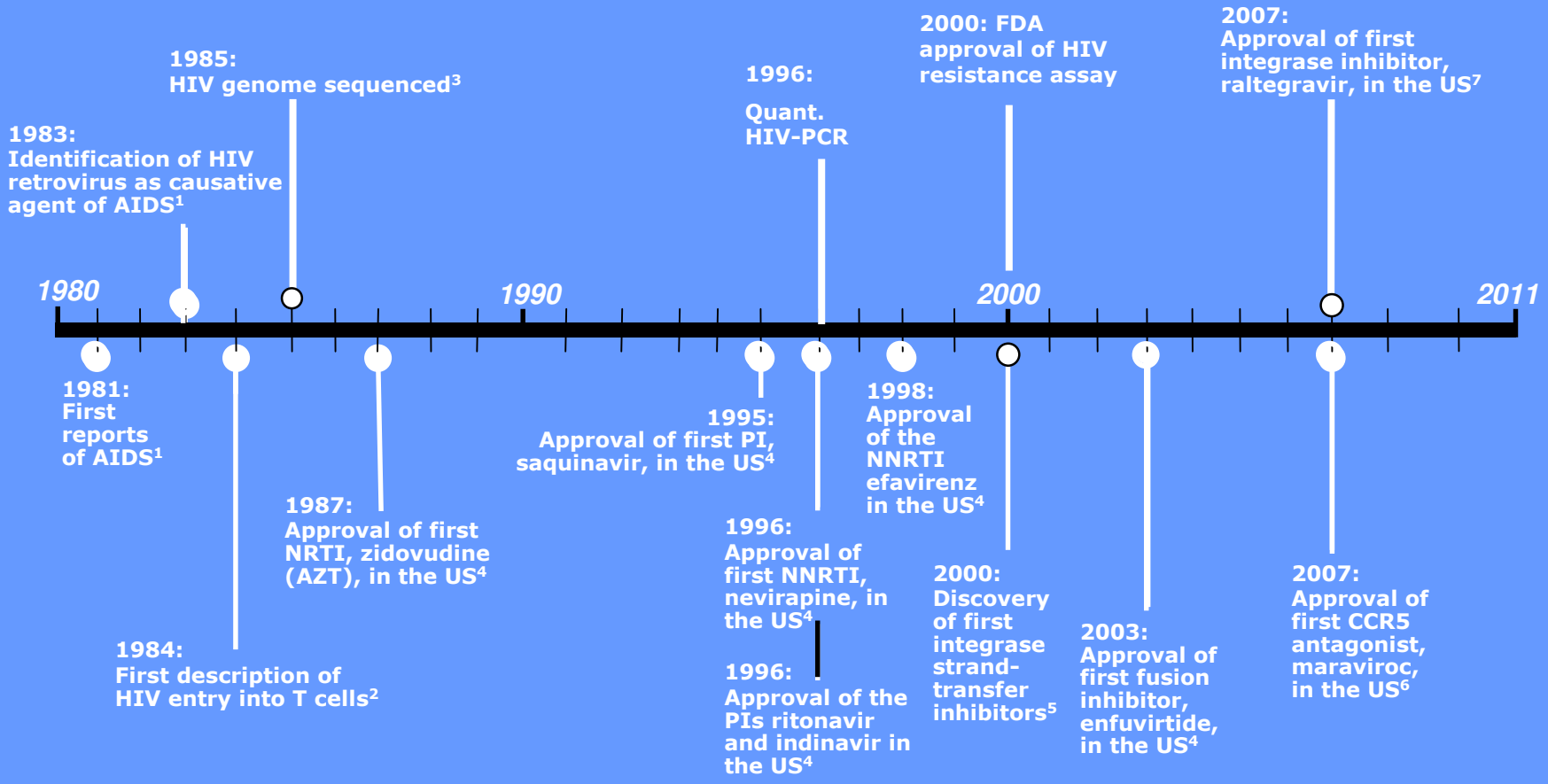
HIV-Update 2011: Von der tödlichen Bedrohung zur chronischen Erkrankung

Brigitte Schmied
II. Interne Abteilung
Otto Wagner Spital

Meilensteine in der Geschichte der HIV Infektion



CCR5 = chemokine receptor 5; NNRTI = nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RT = reverse transcriptase.

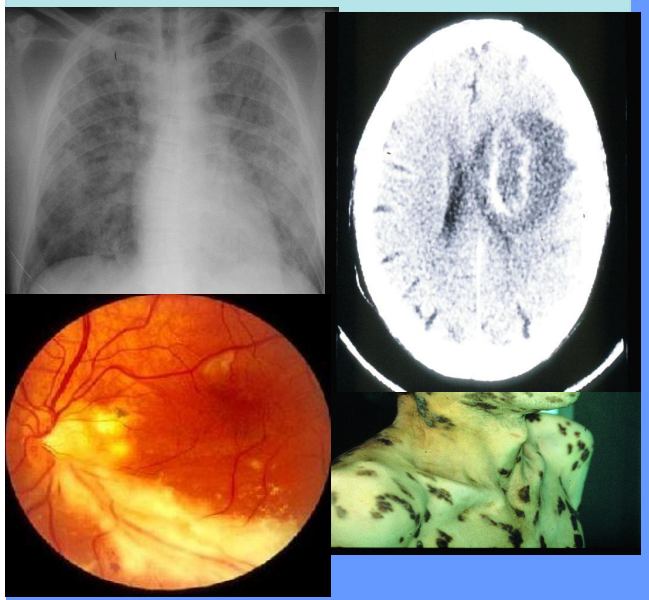
1. Gallo RC et al. *N Engl J Med*. 2003;349(24):2283–2285. **2.** Briz V et al. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:619–627. **3.** Wain-Hobson S et al. *Cell*. 1985;40(1):9–17. **4.** Pommier Y et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(3):236–248. **5.** Hazuda D et al. *Science*. 2000;287:646–650. **6.** FDA News & Events. FDA Website. http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2007/ucm108960.htm. Accessed August 14, 2009. **7.** FDA News & Events. FDA Website. http:// www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2007/ucm109208. Accessed August 14, 2009.

ISENTRESS is a trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

HIV-assoziierte Komplikationen im Wandel der Zeit

1981-1996

AIDS
Monotherapie
Opportunistische Infektionen
Maligne Erkrankungen

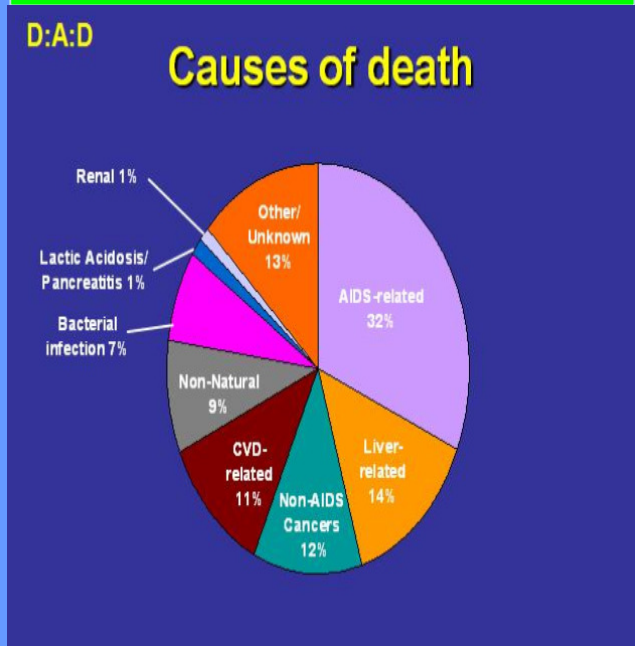


1996 – 2006

AIDS/opport. Infektionen seltener
Metabolische Komplikationen
Lipodystrophie, kardiovaskuläre Erkrankungen

2006 –

AIDS/opport. Infekt. selten
Nicht HIV-assoziierte Erkrankungen im Vordergrund



Die Therapieempfehlungen im Wandel der Zeit

1987 1998 2001 2002 2004 2008 2009

FACTOR	RECOMMENDATION FOR TREATMENT						
AIDS	Treat	Treat	Treat	Treat	Treat	Treat	Treat
CD4	Seriously damaged immune system	<500	• Recommended at <200 • Offer at <350 • Individualize decision at >350			• Recommended at <350 • Risks/Benefits at >350	• Recommended at <500 • Favor/Optional at >500
Viral Load		>20,000		>55,000	> 100,000	No specific viral load	
Other Factors						Pregnant women HBV co-infected HIVAN	

DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. December 1, 2009 & multiple years as noted. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov

In einigen Situationen wird der Beginn der ART unabhängig von der CD4 Zellzahl empfohlen

Thompson MA, et al. JAMA. 2010;304;321-333

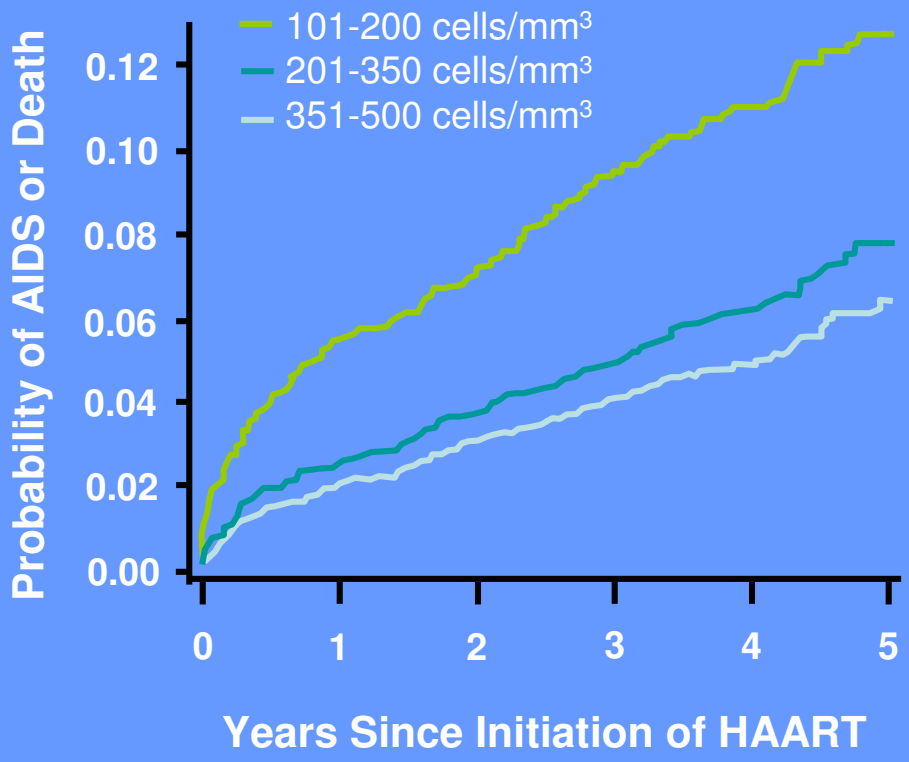
- Schwangerschaft
- HBV u/o HCV Ko-Infektion
- HIV-assoziierte Nephropathie
- Aktives oder hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen
- Opportunistische Infektionen, einschließlich Tuberkulose
- HIV-1 RNA > 100,000 Kopien/mL
- Rascher Abfall der CD4+ Zellen (> 100 Zellen/mm^3/Jahr)
- Alter > 60 Jahre
- Symptomatische akute HIV-Infektion
- Hohes Risiko der HIV Transmission (Promiskuität)

Überleben abhängig von initialer CD4 Zellzahl

- Daten der ART Cohort Collaboration
- 10,855 Patienten inkludiert
- 934 ekrankten an AIDS oder starben
- IDUs exkludiert

Progression and Death According to CD4+ Cell Count (cells/mm^3)		
	< 200 vs 201-350	< 350 vs 351-500
Hazard ratio for AIDS (95% CI)	3.68 (3.01-4.51)	1.52 (1.10-2.10)
Hazard ratio for AIDS or death (95% CI)	2.93 (2.41-3.57)	1.26 (0.94-1.68)

Kumulative Wahrscheinlichkeit von AIDS/Tod entsprechend der CD4 ZZ zu Beginn der HAART



Studien, die den Benefit des früheren Therapiebeginns gezeigt haben

- SMART Studie[1]
  - Geringeres Risiko sowohl von opportun. Infektionen als auch von nicht HIV-assoz. Komplikationen, bei Patienten, die mit eine ART bei > 350 CD4 Zellen begonnen haben und die ART kontinuierlich genommen heben (nicht unterbrochen haben).

- NA-ACCORD[2]
  - Benefit hinsichtlich Überleben bei früher ART vs verzögerter ART
    - Risiko von Tod um 69% höher bei Patients, die mit einer ART bei weniger als 350 c/mm^3 vs 351-500 c/mm^3 begonnen haben.

- Niedriger CD4+ Nadir assoziiert mit
  - Häufigeren neuokognitiven Störungen [3]
  - Veränderungen der Arterienwand - kardiovask. Risiko[4]
  - Erhöhtem Frakur-Risiko [5]

Emery S, et al. J Infect Dis. 2008;197:1133-1144. 2. Kitahata MM, et al. N Engl J Med. 2009;360:1815-1826. 3.Ellis R, et al. CROI 2010. Abstract 429. 4. Ho J, et al. CROI 2010. Abstract 707. 5. Dao C, et al. CROI 2010.Abstract 128.

Empfohlene Therapiekombinationen

- **Weiterhin empfohlen:** Kombination von 3 Medikamenten
- 2 NRTI PLUS
- 1 Medikament einer anderen Substanzklasse mit unterschiedlichem Wirkmechanismus
- entweder: NNRTI, geboosterter PI oder Integrase-Inhibitor

IAS-USA Guidelines 2010: Recommended Agents

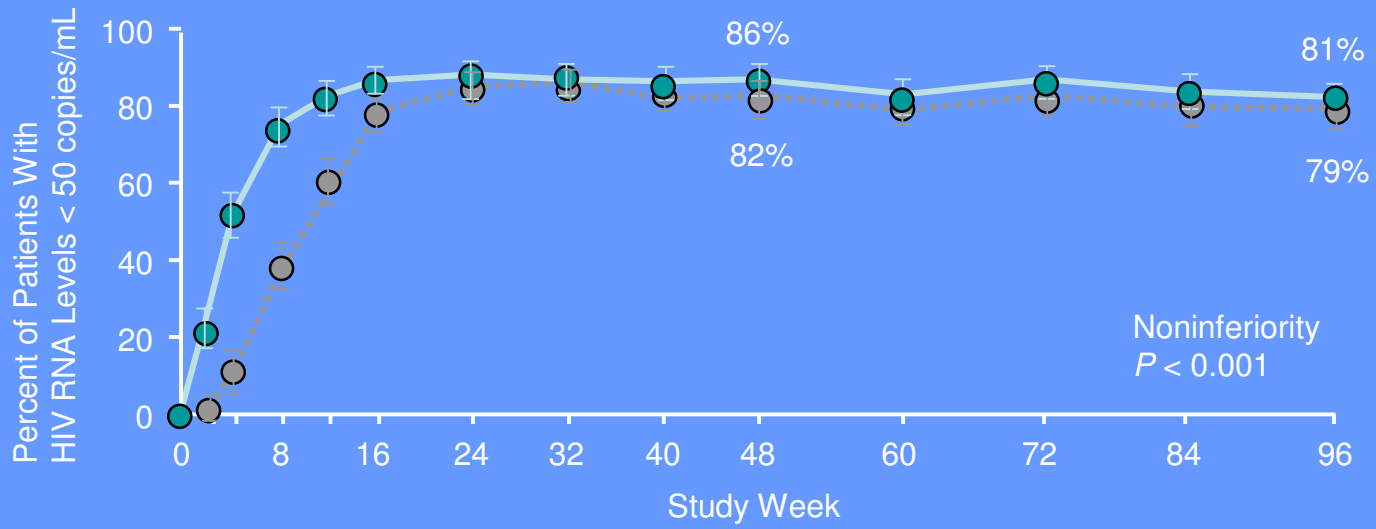
Preferred Agents for First-line Therapy	
NRTIs	▪ Tenofovir/emtricitabine
Plus a third agent	
NNRTI	▪ Efavirenz*
Boosted PI	▪ Atazanavir/ritonavir*
	▪ Darunavir/ritonavir†
INSTI	▪ Raltegravir†

Alternative Agents for First-line Therapy	
NRTIs	• Abacavir/lamivudine
Plus a third agent	
Boosted PI	• Lopinavir/ritonavir
	• Fosamprenavir/ritonavir
CCR5 antagonist	• Maraviroc

Verträglichkeit
Wirksamkeit
Adhärenz

Resulte der STARTMRK, einer Phase III Studie: Raltegravir vs Efavirenz Therapie in naïven HIV+ Patienten

Anteil (%) der Patienten (95% CI) mit HIV RNA < 50 Kopies/mL nach 96 Wochens[1]



Anzahl der teilnehmenden Patienten

RAL 400 mg BID	281	281	281	279	278	280	280	281	281	280	281
EFV 600 mg QHS	282	282	281	282	280	281	281	282	282	281	282

- Anteil (%) an Patienten mit HIV RNA < 400 Kopies/mL nach 96 Wochen[a]
  - RAL Gruppe 85% vs EFV Gruppe 81%
  - Nicht inferior $P < 0.001$

EFV = efavirenz; RAL = raltegravir.

1. Lennox J et al. Poster presented at the 49th ICAAC; September 12–15, 2009; San Francisco, CA, USA. Poster H924b.

Effektivität bei Drogengebrauchenden

- Tenofovir in Kombination mit einem anderen einmal täglich einzunehmenden antiretroviralen Medikament bei ehemals drogengebrauchenden Patienten
- Es zeigt sich eine vergleichbare Effektivität im Vergleich zu nicht drogengebrauchenden HIV-infizierten Patienten[1]

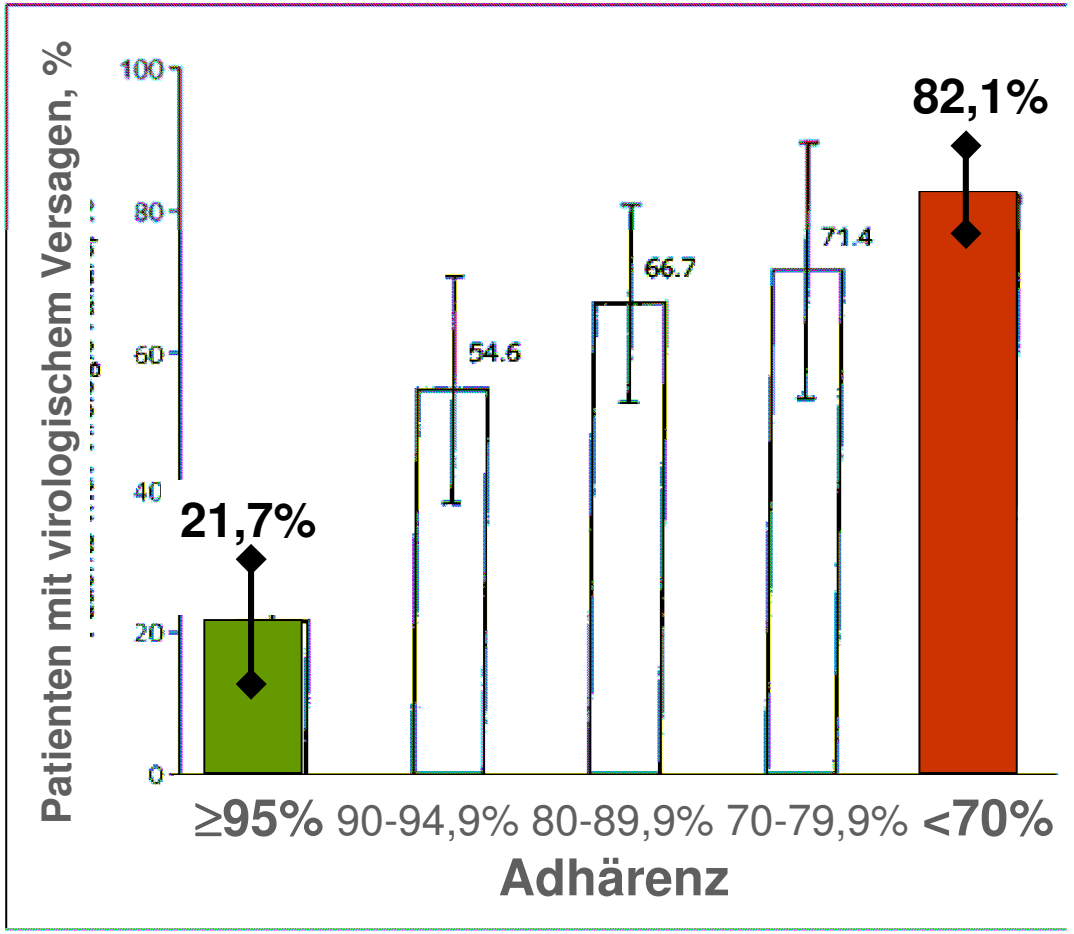
- Swiss HIV Cohort Study[2]:

	OR für nicht nachweisbare HI Viruslast	95% Vertrauensintervall
Nicht-IVDU	1	
EX-IVDU	0,95	0,86–1,06
Stabile Substitution	0,91	0,81–1,03
Instabile Substitution	0,76	0,65–0,88
IVDU ohne Substitution	0,66	0,51–0,86

1 Esser et al, 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2008
2 Huber et al, World AIDS Conference, Toronto 2006

Adhärenz und virologisches Versagen

Figure 1. Adherence to antiretroviral therapy and virologic failure.



The degree of adherence was significantly associated with risk for virologic failure ($P < 0.001$). Adherence of 95% or greater was associated with the lowest incidence of virologic failure.

nach Patterson et al. *Ann Intern Med.* 2000;133:21-30.

Adhärenz bei IVDU

- Swiss HIV Cohort Study

Ex IVDU – Patienten, die stabil abstinent sind

Stabile Substituierte - in Programm, kein Beikonsum

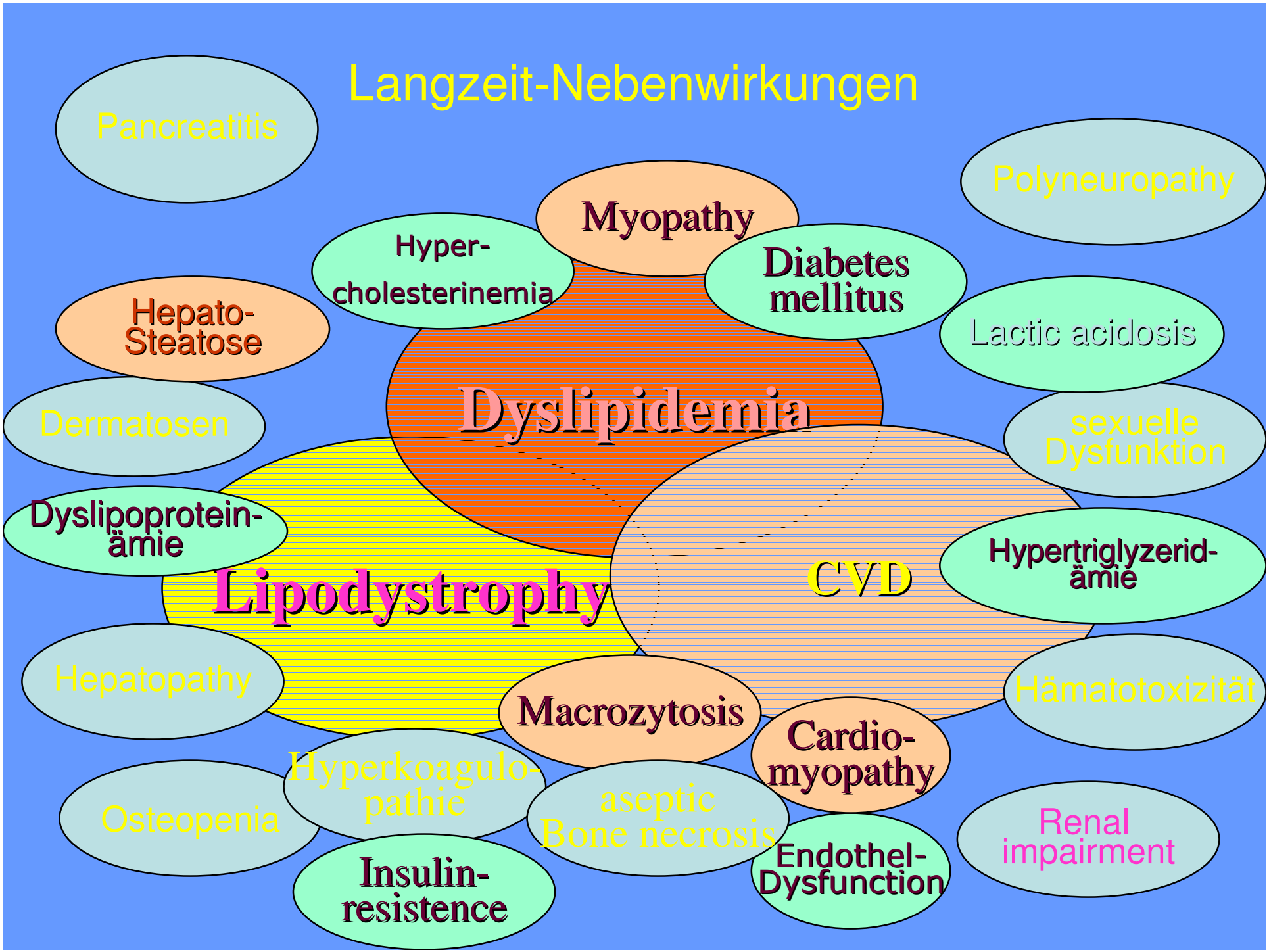
Instabile Substituierte – in Programm mit regelmäßigern Beikonsum

IVDU ohne Substitution

	Mehr als einmal pro Woche nicht eingenommen	Immer eingenommen
Nicht-IVDU	1,96%	78,76%
EX-IVDU	3,15%	69,79%
Stabile Substitution	3,76%	70,87%
Instabile Substitution	7,87%	60,65%
IVDU ohne Substitution	8,21%	54,86%

Huber et al,World AIDS Conference, Mexico 2008

Nebenwirkungen


Langzeit-Nebenwirkungen
Pancreatitis
Polyneuropathy
Myopathy
Hyper-
cholesterinemia
Diabetes
mellitus
Hepato-
Steatose
Lactic acidosis
Dyslipidemia
Dermatosen
sexuelle
Dysfunktion
Dyslipoprotein-
ämie
Hypertriglyzerid-
ämie
Lipodystrophy
CVD
Hepatopathy
Hämatotoxizität
Macrozytosis
Cardio-
myopathy
Hyperkoagulo-
pathie
Osteopenia
aseptic
Bone necrosis
Renal
impairment
Endothel-
Dysfunction
Insulin-
resistence

Faktoren, die bei Therapiebeginn beachtet werden sollten

- Adhärenz?
- Ko-Morbiditäten, z.B. HBV, HCV
- Tuberkulose
- Alter
- Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen
- Familienanamnese: maligne Erkrankungen, Hypertonie, Diab.mell.,
- Bestehende Erkrankungen: Niere, Hyperlipidämie, Diab. Mell.
- Geschlecht (Schwangerschaft? Kinderwunsch?)
- Arbeitszeiten, Berufstätigkeit
- Komplexität/Einfachheit (Tablettenanzahl, Anzahl der tgl. Dosen, Ernährungsvorschriften)
- Drogen u/o Alkohol

Konsequenzen für die Praxis

- HIV Prävalence der > 50-jährigen zunehmend

- Management der Patienten bei bereits bestehenden Komorbiditäten.

  KHK, Diabetes, Nierenerkrankungen, Osteoporose, Depressionen, Ko-Infektionen.. - interdisziplinäre Zusammenarbeit

- **Notwendigkeit von zusätzlichen Routinekontrollen/Screening**
  - Blutfette, Blutzuckerspiegel Nierenfunktion, Osteoporose
  - Krebs Screening
  - C/P, OB-Sono, EKG, RR-Ko,

- **Hyperlipidämie**
  - Häufig, Einsatz von Lipidsenkern
  - Ansprechrate auf lipidsenkende Therapie geringer

- **Beachten von möglichen Wechselwirkungen**

Interaktionen

- HMG-CoA Reduktase Hemmer (Statine)
- Antiarrhythmika (z.B. Amiodarone)
- Säureblocker
- Antiepileptika
- Orale Antikontrazeptiva
- Narkotika
- Substitutionstherapie

www.hiv-druginteractions.org

Interaktionen

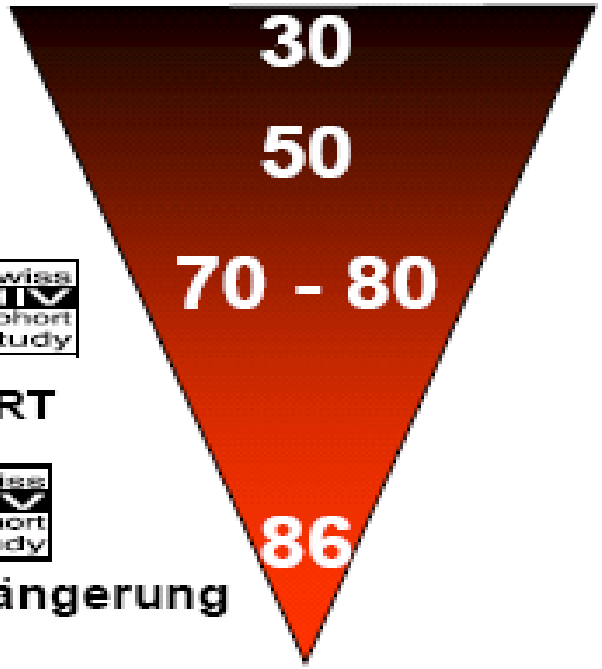
ART	Effekt auf Methadon	Effekt auf BUP	Effekt auf ART	Konsequenz
Efavirenz	AUC ↓ 57%	AUC ↓ 50%	n/a	M: Dosis ↑ B: Entzug selten
Nevirapin	AUC ↓ 46%	n/a	0	M: Dosis ↑
Atazanavir	0	AUC ↑ signifikant	n/a	B: Überdosierg. mögl., ev. B ↓
Darunavir	Konz. ↓ 16%	n/a	n/a	Klin. nicht relevant
Lopinavir	Konz. ↓ 40%	0	n/a	M: ev. Dosis ↑
Raltegravir Maraviroc	n/a n/a	n/a n/a	n/a n/a	

Bruce et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41:563-572

ART - Mortalität sank um 86%

ART – Mortalität massiv reduziert

Studie			Reduktion Mortalität %
1996 Delta	RCT	AZT vs dual ART	
1996 ACTG 175	RCT	AZT vs dual ART	
1997 CAESAR	RCT	AZT vs dual ART	
1997 ACTG 320	RCT	Dual vs HAART	
1997 SHCS	OS	No HAART vs HAART	
1998 HOPS	OS	No HAART vs HAART	
2003 EUROSIDA	OS	96/97 HAART vs 98-02 HAART	
2005 SHCS	OS	No HAART vs HAART	
2007 Danish Cohort	OS	HIV versus non HIV	



Swiss HIV Cohort Study

Swiss HIV Cohort Study

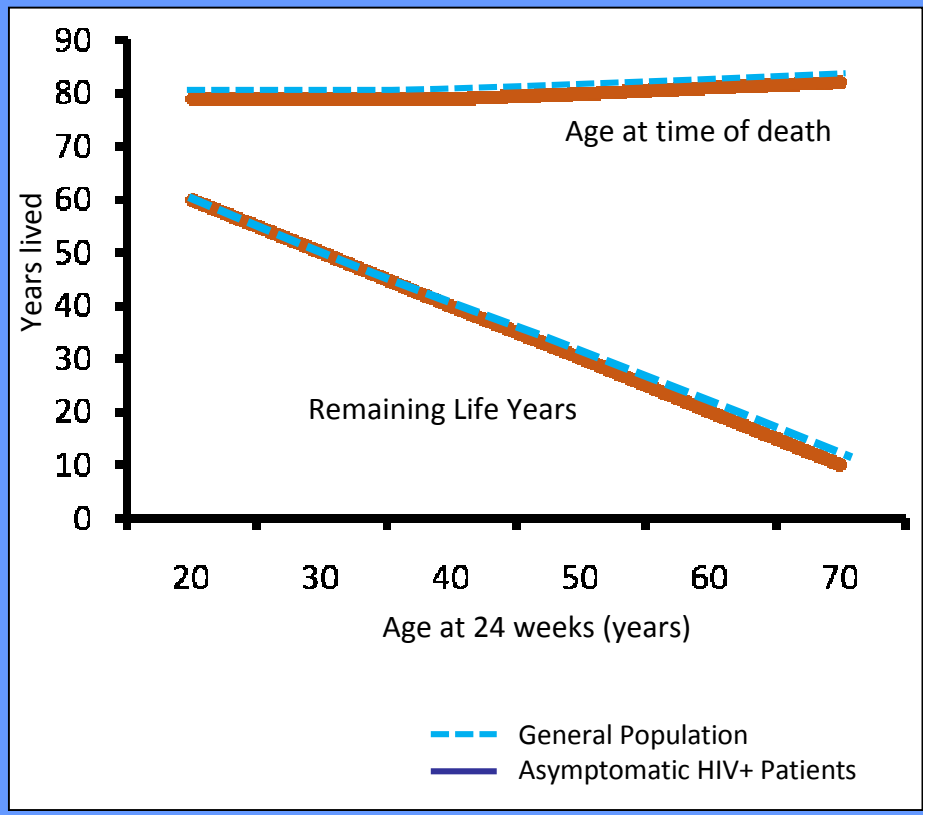
10 - 35 Jahre Lebensverlängerung
ohne HCV und IVDA

Copyright 2007 – M. Battegay - Basel

Hammer et al NEJM 1996; NEJM 1997; Gulick, NEJM 1998, Lancet 1996; Lancet 1997, Egger et al, BMJ 1997; Palella et al, NEJM 1998; Jaggy et al, Lancet 2003; Mocroft et al, Lancet 2003; Sterne et al Lancet, 2005; Lhose et al, Ann Int. Med, 2007

Lebenserwartung von HIV-Positiven Patienten

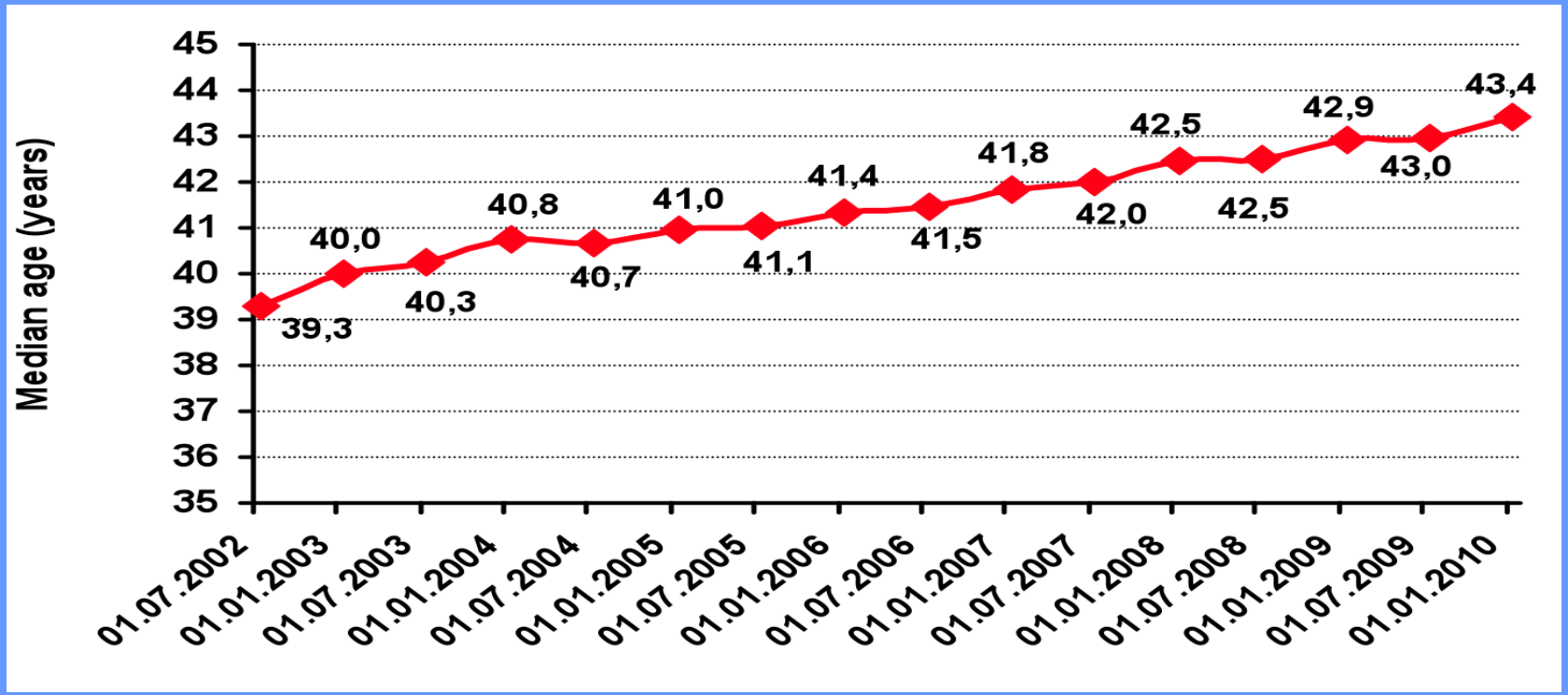
- **Vergleich der Lebenserwartung von Athena Kohorten Patienten mit der Allgemeinbevölkerung**
  - Inkludiert in ATHENA Kohorte wurden Pat. ohne AIDS Dg. und ohne ART für mind. 24 Wochen, exkludiert IVDU
  - Inkludiert 4174 Patienten , 17,580 Pat.Jahre Follow-up, all e nach 1998 diagnostiziert
  - 3710 Männer; median CD4 nach 24 Wochen 480 cells/mm^3
- **Lebenserwartung für 25-Jährige der Allgemeinbevölkerung war 53.1 (44.9-59.5) und 52.7 für asymptomatische HIV+ Patienten**
- **Die Lebenserwartung für ältere Patienten und Frauen war gering niedriger als in der Allgemeinbevölkerung**



van Sighem A, et al. 17th CROI; San Francisco, CA; February 16-19, 2010. Abst. 526.

Alter von HIV/AIDS Patienten in Österreich

Durchschnittsalter: 43.42 Jahre
26.8% sind älter als 50 Jahre.
8.8 % sind älter als 60 Jahre.
3,5% sind jünger als 25 Jahre.



Gründe für einen frühzeitigen Therapiebeginn

- Verminderte Erkrankungsprogression

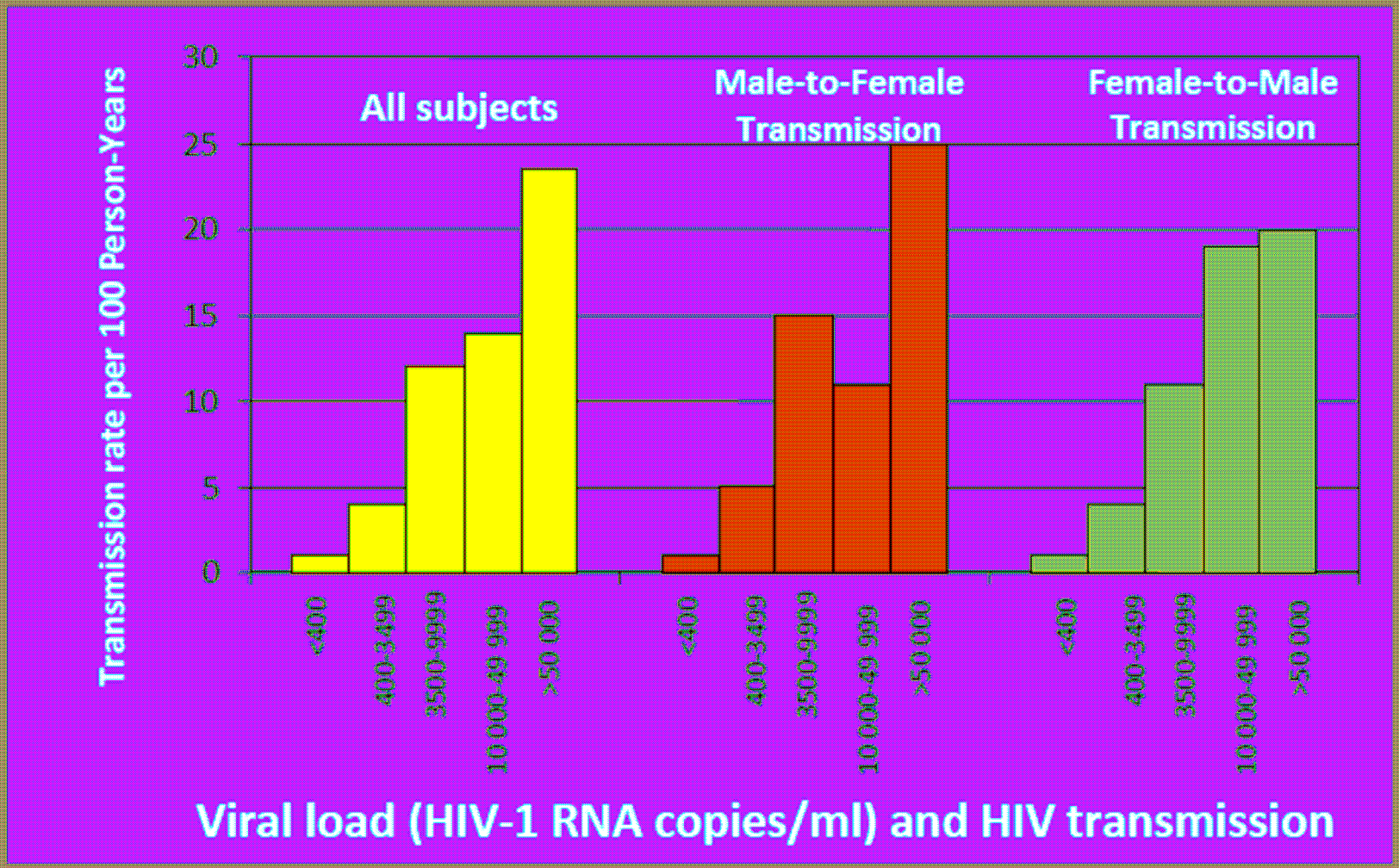
- Weniger nicht-AIDS-assoziierte Komplikationen

  Kardiovaskuläre Erkrankungen
  Maligne Erkrankungen
  Hepatopathien
  Nierenerkrankungen

- ART ist effektiver und besser verträglich als in früheren Jahren

- ART reduziert das Transmissionsrisiko

Association of Viral Load and HIV Transmission Risk



Quinn TC, et al. *NEJM* 2000; also Fideli U, et al. *AIDS Res Hum Retrovir* 2001

Einfluss der ART auf die HIV Transmission

HIV Transmissionsrisiko in heterosexuellen serodiscordanten Paaren

- HIV Transmissionsrisiko in afrikan. serodiscordanten Paaren um 92% niedriger, wenn HIV+Partner ART erhält (3381 couples)
  102 von 103 HIV Transmissionen traten auf, wenn der HIV+ Partner nicht behandelt war [1]

- Rwanda & Zambia – HIV diskordante Paare[2]
  2993 diskordante Paare inkludiert
  HIV+ Partner mit CD4 < 200 erhielten ART
  HIV Inzidenz:

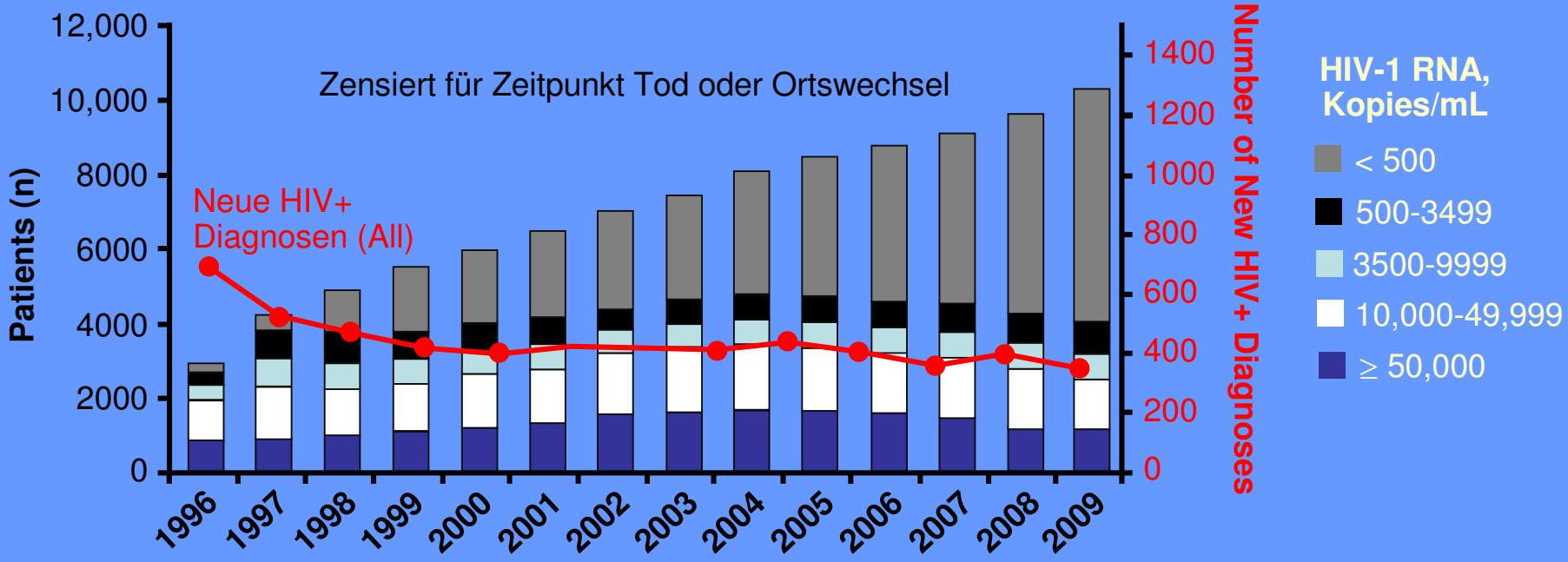
- ART: 0,7/100PY
- Keine ART: 3,4/100PY
  OR 0,2; 95% CI, 0,08-0,6

1 Donnell D, et al. CROI 2010. Abstract 136; 2 Sullivan P, et al. CROI Montreal 2009

Verringerung neuer HIV Infektionen in BC:

Testen, ART, und Virusbelastung

- Verringerung neuer HIV-Infektionen aufgrund vermehrter HIV-Testung, früherem ART-Beginn und dadurch Abfall der Virusbelastung bei Betroffen (1996-2008)
  - Trotz Anstieg der Rate Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien-Infektionen



Montaner J, et al. CROI 2010. Abstract 88LB. Reproduced with permission.

Testen und Behandeln

Eine effektive Präventionsstrategie ?

Test

Verhalten von HIV + Personen `safer`

+

Behandlung mit ART

+

Adhärenz

Dauerhafte virale Suppression

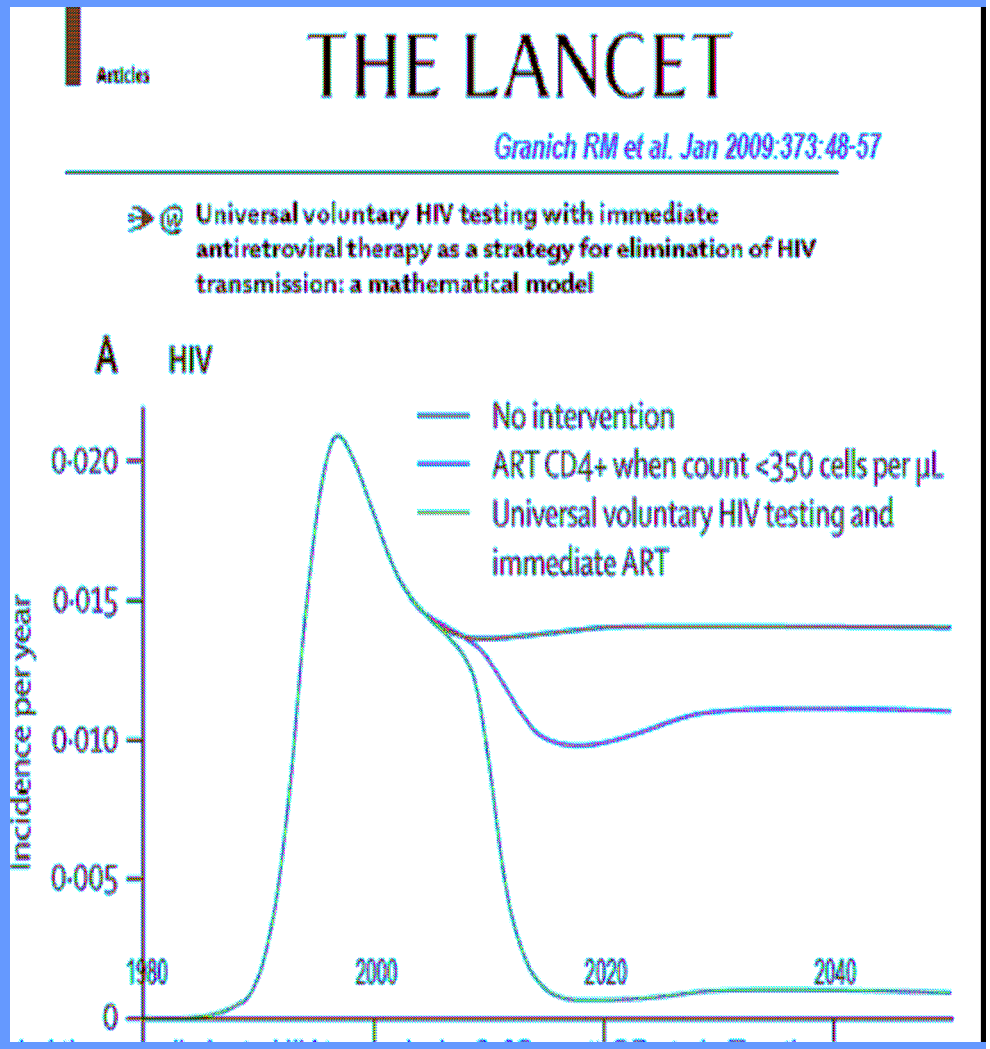
Verringerte HIV Transmission

Therapie als Prävention:

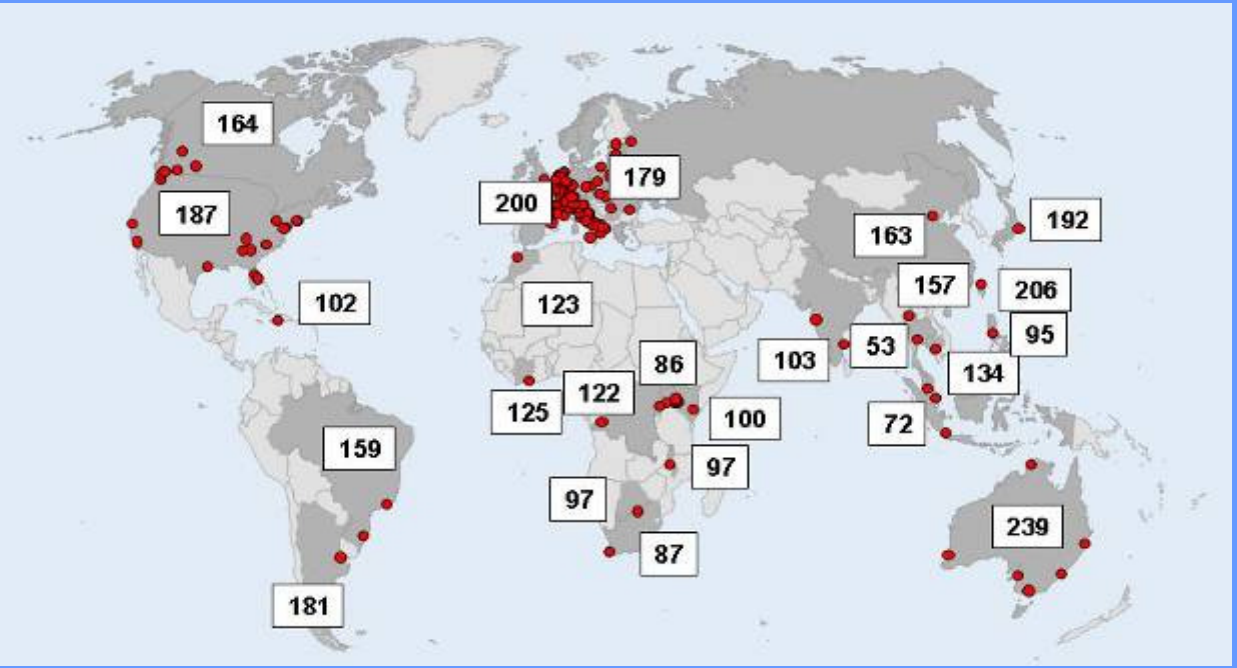
Modell: Universelle HIV Testung, sofortiger Therapiebeginn – Elimination von HIV

- Annahme:
- HIV-Testung aller , die > 15 Jahre alt sind
- Behandlung aller HIV+
- 99% Verminderung der Infektiosität

- Model prognostiziert Reduktion der HIV Inzidenz und Mortalität auf < 1Fall/1000 Personen in 10 Jahren



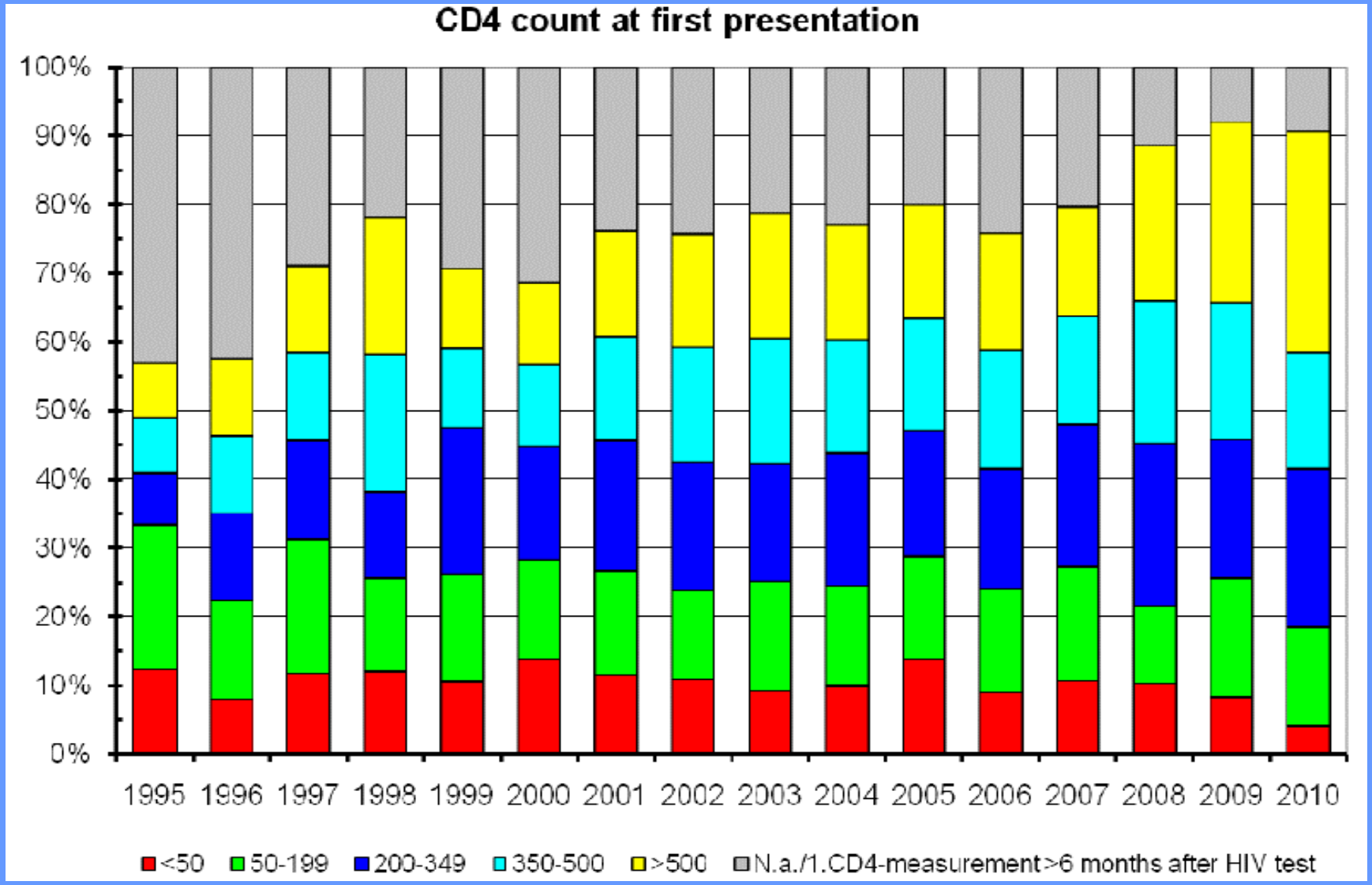
CD4 Zelzahl bei Behandlungsbeginn, 2003-5



- 42 Ländern, 176 sites; n=33,008
- Nur 20% aller HIV + kennen ihren HIV-Serostatus in Niedrig- und Mittel- Einkommen Ländern
- Seit 2000: in Sub-Sahara Afrika ART-Beginn früher – von CD4 Zellzahl 50 auf 100 cells/mm^3 angestiegen;
- In westlicher Welt: stabil bei ~150–200 cells/mm^3

Egger M, *et al. 14th CROI*, Los Angeles 2007, #62

CD4 Zellzahl zum Zeitpunkt der Diagnose in Österreich



18th Report of Austrian HIV Cohort Study 2010

HIV/AIDS in Austria

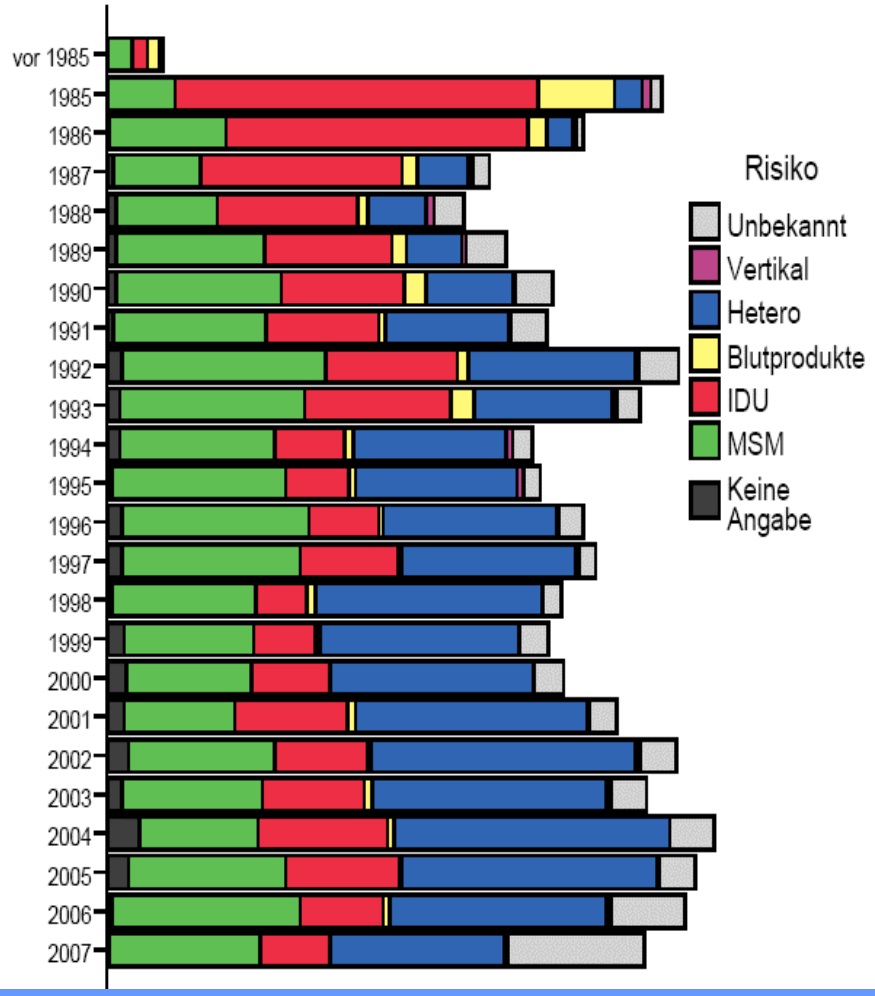
- 9,000 HIV-Infizierte Personen leben in Österreich
- Medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose:
  30 – 36 Jahre (seit 1992).
- 30.7% : Frauen
- 77.7% sind österr. Nationalität. 10.2% kommen aus Hochprävenzländer, 10.4% stammen aus Ländern mit niedriger HIV-Prävalenz.

Source: Austrian HIV Cohort Study Group, 2009

HIV Transmission

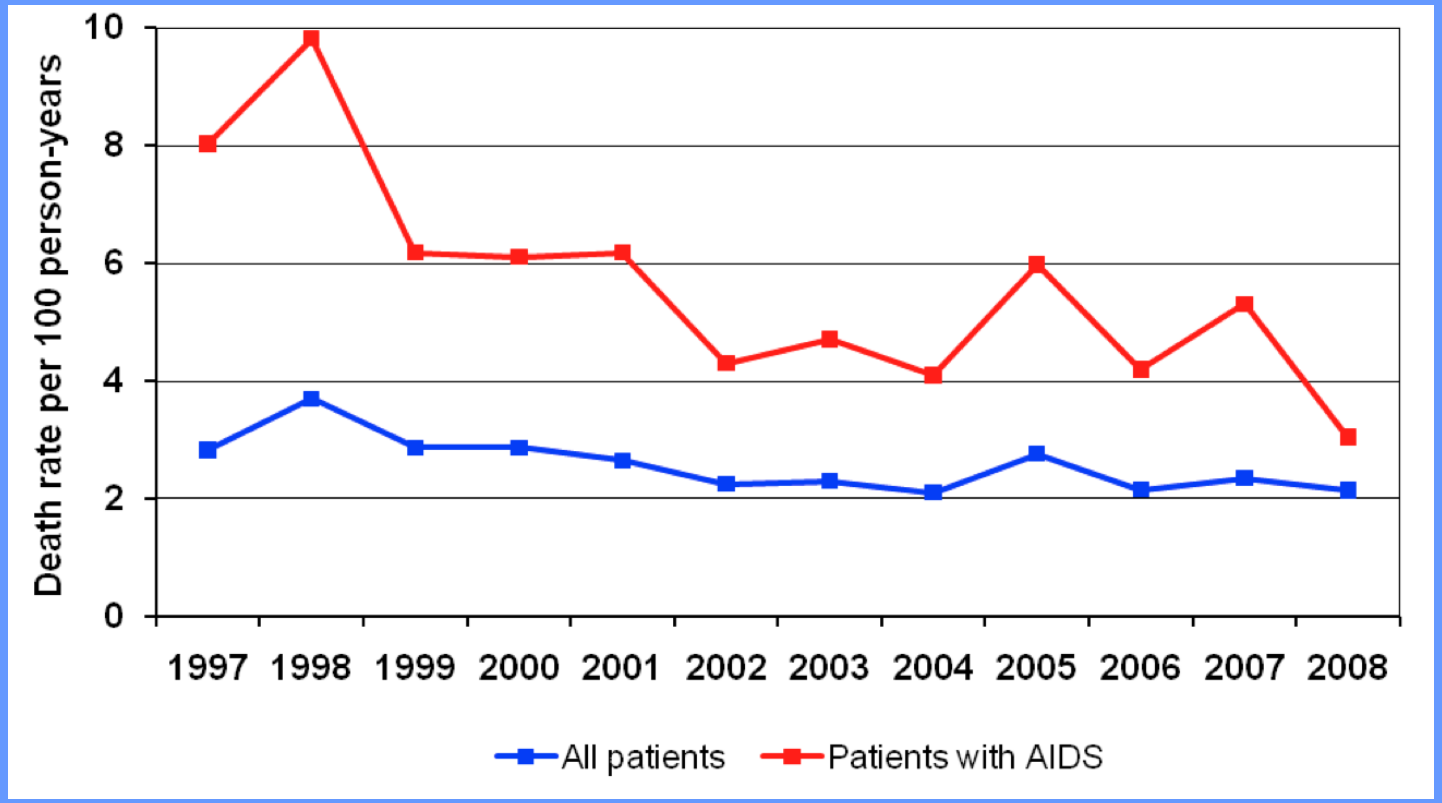
43.3% heterosexuelles, 35.3% homosexuelles Risikoverhalten, 15.8% IVDU

Abb. 1: Übersicht über die Infektionsrisiken seit 1985



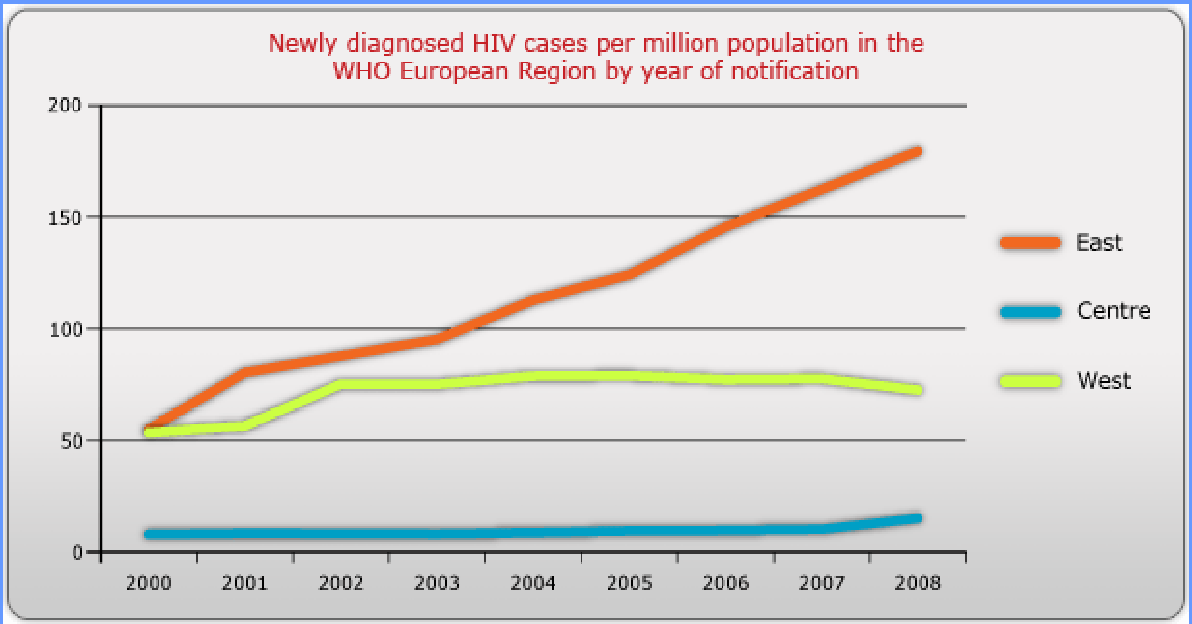
AIDS-related Mortality in Austria

- Die Reduktion der Mortalität nach Einführung der antiretroviralen Therapie ist beeindruckend.
- In 1995 betrug die Sterblichkeitsrate von AIDS Patienten of patients with AIDS 25.6 per 100 Personen-Jahre für Männer und 25.4 für Frauen. In den letzten Jahren sank die Rate unter 10 für Männer und unter 5 für Frauen.



The European AIDS Epidemic

- Die Rate neuer HIV Diagnosen hat sich in Europa zwischen 2000 und 2007 beinahe verdoppelt und stieg von 39 per 1 Million Einwohner auf 75 per 1 Million Einwohner.
- Die Rate in EECA beträgt 165 per Million Einwohner.
- Geschätzte 2.35 Millionen PLHIV in Europe & Central Asia (2008)



Source: European Center for Disease Prevention and Control, WHO, Dec 2008

Die Globale AIDS Epidemie

- 60 Millionen Menschen wurden mit dem HI-Virus seit dem Beginn der Epidemie infiziert.

- 25 Millionen starben an AIDS

- 2010: 33.3 Millionen Menschen leben mit HIV
  - 2.6 Millionen neue Infektionen
  - 1,8 Million AIDS-assozierten Todesfälle
  - 430,000 Kinder wurden mit HIV geboren
  - 2.1 Millionen Kinder unter 15

5,2 Millionen HIV+ Menschen haben Zugang zur ART

15 Mio bedürfen einer ART

HIV 1981 - 2011

- **1981 – 1995:**

  HIV – AIDS –Tod

  Tödliche Ekrankung, wie Malaria, Tbc, Krebs,.

- **2011:**

  HIV-Infektion: chronische Erkrankung

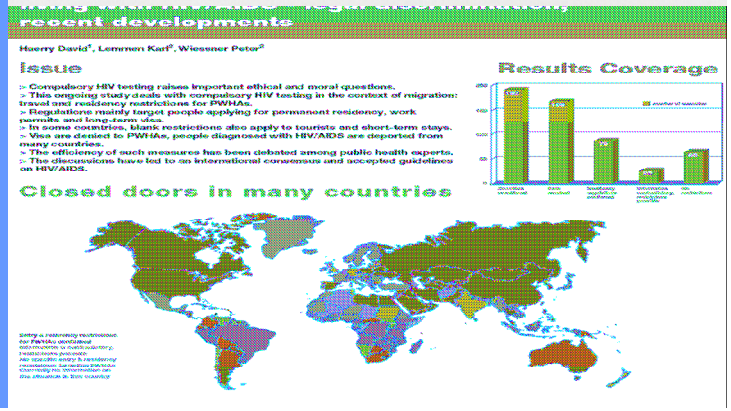
  Betrifft nicht nur die physische Gesundheit, sondern auch die soziale Integrität und die psychische Gesundheit

- **1982 – 2011:**

  Stigma and Diskriminierung

  Können ebenso zerstörerisch sein, wie die Erkrankung selbst

Leben mit dem Virus



Das Virus kann jeden treffen, der uninformiert, sorglos oder ignorant ist.

- Die Konsequenzen sind allerdings unterschiedlich und abhängig davon, wo man geboren ist bzw. lebt.

Henning Mankell