
HIV^oREPORT.DE

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E.V.

Ausgabe Nr. 04/2007 vom 01.04.2007

WHO und UNAIDS geben Empfehlungen des Expertentreffens über die Rolle der Beschneidung von Männern im Rahmen der HIV-Prävention bekannt

Als eine Antwort auf den dringlichen Bedarf, die Zahl der HIV-Neuinfektionen weltweit zu senken, haben die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und das UNAIDS-Sekretariat ein internationales Expertengremium einberufen, um festzustellen, ob die Beschneidung von Männern als Präventionsmaßnahme zur Verhinderung von HIV-Übertragungen empfohlen werden soll.

Auf der Basis der vorgelegten Beweise, die als zwingend angesehen wurden, haben das Expertengremium empfohlen, dass die Beschneidung von Männern nunmehr als eine wichtige, ergänzende Intervention zur Reduktion des Übertragungsrisikos heterosexuell erworbener HIV-Infektionen von Männern angesehen werden muss. Das Expertengremium traf sich vom 6. – 8. März 2007 in Montreux und bestand aus Repräsentanten einer breiten Mischung von Interessengruppen – einschließlich Regierungen, Menschenrechtsgruppen, Frauenrechtsgruppen, jungen Menschen, Geldgebern und Organisationen, die Programme (wie etwa Präventionsprogramme) vor Ort umsetzen.

„Die Empfehlungen stellen für die HIV-Prävention einen signifikanten Schritt nach vorne dar.“, so Dr. Kevin De Cock, Direktor des HIV/AIDS Departments der World Health Organisation. „Länder mit einer hohen Rate heterosexueller HIV-Transmission und einem niedrigen Anteil beschnittener Männer haben nun zusätzliche Interventionsmöglichkeiten, die das Übertragungsrisiko für heterosexuelle Männer senken können.“

INHALT

<i>WHO und UNAIDS geben Empfehlungen des Expertentreffens über die Rolle der Beschneidung von Männern im Rahmen der HIV-Prävention bekannt</i>	1
Die Beschneidung von Männern sollte Teil einer umfassenden HIV-Präventionsstrategie sein	2
Maximierung des Nutzens für die öffentliche Gesundheit	2
Mehr Forschung wird zur Weiterentwicklung von Präventionsprogrammen benötigt	2
<i>Entecavir (Baraclude) kann beim HI-Virus Resistenzmutationen selektieren</i>	3
<i>Strafrecht gegen unsafes Sex – Ein Blick über die Grenzen</i>	4
Wie sieht die Situation in diesen beiden Ländern aus?.....	4
Österreich	4
Schweiz.....	5
UNAIDS warnt	5
<i>Durch HIV-Medikamente verursachte Leberschäden</i>	5
NRTI-Toxizität	8
NNRTI-Toxizität	8
PI-Toxizität	9
CCR5-Toxizität.....	10
DILI-Management	10
Schlussfolgerungen.....	11
<i>Impressum</i>	11

Die Förderung der Beschneidung in diesen Ländern führt zu einem unmittelbaren Nutzen für die Einzelperson. Allerdings wird es eine Anzahl von Jahren vergehen, bevor wir erwarten können, die Auswirkungen dieses Investments auf die Epidemie sehen zu können.“

Als Beweise wurden die Ergebnisse von drei randomisierten, kontrollierten Studien aus Kisumu (Kenia), Rakai (Uganda) und Orange Farm (Südafrika) herangezogen. In diesen Studien reduzierte die Beschneidung der Männer ihr Risiko, sich auf heterosexuellem Weg mit HIV anzustecken im etwa 60 %. Diese Studien haben die Ergebnisse zahlloser Beobachtungsstudien gestützt, deren Ergebnisse eine Korrelation zwischen geografischen Regionen mit niedrigerer HIV-Prävalenz und einer hohen Rate der Beschneidung von Männern in einigen afrikanischen und anderen Ländern und nahe legen. Mit den Daten der drei randomisierten, kontrollierten Studien und Ergebnissen der Grundlagenforschung zusammen, scheint nur – zumindest teilweise – eine ursächliche Beziehung etabliert zu sein.

Derzeit sind schätzungsweise nur etwa 665 Millionen Männer – etwa 30 % der männlichen Weltbevölkerung – beschnitten.

Die Beschneidung von Männern sollte Teil einer umfassenden HIV-Präventionsstrategie sein

Die Beschneidung von Männern sollte immer als ein Teil einer umfassenden HIV-Präventionsstrategie gedacht werden, die Testberatung und Test, Behandlung sexuell übertragener Erkrankungen, Förderung von Safer Sex, Verfügbarkeit von Kondomen für Männer und Frauen sowie die Anleitung zum korrekten und konsistenten Gebrauch einschließt. Die Beratung beschnittener Männer und ihrer Sexualpartnerinnen ist notwendig, um sie davor zu bewahren, ein falsches Gefühl der Sicherheit zu entwickeln und ungeschützt Sex zu praktizieren, denn hochriskante Verhaltensweisen können den Teilschutz der Beschneidung aushöhlen.

„In der Lage zu sein, eine zusätzliche Präventionsmethode anbieten zu können, ist ein bedeutsamer Schritt in Richtung Kontrolle der Epidemie.“, meint Catherine Hankins, Associate Director, Department of Policy, Evidence and Partnerships der UNAIDS. „Allerdings

müssen wir uns darüber im Klaren sein, dass die Beschneidung von Männern keinen vollständigen Schutz vor einer HIV-Infektion darstellt. Männer und Frauen, die die Beschneidung des Mannes als eine Präventionsmethode einsetzen wollen müssen weiterhin andere Formen des Schutzes verwenden – wie etwa das Kondom für den Mann oder die Frau, Abstinenz und Reduktion der Zahl der Sexpartner.“ [...]

Maximierung des Nutzens für die öffentliche Gesundheit

Am schnellsten werden Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit entstehen, wenn die Beschneidung von Männern zuerst dort vorangetrieben wird, wo die Inzidenz heterosexuell erworbener HIV-Infektionen hoch ist. Daher hat das Expertengremium empfohlen, dass Länder mit einer hohen Prävalenz, einer generalisierten heterosexuellen HIV-Epidemie, die aktuell eine niedrige Rate männlicher Beschneidung aufweisen, dringend den Zugang zu Beschneidungsmöglichkeiten erhöhen. Eine noch schnellere Auswirkung auf die öffentliche Gesundheit kann erzielt werden, wenn zuerst Altersgruppen beschnitten werden, die das höchste Risiko einer HIV-Infektion haben. [...] Mathematische Modelle haben ergeben, dass die männliche Beschneidung im südlichen Afrika über einen Zeitraum von 20 Jahren 5,7 Millionen neue HIV-Infektionen und 3 Millionen HIV-bedingte Todesfälle verhindern kann. [...]

In Ländern, in denen sich die HIV-Epidemie in spezifischen Populationen wie Sexarbeiter(inne)n, intravenöse Drogenkonsumenten und Männer, die Sex mit Männern haben, konzentriert, würde die Bewerbung der männlichen Beschneidung in der Allgemeinbevölkerung nur begrenzte Auswirkungen haben. Aber auch hier können sich individuellen Nutzen für Männer ergeben, die ein hohes Risiko für eine heterosexuell erworbene HIV-Infektion haben.

Mehr Forschung wird zur Weiterentwicklung von Präventionsprogrammen benötigt

Das Expertentreffen identifizierte eine Reihe von Bereichen, in denen weitere Forschung benötigt wird, um Programme zur männlichen Beschneidung zu entwickeln. Das bezieht sich auf den Einfluss der männlichen Be-

schneidung auf die sexuelle Übertragung von HIV-positivern Männern auf Frauen, der Einfluss der Beschneidung auf die Gesundheit von Frauen jenseits von HIV (etwa verringerte Rate von Gebärmutterhalskrebs), die Risiko/Nutzen-Kalkulation der Beschneidung von HIV-positiven Männern, die Schutzwirkung der Beschneidung für den insertiven Part bei homo- oder heterosexuellem Analverkehr und Forschung über die notwendigen Ressourcen und die effektivste Art um hochqualitative

medizinische Beschneidungen flächendeckend anbieten zu können. Forschung um Herauszufinden, ob sich bei Männern, die beschnitten wurden, und ihrem sozialen Umfeld die Wahrnehmung und das Risikoverhalten über einen längeren Zeitraum verändern, sind essentiell.

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr10/en/index.html>

Entecavir (Baraclude) kann beim HI-Virus Resistenzmutationen selektieren

Das hochwirksame, zur Behandlung des Hepatitis B-Virus eingesetzte Medikament Entecavir (Handelsname Baraclude) hat gezeigt, dass es – entgegen der Ergebnisse aller bisherigen Untersuchungen – doch auch eine gegen HIV gerichtete Wirkung hat. Wie Wissenschaftler auf der 14. Retroviruskonferenz Anfang März in Los Angeles berichteten, kam es zu Resistenzmutationen des HIV bei drei HBV/HIV-Ko-Infizierten, die keine gegen HIV gerichtete antivirale Therapie einnahmen.

Entecavir ist ein Guanosin-nukleosidanaloger Reverse Transkriptase-Inhibitor mit Aktivität gegen die HBV-Polymerase. In den USA wurde Baraclude im März 2005, in der EU Ende Juni 2006 zugelassen. Aufgrund der von der Herstellerfirma Bristol Myers Squibb durchgeführten Laborversuche wurde bisher davon ausgegangen, dass Entecavir keine klinisch relevante Wirksamkeit gegen HIV hat. Die Behandlungsempfehlungen der HBV-Infektion empfehlen Entecavir als First-Line Medikament bei HIV/HBV-Ko-Infizierten.

Dr. Chloe Thio von der Johns Hopkins Universität wurde neugierig, als sie feststellte, dass zwei ko-infizierte Patienten ein steiles Absinken der HIV-Viruslast um mehr als eine log-Stufe zeigten, kurz nachdem sie mit der Baraclude-Therapie begonnen hatten.

Nach einer gewissen Zeit stieg die HIV-Viruslast der Patienten wieder an – ein Muster, das man regulär bei der Entwicklung viraler Resistenzen gegen die Therapie sehen kann. Thio hielt das nicht für einen Zufall und begann, nach einer zu Grunde liegenden Ursache zu suchen.

Thio präsentierte auf der CROI drei Fallberichte HIV/HBV-ko-infizierter Patienten mit einer relativ niedrigen HIV-Viruslast und stabiler Helferzellzahl, die aufgrund dieser Werte keine HAART benötigten. Diese Patienten erhielten alle eine Monotherapie mit Entecavir zur Behandlung ihrer Hepatitis B-Infektion. Sie zeigte, dass bei diesen Patienten die HIV-Viruslast um mindestens eine Logstufe absank – bei einem Patienten sogar um drei Logstufen.

Sie untersuchte die Fähigkeit von Entecavir, die HIV-Vermehrung zu unterdrücken mit Hilfe neuer Sensitivitätsassays. „Die Dosis-Response-Kurven sind sehr interessant. Bei AZT und 3TC erzielt man eine dosisabhängige Inhibition – je mehr Substanz man gibt, desto stärker die Inhibition.“, so Dr. Thio. „Bei Entecavir verhält es sich anders. Bei einer Dosis von mehr als 10 µmol verändert sich die Inhibition nicht mehr. Diese ungewöhnliche Dosis-Response-Kurve kann möglicherweise der Grund dafür sein, dass die anti-HIV-Aktivität mit weniger sensitiven Assays nicht festgestellt werden konnte.“

Der vielleicht besorgniserregendste Aspekt von Thios Arbeit ist, dass „die Inhibition stark genug ist, um bei einem dieser drei von uns intensiv untersuchten Patienten, eine M184V-Mutation selektiert worden ist, die eine Medikamentenresistenz gegen Lamivudin (Epivir) und Emtricitabine (Emtriva) bedingt – was diese Substanzen für die HIV-Behandlung bei diesem Patienten unbrauchbar macht.“ Diese Resistenz macht den Einsatz von Kombinationspräparaten, die Lamivudin oder Emtricitabine enthalten (Combivir, Truvada und Atripla) ebenfalls sinnlos.

Dr. Thio und Kollegen haben einen dieser Patienten sehr genau untersucht. Sie fanden keine M184V-Mutation in der HIV-RNA zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, aber nach vier Monaten konnten bei 61 % der HIV-Klone diese Mutation nachgewiesen werden, nach sechs Monaten bereits bei 91 %. Die Arbeitsgruppe untersucht derzeit die HIV-Erbinformation eines zweiten der drei Patienten aus einer Blutprobe, die zwei Monate nach Therapiebeginn mit Entecavir entnommen worden ist, um herauszufinden, ob die M184V zu diesem Zeitpunkt nachgewiesen werden kann.

Thio ist der Überzeugung, dass die Therapieempfehlungen zur Behandlung der HBV-Infektion überarbeitet werden müssen, um die neuen Erkenntnisse einzuarbeiten. „Das deutet darauf hin, dass alle Medikamente, die

möglicherweise auch gegen HIV wirksam sein könnten mit sehr sensitiven Assays untersucht werden müssen, um herauszufinden, ob sie gegen HIV wirken oder nicht.“

Diese Resistenzmutation dürfte sich bei Patienten nicht entwickeln, die erfolgreich eine HIV-Therapie durchführen. Sie könnte aber Einfluss auf die Fragestellung haben, ob und wie nur die HBV-Infektion bei ko-infizierten Patienten behandelt werden soll. Das wird möglicherweise in asiatischen Ländern von erheblich höherer Bedeutung sein, da dort die HBV-Prävalenz deutlich höher ist, eine HBV-Infektion in sehr jungen Jahren erworben wird und eine HIV-Therapie eher später als in Europa oder den USA begonnen wird.

14th CROI: Abstract 136LB.

Strafrecht gegen unsafes Sex – Ein Blick über die Grenzen

Die Bundesregierung lässt untersuchen, wie andere EU-Staaten mit strafrechtlichen Maßnahmen gegen HIV-Übertragung vorgehen. Ein Blick über die Grenzen öffnet erschreckende Perspektiven.

Marion Caspers-Merk (SPD), parlamentarische Staatssekretärin im Bundes-Gesundheitsministerium, bestätigte Presseberichten zufolge gegenüber dem Grünen-Bundestagsabgeordneten Volker Beck auf Nachfrage, in einem derzeit laufenden Forschungs-Vorhaben werde untersucht, welche Erfahrungen andere EU-Staaten mit strafrechtlichen Maßnahmen gegen Aids allgemein sowie speziell der Anbahnung von Bareback-Sex im Internet gemacht haben. „Wenn die Ergebnisse vorliegen, werden wir über weitere Maßnahmen sprechen“, so Caspers-Merk. Alles, was „erwiesenermaßen nutzt, werde umgesetzt“, kündigte sie an.

Caspers-Merks Ankündigung passt gut in den Kontext der jüngsten Bundestagsdebatten zu Aids, insbesondere auch dem 'Spahn-Antrag'^[1], der ebenfalls auf strafrechtliche Maßnahmen gegen Bareback zielte und hier insbesondere die Erfahrungen von Österreich (EU-Mitglied) und der Schweiz (nicht EU-Mitglied) ansprach.

¹ <http://dip.bundestag.de/btd/16/041/1604111.pdf> und <http://dip.bundestag.de/btd/16/046/1604650.pdf>

Im (am 23. März im Bundestag beschlossenen) 'Spahn-Antrag' wurde die Bundesregierung aufgefordert, die Erfahrungen Österreichs und der Schweiz mit Strafrechts-Verschärfungen auf eine Übertragbarkeit auf Deutschland zu untersuchen.

Wie sieht die Situation in diesen beiden Ländern aus?

Österreich

§ 178 und § 179 StGB behandeln die vorsätzliche bzw. fahrlässige Gefährdung von Menschen durch übertragbare Krankheiten. Für eine Strafbarkeit genügt, dass eine Infektion durch eine Handlung möglich gemacht wird (Infektion nicht erforderlich für Strafbarkeit). Nach österreichischer Rechtsprechung liegt Fahrlässigkeit bereits dann vor, wenn ein Betroffener zwar nichts von seiner Infektion weiß, aus den konkreten Umständen aber Kenntnis davon erlangt haben müsste.

Bisher fanden circa knapp 40 Verfahren statt, ca. 30 Personen wurden verurteilt.

Die Einschätzung, Bareback sei per se etwas ganz Gefährliches, wird auch von den österreichischen Aidshilfen in der Öffentlichkeit geteilt. Die Aidshilfe würde sich bemühen, Bareback-Veranstaltungen zu verhindern, wenn dies nicht erfolgreich sei auch mit rechtlichen Schritten, so ein Vertreter der Aidshilfe Wien.

Schweiz

Art. 231 StGB (Verbreiten einer gefährlichen menschlichen Krankheit) - Strafbarkeit selbst dann, wenn die (bis dato nicht infizierte) Person zugestimmt hat, allerdings muss Infektion stattgefunden haben (nicht nur Versuch).

Zudem möglich: Körperverletzung oder versuchte Tötung nach Art. 122, 123, 111 & 112 StGB.

Bisher über 30 Ermittlungsverfahren, mehr als 20 Personen verurteilt. Auch die Übertragung von Hepatitis C wird strafrechtlich verfolgt.

Die geltenden Regelungen werden in der Schweiz immer wieder kritisch kommentiert und Abschaffung gefordert (wie 2001 von der Aidshilfe Schweiz), sie sind aber weiterhin in Kraft. Im Gegenteil, Roger Staub vom Bundesamt für Gesundheit (Schweiz) ist stolz darauf durchgesetzt zu haben, dass die Einhaltung der Präventionsvereinbarung in den Betrieben kontrolliert und mit Schließung gedroht wird.

In den EU-Staaten ist die Situation hinsichtlich des strafrechtlichen Umgangs mit HIV-Infektionen sehr unterschiedlich. Die Kriminalisierung von Positiven ist EU-weit in unterschiedlichem Umfang ein Problem.

Vor diesem Hintergrund befasst sich mit diesem Thema nicht nur das vom BMG in Auftrag gegebene Gutachten, sondern auch eine Untersuchung von GNP+ und Terrence Higgins Trust, deren erste Ergebnisse im November 2006 in Glasgow vorgestellt wurden.

Diese Analyse betrachtet den Bereich der Staaten, die die Europäische Konvention für Menschenrechte unterzeichnet haben. In mindestens 21 dieser Staaten fanden Verurteilungen wegen HIV-Infektion statt - 'Spitzenreiter' waren Schweden sowie Österreich und die Schweiz.

UNAIDS warnt

Eine Tendenz zum zunehmenden Einsatz des Strafrechts stellt auch UNAIDS fest und warnt, dies führe möglicherweise zu einer Rückkehr zur alten (und wenig erfolgreichen) Politik der Schuldzuweisungen, zunehmender Stigmatisierung und abnehmender Eigenverantwortung für den eigenen Schutz. Die Anwendung des Strafrechts bei HIV-Übertragung sei unangemessen und kontraproduktiv, diese Erkenntnis von 2002 gelte auch 2007 unverändert.

<http://ondamaris.blogspot.com/2007/04/strafr echt-gegen-unsafen-sex-ein-blick.html>

Durch HIV-Medikamente verursachte Leberschäden

Bericht vom 8th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophie in HIV

Marion Peters von der University of California, San Francisco, hielt auf dem 8. Lipodystrophie-Workshop einen Vortrag, der einige Besorgnis erregte. Die referierte über durch Medikamente verursachte Leberschäden bei HIV-Positiven.

Da es derzeit keine Biomarker zur Diagnose der DILI (drug induced liver injury) gibt, ist DILI im Wesentlichen eine Ausschlussdiagnose. Um Leberschäden besser zuordnen zu können, sind allerdings Anstrengungen unternommen worden, die verursachenden Faktoren zu identifizieren/definieren.

(So gibt es ein vom NIH finanziertes DILI-Netzwerk, was jeden akuten oder chronischen Fall einer DILI untersucht und versucht, ursächliche Beziehungen zu untersuchen – www.fda.gov/cder/livertox/.)

Das Spektrum der Leberschäden ist sehr groß. So kann die Schädigung der Leber durch die Schädigung der Leberzellen (nekrotisierende Entzündungen, Steatosis, Phospholipidase, Zirrhose, pseudoalkoholische Lebererkrankung), cholestatisch (durch Schädigung bzw. Sklerose der Gallengänge und Gallenwege), durch Granulome, durch Schädigungen der Blutgefäße der Leber (eine recht häufig durch Medikamente verursachte Schädigung der Leber) oder durch Neoplasien hervorgerufen werden.

Versucht man, Lebertoxizität zu klassifizieren, kann man sie auf verschiedene Arten unterscheiden:

- direkte Schädigung (Intrinsische Toxizität) oder Idiosynkrasie des Patienten (angeborene Überempfindlichkeit gegenüber (exogenen) Stoffen bereits beim ersten Kontakt aufgrund von Enzymdefekten) oder
- Überempfindlichkeitsreaktion oder allergische Reaktion oder
- aufgrund des Typs der Schädigung: die Gallengänge und -wege oder die Leberzellen betreffend oder
- nach der Beeinträchtigung spezifischer Stoffwechselfunktionen der Leber
- mitochondriale DNA-Polymerase γ (etwa durch NRTI)
- Glukunoryltransferase (etwa durch PI)

Vergleicht man Reaktionen auf intrinsische Lebergifte mit idiosynkratischen Reaktionen, lassen sich folgende Unterschiede sehen:

Intrinsische Reaktionen sind

- Reproduzierbar
- Dosisabhängig
- schädigen die Leberzellen etwa durch die Unfähigkeit, toxische Metaboliten auszuschleiden
 - schädigen die Gallengänge

Auf der anderen Seite sind idiosynkratische Reaktionen

- Selten
- Hypersensitivitätsreaktionen
- Reaktionen auf toxische Metabolite

Vergleicht man aufgrund des Typs der Schädigung Leberzellschäden mit Schädigungen der Gallengänge und -wege, sind:

Hepatozelluläre Schäden durch folgende Aspekte gekennzeichnet:

- Erhöhung der AST
- Erhöhung der ALT
- Erhöhung des Bilirubins

Die konkrete Erhöhung der AST und ALT-Werte haben jedoch keinen prognostischen Wert.

Die Prognose ist jedoch stark mit dem Ausmaß der Bilirubin-Erhöhung verknüpft.

Cholestatische Schädigungen sind gekennzeichnet durch:

- Erhöhung der Alkalischen Phosphatase
- Erhöhung der GGT
- Erhöhung des Bilirubins

Eine isolierte Erhöhung der GGT ist kein Anzeichen für eine cholestatische Leberschädigung. Dazu ist eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase zwingend notwendig. Eine Bilirubin-Erhöhung ist zur Diagnose nicht notwendig, sie kann sich später entwickeln.

Es gibt jedoch Medikamente, die eine Mischform aus beiden Formen verursachen.

Die FDA hat folgende Parameter untersucht, bei denen DILI als Diagnose in Erwägung gezogen werden muss:

Diese Parameter basieren auf randomisierten placebokontrollierten Studien, bei der Auswertung wurden die Verum- und die Placebo-Gruppen getrennt. Patienten wurden ausgewertet nach:

- ALT oder AST-Erhöhung mehr als das 3-, 5-, 10- oder 20-fache des oberen Normalwertes (upper limit of normal: ULN) oder
- Erhöhung der Alkalischen Phosphatase um mehr als das 1,5-fache des ULN oder
- Erhöhung des Gesamtbilirubins um mehr als das 1,5-fache des ULN)

In einer gesonderten Analyse wurden diejenigen Patienten ausgewertet, bei denen sowohl die ALT, die AST als auch die Bilirubin-Werte erhöht waren.

Ferner stellten sie fest, dass die Geschwindigkeit der Veränderungen von Bedeutung ist: Je schneller die Veränderungen, desto ausgeprägter die Leberschädigung. Um zu der Diagnose DILI zu gelangen, müssen andere Erkrankungen ausgeschlossen werden. Zur Bestätigung der Diagnose, schlagen sie eine Re-Exposition vor.

Marion Peters erinnerte an Hyman Zimmerman, den „Vater der Hepatotoxizität“.

Zimmerman hat zeigen können, dass zwischen 10 und 50 % aller Patienten mit hepatozellulären Schädigungen, die eine Erhöhung der ALT-, AST- und Bilirubin-Werte ha-

ben, an einem tödlichen Leberversagen versterben.

Nun ist die Erhöhung der ALT-, AST- oder der Bilirubin-Werte bei HIV-Infizierten recht häufig. Allerdings ist die Kombination selten.

Die FDA verwendet die Kombination aus einer ALT-/AST-Erhöhung um mehr als das 3-fache des ULN plus einer Erhöhung des Gesamtbilirubins um mehr als das 1,5-fache des ULN als einen Indikator. Diese Indikatoren

wurden zu Ehren von Zimmerman Hy'sches Gesetz genannt.

Die klinische Relevanz dieser Kombination wurde in verschiedenen klinischen Szenarien validiert:

So verstarben 12,7 % der Patienten unter Troglitazon-Therapie mit derartigen Werten oder benötigten eine Lebertransplantation.

Die AIDS Clinical Trail Group (ACTG) verwendet die folgenden Kriterien für eine DILI:

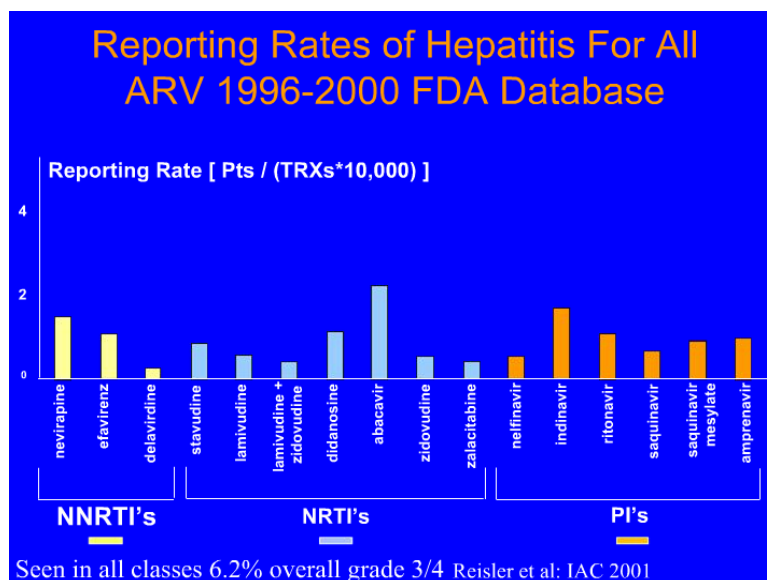
ACTG Definition of DILI (xULN)

Test	mild	mod	severe	life threat
Grade	1	2	3	4
• AST	1.25-2.5x	>2.5-5x	>5-10x	>10x
ALT				
Alk Phos				
• Bili	1-1.5x	>1.5-2.5x	>2.5-5x	>5x

Flares 3x baseline used in liver studies

<http://www.fda.gov/cder/rdmt/rti/rti.htm>
www.fda.gov/DAIDIS/2006/07/20/rti/TB_ToxicityTables_Adult_TRP_v01a.pdf

Das folgende Dia stellt die berichteten Leberschäden der FDA-Datenbank zwischen 1996 und 2000 für alle antiretrovirale Medikamente dar.



Sieht man nun bei einem HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie erhöhte Leberwerte, ist noch lange nicht gesagt, dass die Leberschädigung auf die ART zurückzuführen ist. Viele HIV-Patienten nehmen Alkohol und Drogen zu sich, bekommen Antibiotika oder

Pilzmedikamente. Viele nehmen Antidepressiva. Dazu kommen noch nicht verschreibungspflichtige Substanzen und so genannte alternative Präparate, die die Leber erheblich schädigen können. Darüber hinaus muss natürlich auch an Ko-Infektionen mit HBV

oder HCV und an andere Lebererkrankungen (vor allem die nicht alkoholinduzierte Fettleber) gedacht werden. Außerdem ist bislang nicht gut beschrieben, ob und wie HIV die Leber schädigt.

Ein fulminantes Leberversagen hat – je nach verursachender Substanz – eine Sterblichkeitsrate von bis zu 60 %. Allerdings ist ein fulminantes Leberversagen selten.

Fulminantes Leberversagen ist mit einer ganzen Reihe Medikamente vergesellschaftet, die in der Behandlung von HIV-Patienten regulär eingesetzt werden, bzw. „gewöhnlichen“ Drogen: Steroide, Fettsenker, Antibiotika, Antimykotika, Antituberkulostatika, psychotrope Medikamente, Niacin, Ecstasy, Pilze, chinesische Kräutermedizin.

NRTI-Toxizität

Die Lebertoxizität der NRTI liegt mit 2/100 exponierter Fälle niedriger, als die der PI (6,3/100). Sie ist im Wesentlichen durch mitochondriale Toxizität mit Verfettung der Leber und Laktatazidose gekennzeichnet. Peters erinnerte daran, dass die NRTI-Toxizität in zwei Bereiche unterteilt werden muss:

Die akute, schwere Verlaufsform ist mit 1,3 – 3,9 Fällen/1000 Patientenjahren der Exposition selten. Sie ist u.a. von einer Erhöhung des Laktatwertes auf über 5mmol/l und Azidose gekennzeichnet. Das relative Risiko erhöht sich bei einer Ko-Infektion mit HCV und/oder HBV um das 3,7-fache.

Die chronische Erhöhung der Laktatwerte als zweite Verlaufsform ist mit 8 – 14,5 Fällen/1000 Patientenjahren der Exposition deutlich häufiger. Sie ist von einer Erhöhung der Laktatwerte auf weniger als 5 mmol/l ohne Azidose gekennzeichnet und verläuft in der Regel asymptomatisch.

Derzeit gibt es kaum Vorstellungen darüber, wie diese recht große Patientenpopulation behandelt werden muss. Aufgrund der andauernden Medikamenten-Exposition besteht ein recht hohes Risiko, dass sich der Leberschaden immer weiter entwickelt.

NNRTI-Toxizität

In einer retrospektiven Metaanalyse untersuchten Reisler und Kollegen 21 Studien. Leider waren keine Daten zur Hepatitisserologie vorhanden.

10,8 % der Patienten (7/65) unter Efavirenz, 8,9 % (53/594) unter Nevirapin und 3,6 % (5/137) unter Delavirdin zeigten Leberschäden.

Palmon und Kollegen fanden in einer retrospektiven Analyse von 272 Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den NNRTI. Etwa 1,1 % der Patienten erlitten Leberschäden des Schweregrades 3/4. Eine bestehende Ko-Infektion machte keinen Unterschied.

Bei Nevirapin gibt es eine Besonderheit: die frühe akute Hypersensitivitäts-Reaktion. Sie tritt üblicherweise in den ersten 4 – 8 Wochen unter Therapie auf und ist eine medikamenteninduzierte idiosynkratische Reaktion. Bei 50 % der Patienten mit dieser Hypersensitivitätsreaktion tritt diese Reaktion zusammen mit Arzneimittlexanthem, Gelenkschmerzen und. Sie tritt bei 8 – 28 % der Patienten auf (bei 12 – 15 % erreicht sie den Schweregrad 3/4). Fulminantes Leberversagen ist selten - tritt aber auf und wurde bislang bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patientinnen mit höheren CD4-Werten beschrieben.

Es gibt darüber hinaus eine späte Toxizität, die häufiger auftritt, wenn der Patient mit HCV oder HBV ko-infiziert ist und/oder bei Therapiebeginn erhöhte ALT-Werte hatte.

Es gibt derzeit keine eindeutigen Daten, ob Nevirapin später stärker lebertoxisch ist, als Efavirenz. Manche Arbeitsgruppen fanden keinen Unterschied, andere fanden, dass Nevirapin später lebertoxischer ist, als Efavirenz.

In einer prospektiven Studie an 568 HIV-Patienten untersuchten Sulkowski und Kollegen die Hepatotoxizität von Nevirapin und Efavirenz. 43 % der untersuchten Patienten waren HCV-ko-infiziert und 7,7 % HBV-ko-infiziert. In dieser Studie traten leichte bis mässig-schwere Leberschäden häufiger auf, als schwere. 15,6 % der Patienten unter Nevirapin litten an schweren Leberschäden, im Vergleich zu 8 % der Efavirenz-Patienten. Allerdings traten bei 50 % der Efavirenz-Patienten diese Schäden innerhalb der ersten sechs Wochen auf im Vergleich zu nur 32 % der Nevirapin-Patienten.

Anders herum: In dieser Studie traten 68 % der Leberschäden unter Nevirapin erst zu einem späteren Zeitpunkt auf.

Vergleicht man die Daten der verschiedenen Studien, scheint es bedeutsam, den Hepati-

tis-Status von HIV-Patienten vor Beginn einer Therapie zu bestimmen.

PI-Toxizität

Im folgenden Dia ist die Häufigkeit des Vorkommens von Leberschäden in den Studien dargestellt, die zur Zulassung der jeweiligen

Substanz den Behörden vorgelegt worden sind.

Die Leberschädigung durch PI ist in erster Linie hepatozellulär

Incidence of Hepatotoxicity in Registration Trials for Selected HIV-1 Protease Inhibitors

Drug	Definition of liver injury	No. Pts Studied	Incidence Cases/100 Exposed
Saquinavir	ALT/AST>5x ULN	442	5.7
Indinavir	ALT/AST>5x ULN	1220	2.6-4.9
	T. Bil, 2.5x ULN		6.1-11.9
Ritonavir	ALT>215, AST>180	1270	5.3-9.5
Lopinovir/ Ritonavir	ALT>215, AST>180	612	2.2-9.5
Nelfinavir	ALT/AST>5x ULN	>297	1-2
Atazanavir	ALT/AST>5x ULN	1056	2-7
	T. Bil.>2.5x ULN		22-47

Sulkowski CID 2004

Die Erhöhungen des unkonjugierten Bilirubins, die bei Indinavir und Atazanavir gesehen werden können, sind keine Lebertoxizität. Diese Erhöhung scheint auf die Beeinträchtigung der Glukuronyl-Transferase zurückzuführen zu sein – zumindest konnte das im Labor gezeigt werden. Ob das bei allen, die diese Substanzen einnehmen in einer dosisabhängigen Art und Weise passiert, oder ob es bei den 10 – 20 % der Menschen auftritt, die Gilberts-Syndrom haben und nur den zugrundeliegenden Gilbert verschlimmert, ist bislang nicht wirklich klar evaluiert

worden. Bei einer isolierten Erhöhung des Bilirubins ohne gleichzeitiger Erhöhung der ALT, AST und Alkalischen Phosphatase, sollte das direkte und indirekte Bilirubin gemessen werden, um herauszufinden, ob es sich um eine isolierte Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins handelt – was keine Hepatotoxizität ist.

Auf dem folgenden Dia kann man sehen, dass alle PI eine unterschiedlich hohe Potenz haben, schwere Leberschäden zu verursachen.

Protease Inhibitors: > 5xULN ALT

Drug	n	case per 100
• IDV -- Indinavir	1200	2.6-4.9
• SQV -- Saquinavir	442	5.7
• NFV -- Nelfinavir	>297	1-2
• RTV -- Ritonavir	1270	5.3-9.5
• LPV/r – Lopinavir/r	612	2.2-9.5
• APV – Amprenavir		4

FDA prescribing information

Geboostetes Tipranavir hat eine höhere lebertoxische Potenz, die stark dosisabhängig ist.

CCR5-Toxizität

Die Entwicklung des CCR5-Inhibitors Aplaviroc ist ausgesetzt worden, nachdem sich in klinische Studien gezeigt hat, dass 1 % (4/308) der Patienten, die Aplaviroc erhalten hatten, eine kombinierte Erhöhung der ALT-Werte auf > 3 x ULN und eine Erhöhung der

Bilirubin-Werte auf > 1,5 x ULN zeigten und damit die Kriterien des Hy'schen Gesetzes erfüllten. Es kam zu keinem Todesfall und keine Fall von akutem Leberversagen in der Studie und alle Patienten haben sich wieder vollständig erholt.

DILI-Management

Zusammengefasst: alle Klassen der anti-retroviralen Medikamente können eine DILI verursachen.

All three classes of antiretroviral agents may cause liver disease

- **Nucleosides**
 - FIAU-death
 - d4T-elevated transaminase, hepatitis
 - All NRTIs-steatosis, hepatitis which is rarely fatal
- **Nonnucleosides**
 - EFV-elevated transaminase, hepatitis
 - NVP-elevated transaminase, hepatitis may be fulminant
- **Protease inhibitors**
 - Indinavir, atazanavir – increased unconjugated bilirubin
 - Ritonavir/saquinavir and lopinavir/ritonavir – increased transaminase, hepatitis

Das folgende Dia zeigt eine Auswahl lebertoxischer Substanzen, die üblicherweise im Rahmen einer HIV-Therapie eingesetzt wer-

den. Nicht alle davon sind antiretrovirale Substanzen.

Common Drugs Associated with Liver Abnormalities Used in Treatment of HIV

Predominantly Hepatocellular		Predominantly Cholestatic
Clarithromycin	Saquinavir	Clarithromycin Dapsone Ketaconazole Rifabutin Rifampin Trimethoprim-sulfamethoxazole
Dapsone	Stavudine	
Delavirdine	(d4T)	
Didanosine(ddi)	TMP-sulfa.	
Dideoxycytidine(ddC)	Voriconazole	
Efavirenz	Zidovudine	
Fluconazole		
Isoniazid		
Itraconazole		
Lopinavir/ritonavir		
Nelfinavir		
Nevirapine		
Pentamidine		
Ritonavir		

From: VA Guidelines on Management of HCV in HIV-infected Adults

Dies ist – wohl gemerkt – nur eine Auswahl. Die bereits angesprochenen chinesischen Kräuter (Kava Kava etwa), MDMA und eine ganze Reihe von weiteren Medikamenten machen es nahezu unmöglich, bei einer Leberschädigung die verursachende Substanz zu identifizieren. Das mag noch gehen, wenn bei einer seit Jahren (was die Leber betrifft) komplikationslos laufende Therapie eine Substanz ausgetauscht oder hinzugefügt wird. Wenn

aber – und das ist ja eher die Realität – mehrere Medikamente gleichzeitig verändert werden, ist es nicht nachvollziehbar, was die Ursache der Leberprobleme ist und welches Medikament daher abgesetzt werden muss.

Bei einer „verdächtigen“ HAART, kann ja nicht ein Medikament nach dem anderen ab- und wieder angesetzt werden. Entweder man setzt sie alle ab oder stellt auf ein komplett neues Regime um.

Causality Challenges in HIV+ Patients

- Multiple drugs, by definition
 - At least 3 antiretroviral drugs
 - Other potentially toxic drugs
 - Herbal products (CAM)
- Co-infection with HCV and HBV (HDV)
- Alcohol/recreation drug abuse common
- Diabetes/dyslipidemia → steatosis/steatohepatitis
- Other infections
 - Bacterial: mycobacterial, bacillary angiomatosis
 - Viral: CMV, EBV
- Tumors: lymphoma, KS
- Re challenge difficult to assess since all HAART typically stopped together

From: Tim Davern

Schlussfolgerungen

Marion Peters schloss ihren Vortrag mit folgenden Empfehlungen:

- Bei allen HIV-Patienten sollte vor Therapiebeginn die Leberfunktion überprüft werden (ALT, AST, GGT, AP, (unkonjugiertes) Bilirubin, Albumin und Prothrombinzeit).
- Jedem abnormalen Werte sollten vor Therapiebeginn nachgegangen werden.
- Abnormale Leberfunktion erhöht das Risiko der Lebertoxizität.
- Ein sorgfältige Auswahl der Medikamente und eine sorgfältige Überwachung der Patienten sind bei der Diagnose und beim Management potentieller Toxizitäten hilfreich.

Impressum

Autor

Bernd Vielhaber
Fon: 05176 – 976 76 76/ Fax: 05176 – 976 76 77
E-Mail: redaktion@hivcommunity.net

Lektorat

Helmut Hartl, München und Arnold Dörr, DAH

Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger
Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin
Fon: 030 – 69 00 87 30 / Fax: 030 – 69 00 87 42
www.aidshilfe.de
E-mail: hivreport@dah.aidshilfe.de

Bestellung

www.hivreport.de

Rückfragen

Bei technischen Problemen, Bestellung oder
Änderung wenden Sie sich bitte an
Uli Sporleder, 030 / 69 00 87 62
E-Mail: uli.sporleder@dah.aidshilfe.de

Diskussionsforum für die Leserinnen und Leser
des HIV.Reports:

<http://www.hivcommunity.net/orion/viewforum.php?f=14>

Das Forum ist durch ein Passwort geschützt. Es
lautet: HIVREPORTDE (bitte in Großbuchstaben
eintippen).

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.

Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse,
BLZ 100 500 00

Wichtige Hinweise!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe
und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende
Patentlage mitgeteilt. Geschützte Waren-namen
(Warenzeichen) sind nicht als solche gekennzeichnet; es
darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei
den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen
handelt. Redaktion und Herausgeber übernehmen
keinerlei Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und
haften nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten
unseren Leserinnen und Lesern, auf die Originaltexte und
die Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen.
Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Substanz
verschrieben werden soll, mit der weder der behandelnde
Arzt/die behandelnde Ärztin noch der Patient/die Patientin
vertraut sind.

Wir danken für die Unterstützung von:

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung,
Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb,
Gilead Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La
Roche