetectable = Untransmissible

Eine wirksame HIV-Therapie verhindert Übertragung



- Weiterbeobachtung diskordanter MSM-Paare aus Partner 1
 - ▶ Ca. 77.000 kondomlose Sexualakte
 - ▶ 15 Nicht-assoziierte HIV-Transmissionen
 - ▶ Keine assoziierte Transmissionen, auch nicht bei STIs

7. HIV Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Indikationsprüfung (Britische Empfehlungen 2011)



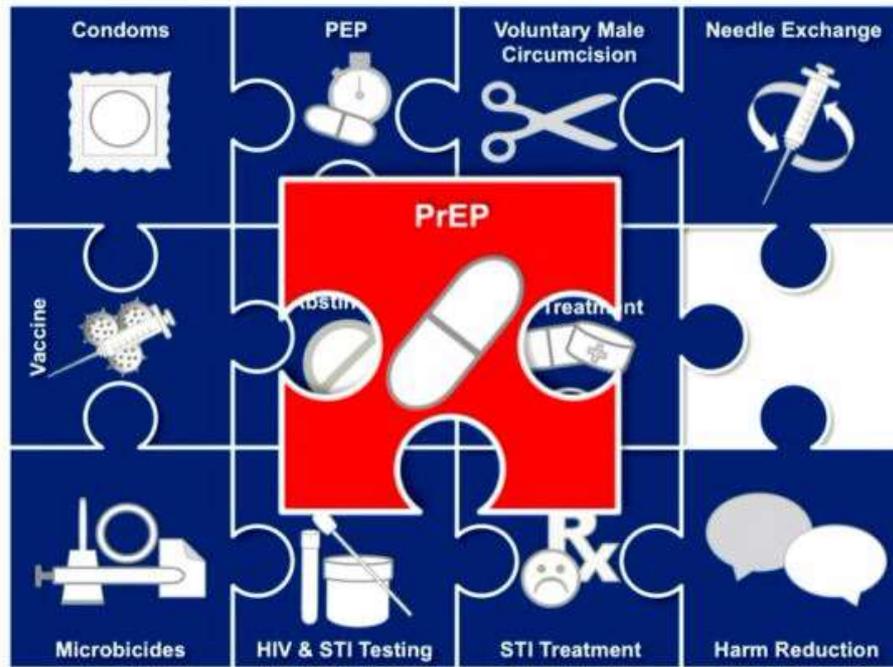
HIV Status	HIV+	HIV+ VL neg	Unbekannt Migrant Afrika MSM	Unbekannt keine Risikogruppe
Rezeptiver Analverkehr	Ja	Ja	Ja	Nein
Insertiver Analverkehr	ja	Nein	Erwägen	Nein
Vaginaler Sex	Ja	Nein	Erwägen	Nein
Oralverkehr mit Ejakulation	Erwägen	Nein	Nein	Nein
Oralverkehr ohne Ejakulation	Nein	Nein	Nein	Nein
Schleimhautkontakt infektiöse Flüssigkeit	Erwägen	Nein	Nein	Nein
Nadel teilen IVDU	Ja	Nein	Erwägen	Nein
Biss durch Mensch	Nein	Nein	Nein	Nein
Kontakt mit aufgefundener Nadel/Spritze	Nein	Nein	Nein	Nein

Benn P et al. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). International Journal of STD & AIDS 22 : 695-708, 2011.

HIV Prävention

Stellenwertigkeit verschiedener Konzepte: PrEP

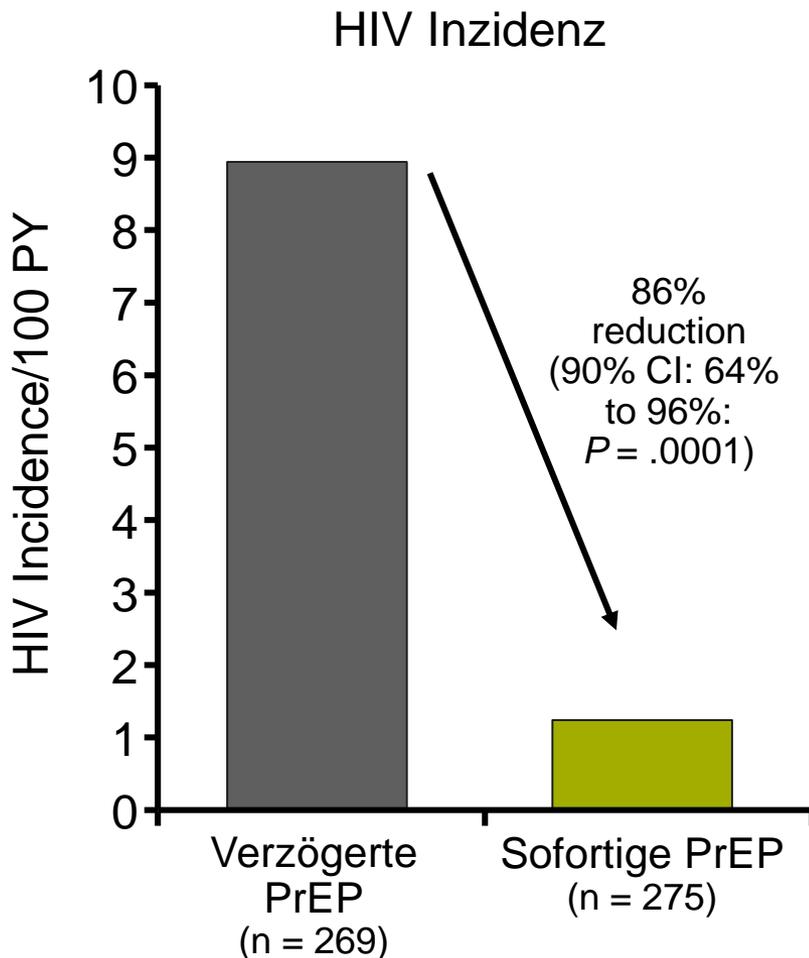
Prevention Modalities



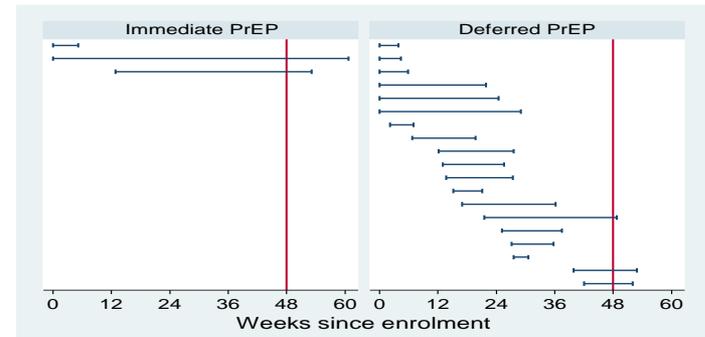


GB-Pilotstudie: PROUD-Studie

Deutlich höhere HIV-Serokonversionen im verzögerten Arm

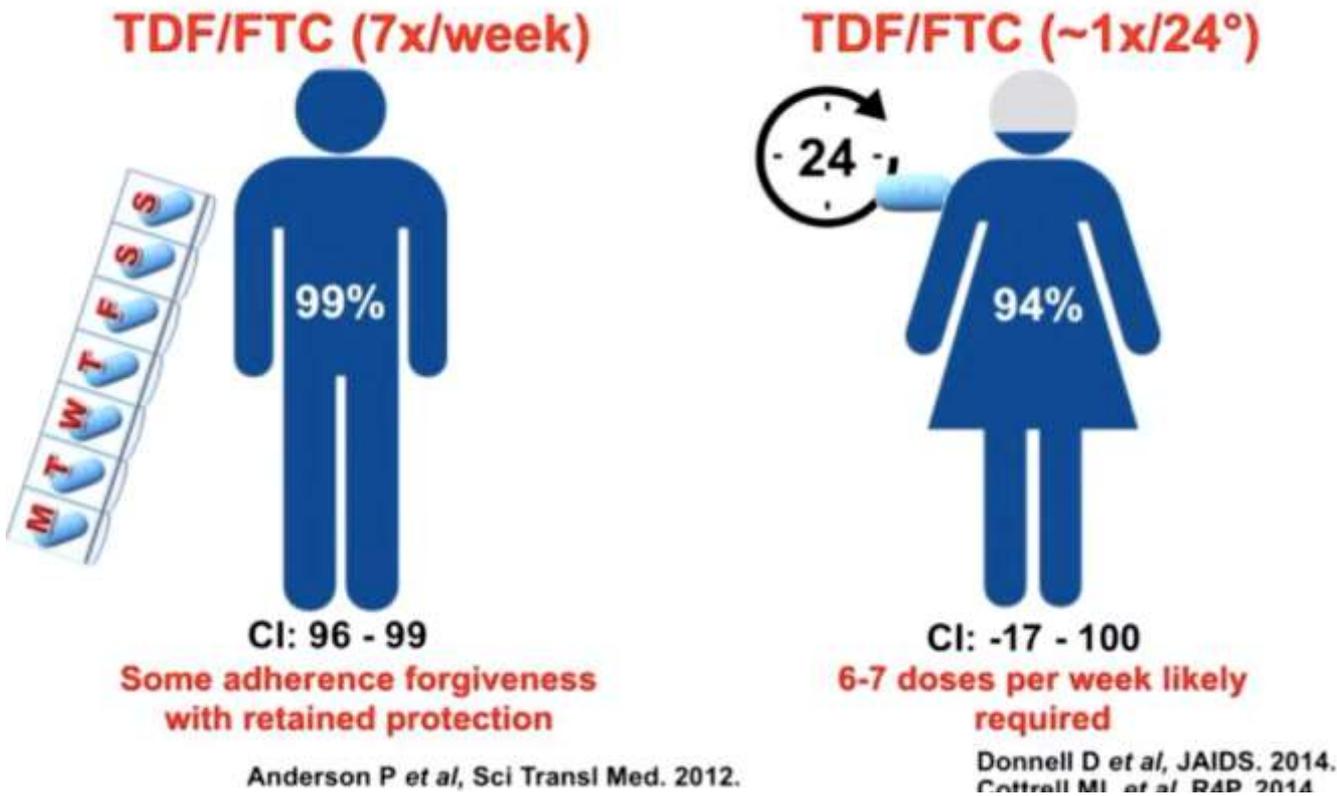


- HIV-Inzidenz insgesamt: 4,9/100 Patientenjahre
- 86% Risikoreduktion durch PrEP $p=0,0002$
- 13 MSM 1 Jahr behandeln um 1 Infektion zu verhindern (NNT=13)
- 32% PEP gebrauch im verzögerten Arm
- Risikoverhalten in beiden Armen vergleichbar



PrEP-Effektivität

Maximierte Effektivität bei maximierter Adhärenz





HIV PräExpositionsprophylaxe (PrEP)

Statement für eine Form der Prävention

- ✓ **HIV-PrEP ist in Studien wirksam** ¹
(relative Risikoreduktion bei Adhärenz bis zu 99%)

- ✓ **HIV-PrEP reduziert HIV-Neuinfektionen** ²
(Rückgang von HIV-Neuinfektionen in England um >80% in 2 Jahren)

- ✓ **Hohe Akzeptanz der PrEP auch bei deutschen Gebrauchern** ³
(2016: 65% der Risiko-MSM würden eine PrEP nutzen
steigende PrEP Akzeptanz bei Zunahme des sexuellen Risikos)

- ✓ **Die 50-Euro-PrEP ist eine kostensparende Maßnahme und sollte daher als Vorsorgemethode entsprechende Beachtung finden** ⁴
(Modellannahme mit 10% sexuell aktiven MSM PrEP Usern: 8.900 verhinderte Infektionen in 12 Jahren und -10% Kostenersparnis)

Interdisziplinäres HIV Zentrum am Klinikum rechts der Isar (IZAR)

Klinikum rechts der Isar (MRI) der
Technischen Universität München (TUM)

