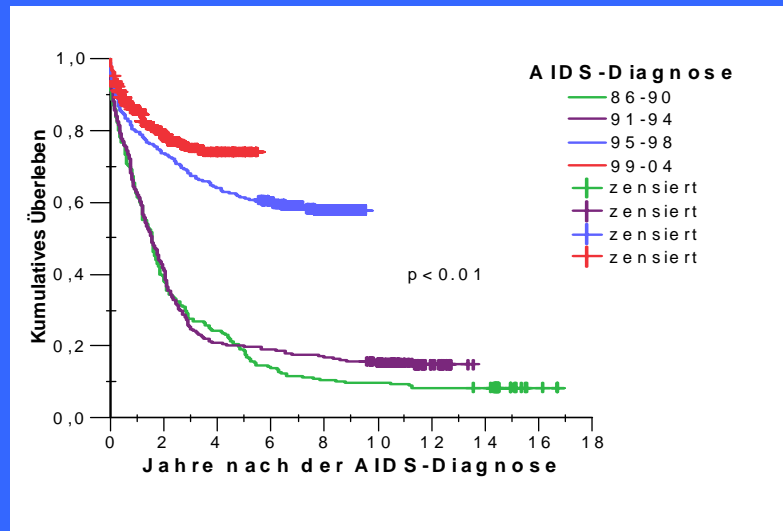


**HIV/HCV KOINFEKTION
EINE SPEZIELLE HERAUSFORDERUNG IN
PSYCHOSOZIALER UND MEDIZINISCHER HINSICHT**



HEPATITIS C / HIV KOINFEKTION

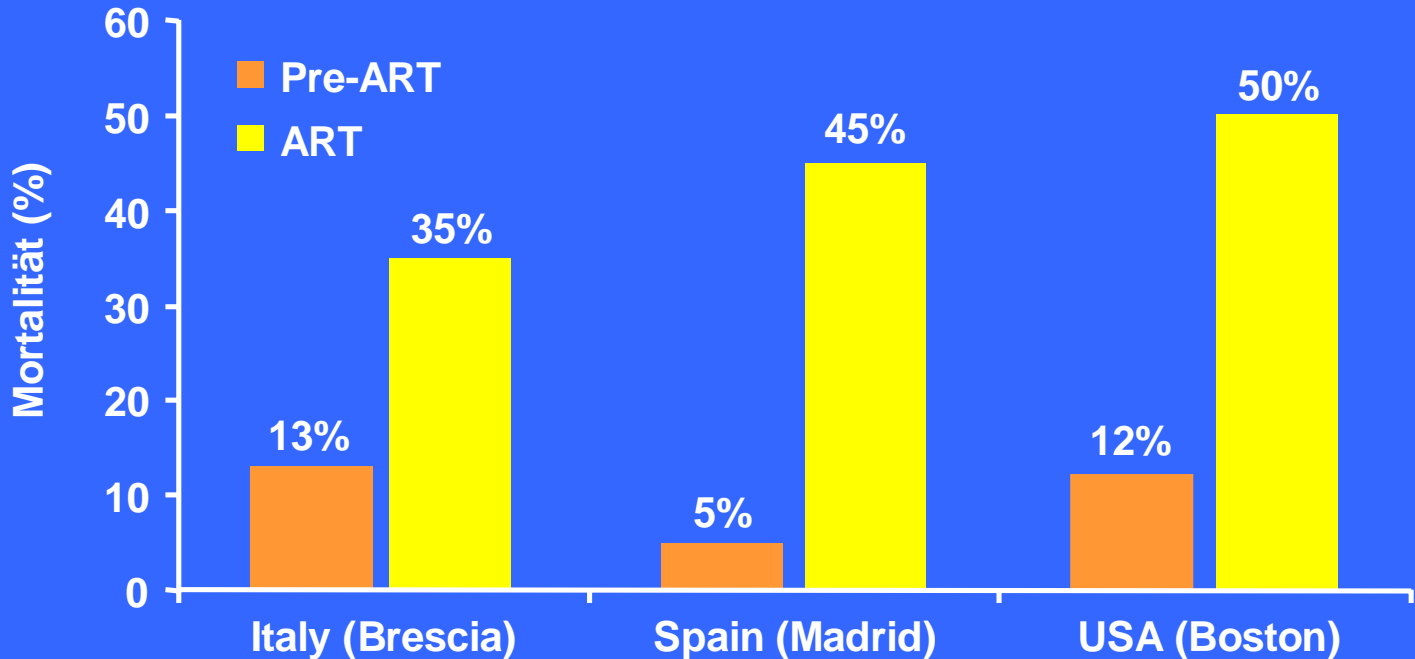
Antiretrovirale Kombinationstherapie (ART):
Verringerung der Morbidität und Mortalität.



Anstieg von HCV – assoziierten Komplikationen und Lebererkrankungen

Bedeutung von Lebererkrankungen als Todesursache im Zeitalter der ART

End-stage liver disease Mortalität (ESLD) als % Mortalität bei HIV + Patienten



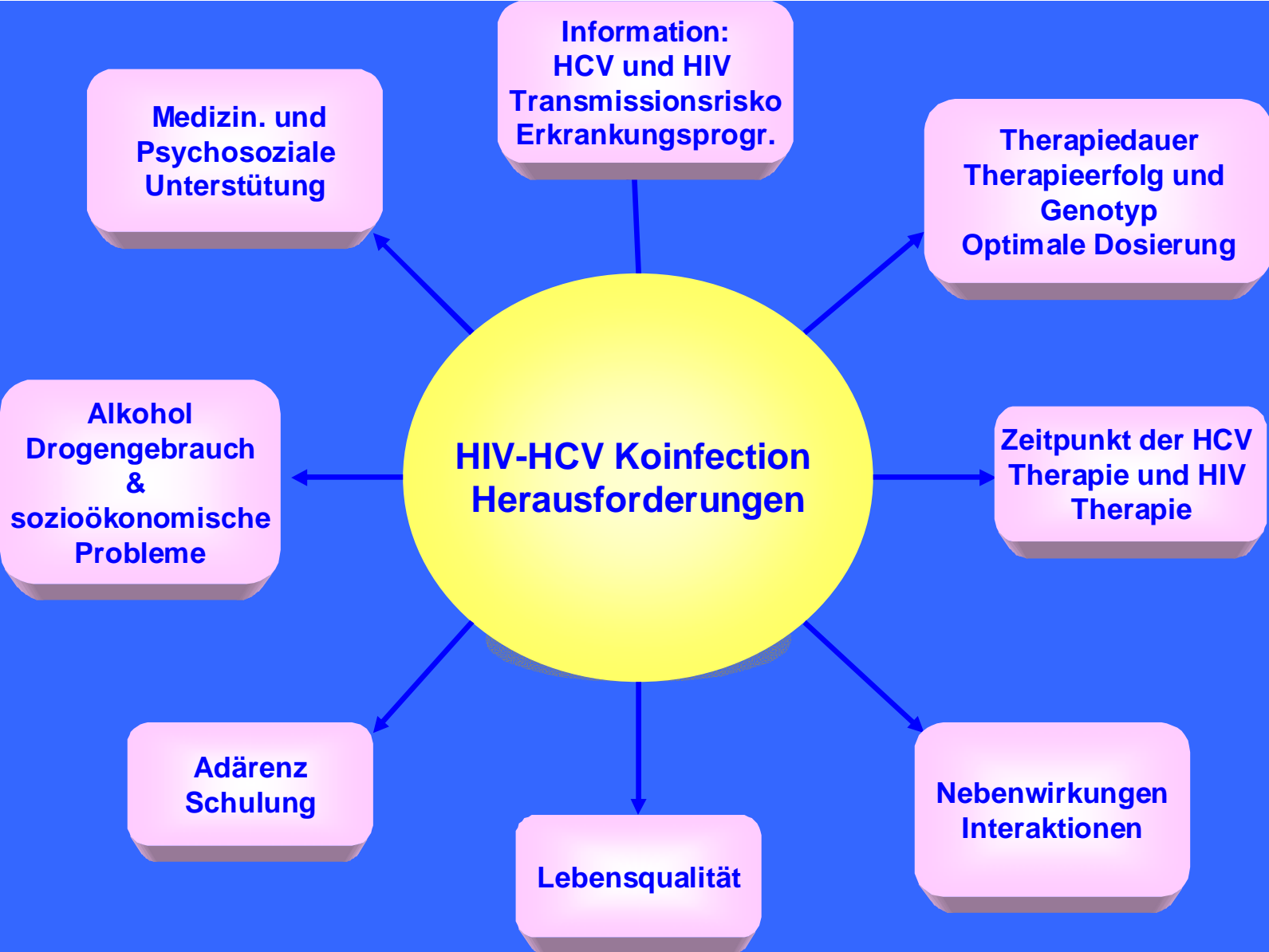
Bica et al. *Clin Infect Dis* 2001; 32:492–497

Puoti et al. *JAIDS* 2000; 24:211–217

Soriano et al. *Eur J Epidemiol* 1999; 15:1–4

Soriano et al. *PRN Notebook* 2002; 7:10–15

Martin-Carbonero et al. *AIDS Res Human Retrovirus* 2001; 17:1467–1471



Interaktionen zwischen HIV und HCV

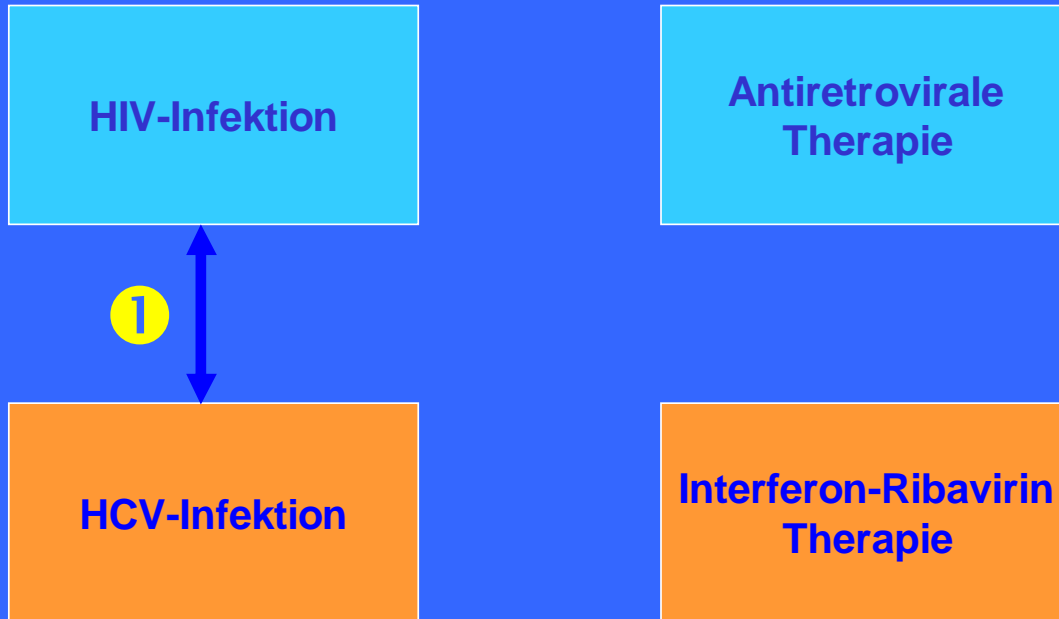
HIV-Infektion

**Antiretrovirale
Therapie**

HCV-Infektion

**Interferon/Ribavirin
Therapie**

Interaktionen zwischen HIV und HCV



Einfluss der Hepatitis C auf die HIV-Infektion

EuroSIDA –Kohorten Analyse:

Erkrankungsprogression bei HCV+ und HCV- Personen:

kein Unterschied nach Initiierung der HAART: Zeit bis zur Negativierung der Virusbelastung und Anstieg der CD4 - ZZ um 50% sind gleich

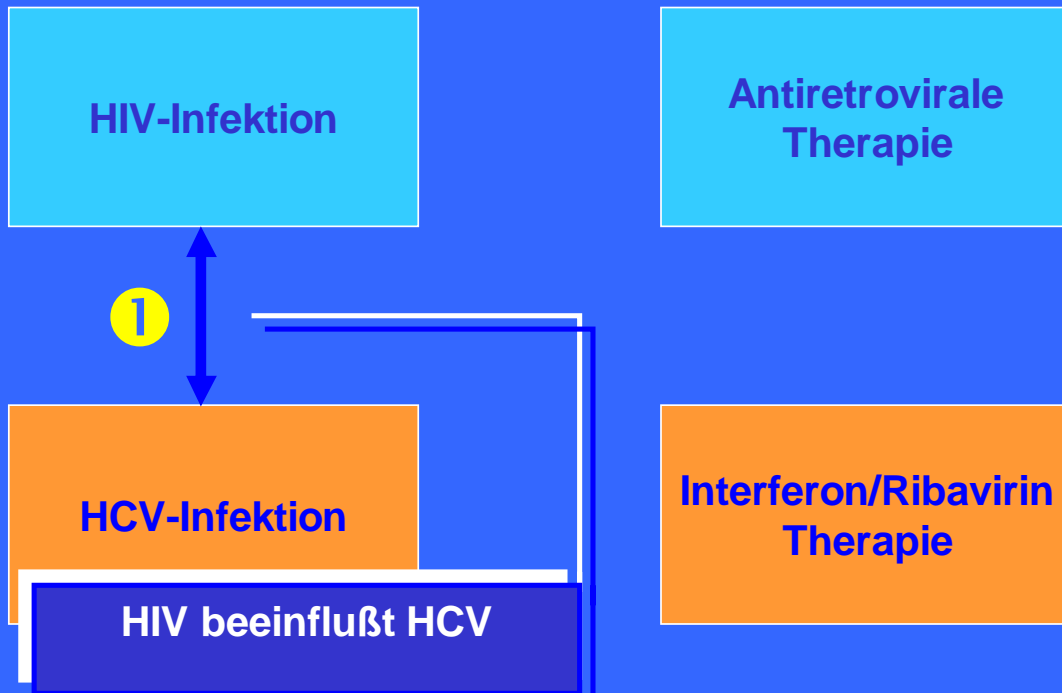
ABER:

Erhöhtes Risiko Leber-assoziiertes Mortalität und Morbidität

Erhöhte generelle Mortalität der co-infizierten Patienten

Erhöhte Rate von hepatotxischen Nebenwirkungen unter HAART

Interaktionen zwischen HIV und HCV



Einfluss der HIV – Infektion auf die Hepatitis C

Eine gleichzeitig bestehende HIV-Infektion bedingt:

- **Anstieg der Infektiosität**
(perinatal: von 5% auf 20%; sexuell von <1% auf 1-2%)
- verringerte Spontanheilungsrate der akuten HCV-Infektion
- eine 2-8 fach **erhöhte HC – Virämie**
- **rascheres Auftreten einer fortgeschrittenen Fibrose und Zirrhose**
- niedrige CD4 Zellzahl – raschere Progression

Leberzellcarcinom und HIV/HCV Koinfektion

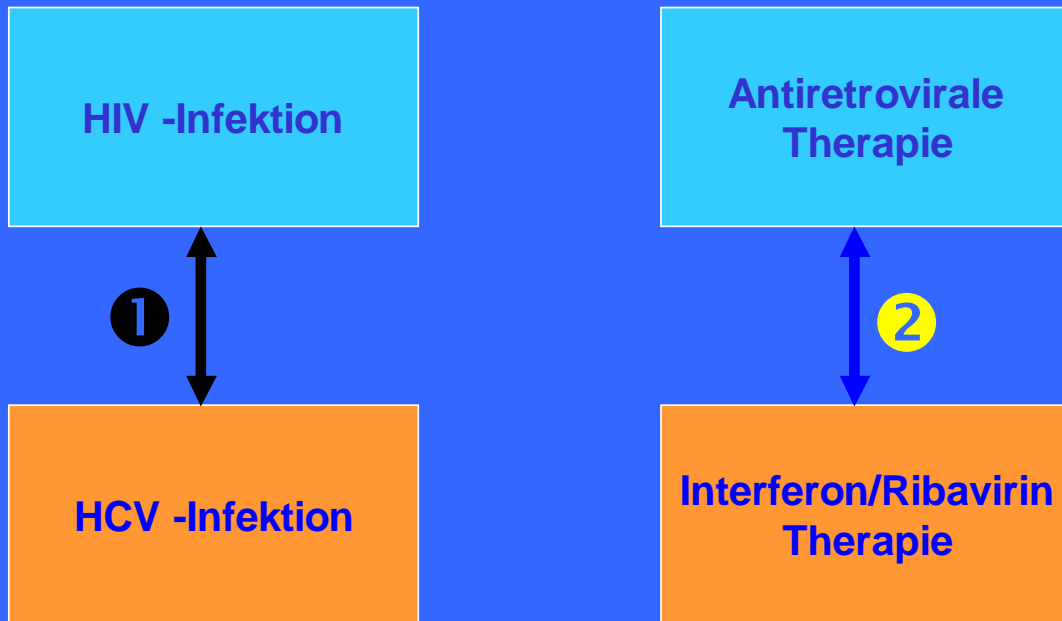
Retrospektive Untersuchung (14 Zentren in USA und Kanada):

- Zeit von Beginn der HCV Infektion zu HCC - **um 7,5 Jahre kürzer**
- Häufiger **extrahepatische Metastasierung** (7,5% vs. 2%)
- koinfizierte Patienten waren jünger, konsumierten weniger Alkohol
- kein Unterschied: Transaminasen und andere Laborparameter
Child-Pugh Score, Tumor staging Scores, Therapiehäufigkeit

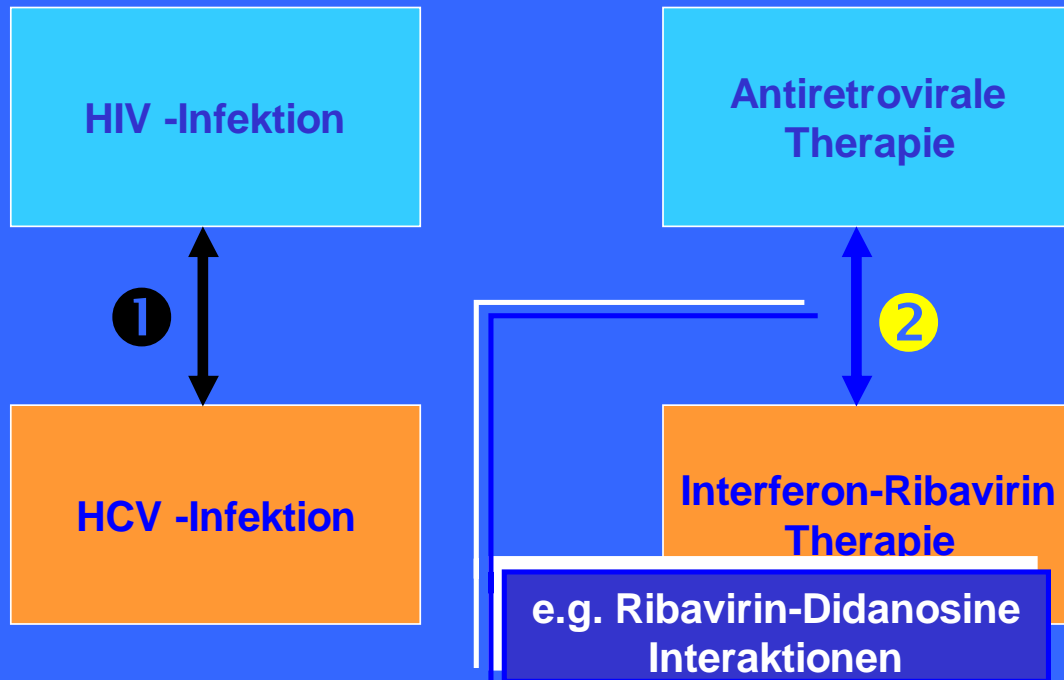
HIV/HCV Koinfizierte erkranken frühzeitiger an einem Leberzellcarcinom als HCV monoinfizierte Patienten, die Überlebenszeit ist gleich.

Oberbauchsonographie und Bestimmung des alpha1-Fetoprotein alle 6 Monate

Interaktionen zwischen HIV und HCV

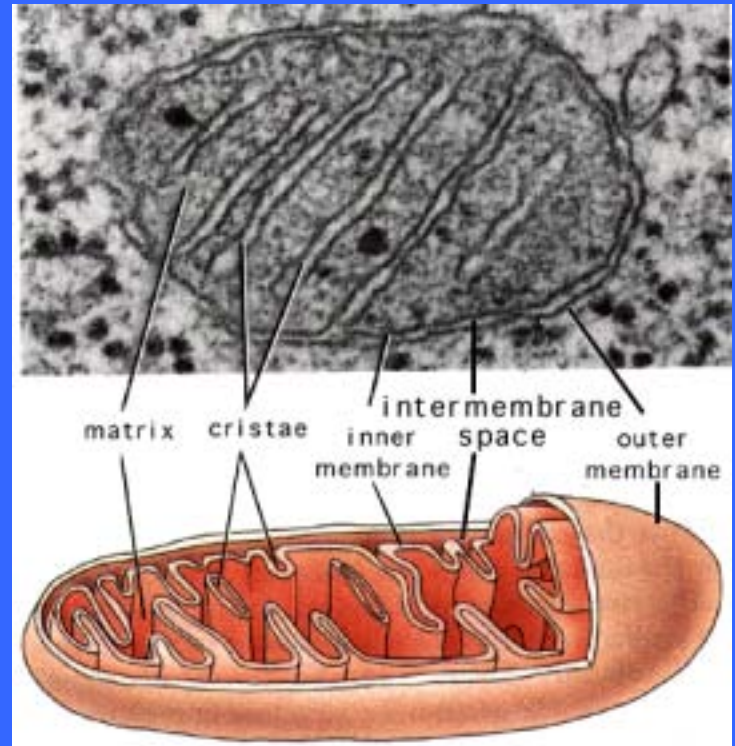


Interaktionen zwischen HIV und HCV



Laktatazidose--- Mitochondriale Dysfunktion

- Aerobe Energieproduktion
- “Kraftwerke der Zelle”



Symptome

- Abdominelle Schmerzen
- Übelkeit, Erbrechen
- Müdigkeit, Leistungsschwäche
- Atemnot
- Gewichtsverlust
- Transaminasenerhöhung

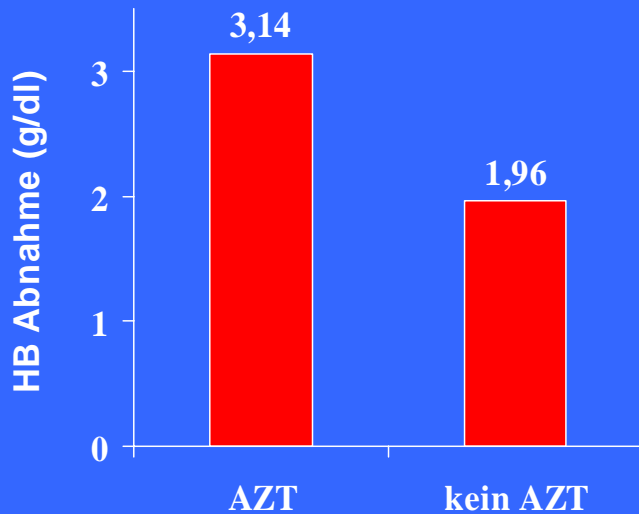
Tod

Risikofaktoren der Laktatazidose

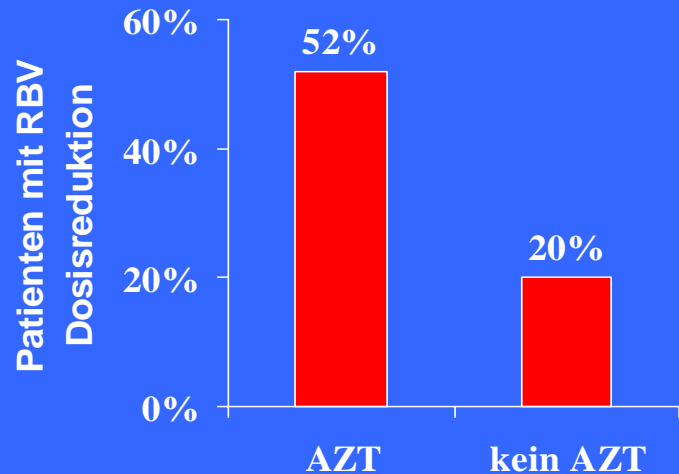
- Therapie mit DDI und D4T
- **Kombination Ribavirin - DDI oder D4T**
- Verminderte Funktionsleistung der Leber
- Geschlecht
- Übergewicht

AZT: Einfluß auf HCV Therapie

HB Abnahme bei Woche 4

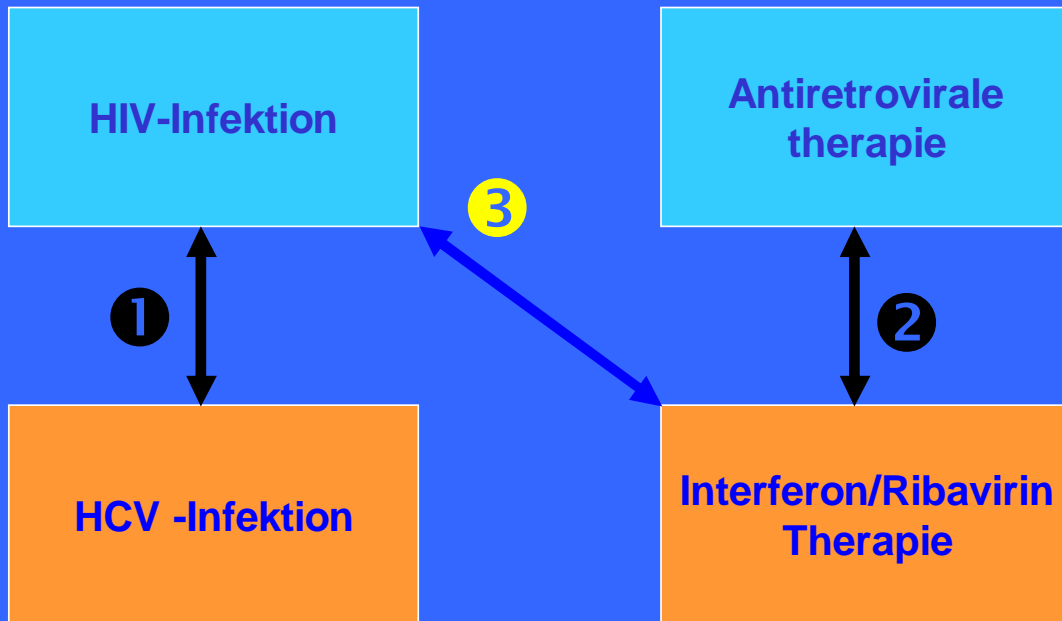


RBV Dosisreduktion zu Woche 4



Alvarez D et al. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Abstract #: P-192). Boston, MA USA, February 22–25, 2005

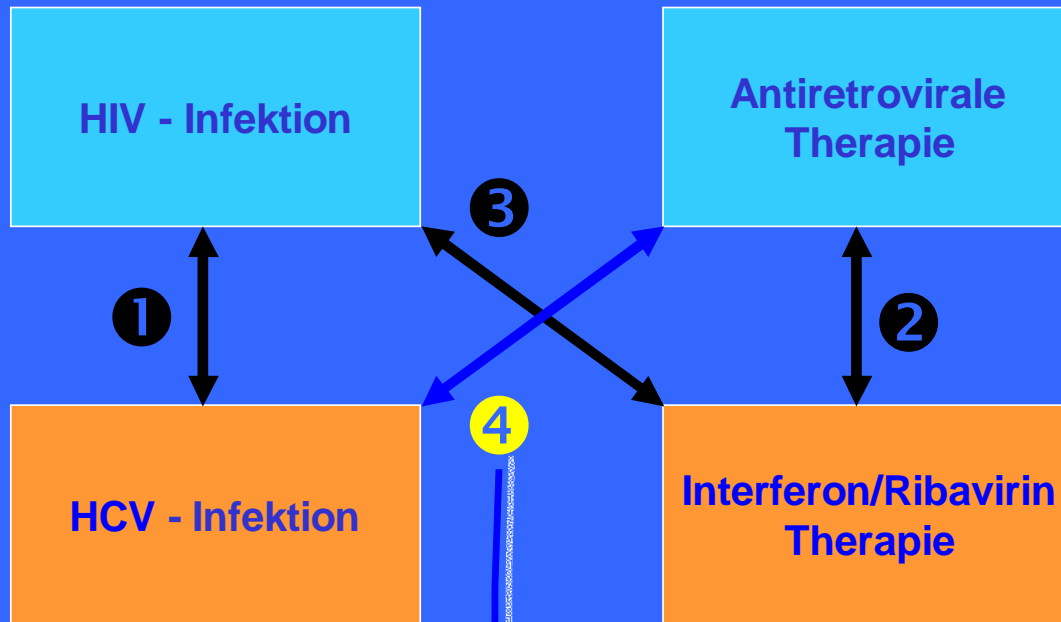
Interaktionen zwischen HIV und HCV



Interaktionen zwischen HIV und HCV

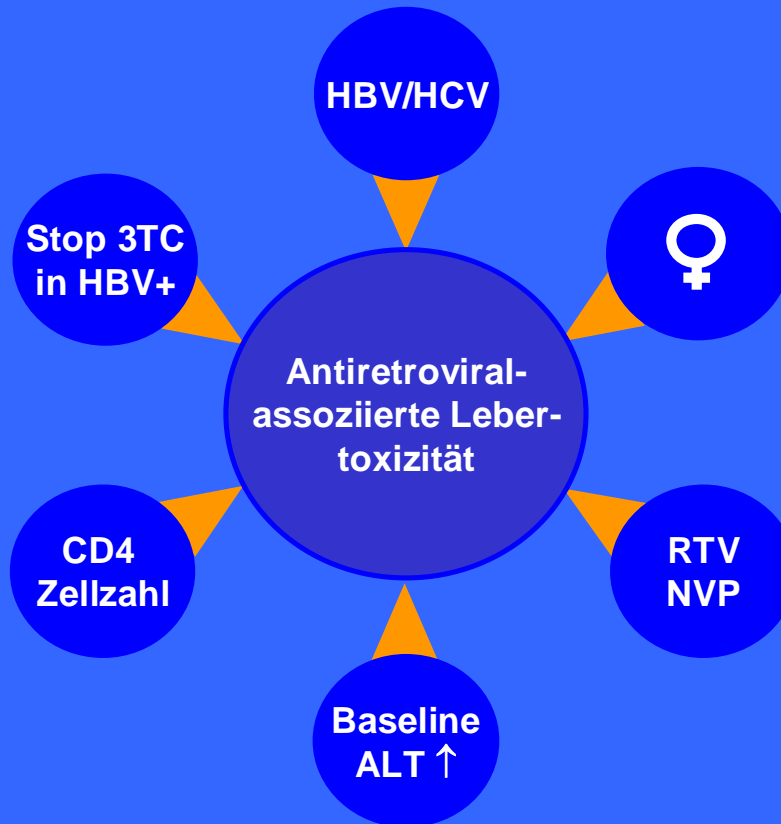
- **CD4 Zellzahl**
- **Knochenmarkssuppression**
 - Anämie
 - Thrombopenie
- **Wasting Syndrom**

Interaktionen zwischen HIV und HCV



Größeres Risiko von antiretroviral-assoziierter Hepatotoxizität

Risikofaktoren für antiretroviral-assoziierte Transaminasenerhöhung



3TC = Lamivudine
RTV = Ritonavir
NVP = Nevirapine

Management der Nebenwirkungen und der, durch Interaktionen, potenzierten Nebenwirkungen

Ribavirin

Hämolytische
Anämie
Teratogenität
Rash und Juckreiz
Appetitlosigkeit
Atemnot, Husten

HIV

Anämie

Anämie

AZT

Anämie

Interferon

KM-Suppression
Fatigue
Fieber, Kopfschmerzen
Depression
Diarrhoen, Übelkeit
Leistungsschwäche

Management der Nebenwirkungen und der, durch Interaktionen, potenzierten Nebenwirkungen

DDI

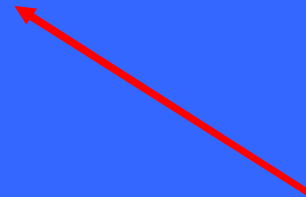
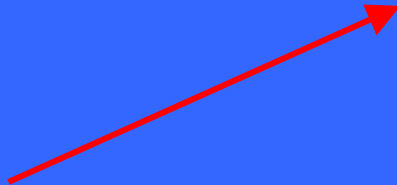
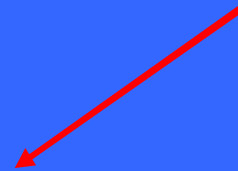
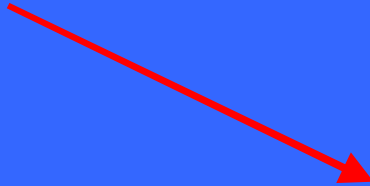
D4T

Mitochondrienschädigung - Laktatazidose

Fatigue, Atemnot, Übelkeit, Erbrechen,
Gewichtsverlust, Transaminasenerhöhung

+ Ribavirin

Leberfunktion



Management der Nebenwirkungen

Fatigue:

Einplanen von Ruhe - und Erholungsphasen, Vermeidung von Stress, insbes. am Tag nach Interferondosis; Ernährungsempfehlungen, Flüssigkeitszufuhr

Depression:

Abklärung vor Therapiebeginn; ggf. Antidepressiva vor Therapiebeginn
Zusammenarbeit mit Psychologen, Psychiatern,

Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen:

Ernährung, medikamentöse Therapie, Zusatznahrung

Knochenmarksdepression:

Wachstumsfaktoren – Erythropoetin, Filgristim

Maßnahmen um Nebenwirkungen zu mindern erhöhen Adhärenz und Therapieerfolg! Erforderlich ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit !

Rationale für die HCV Therapie in koinfizierten Patienten

- Durch die besseren Behandlungsmöglichkeiten der HIV-Infektion steigt die Wahrscheinlichkeit Komplikationen der Hepatitis C zu ´erleben´
- HCV : Hauptursache der Leberschädigung
- HCV : Höheres Risiko der Hepatotoxizität unter ART
- HIV : beschleunigt die Entwicklung: zur Zirrhose
die Dekompensation der Zirrhose
das Auftreten des HCC
- Lebererkrankungen = führende Ursache von Morbidität und Mortalität

Behandlung der chronischen Hepatitis C bei HIV koinfizierten Patienten

Generelle Empfehlungen

- Das Entwickeln einer schweren Immundefizienz sollte vermieden werden (definiert als < 200 CD4 Zellen/mm³)
- Patienten mit hohem Alkoholkonsum benötigen jegliche Unterstützung um ihren Alkoholgebrauch einzuschränken bzw. zu beenden
- Aktive Drogengebraucher sollten spezifische Hilfs- und Beratungsangebote erhalten, einschließlich eines Opiat Substitution Programms
- Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose (F3/F4):
halbjährliche Ultraschalluntersuchung der Leber und Serum AFP Bestimmung aufgrund des HCC Risikos
- Patienten mit Zirrhose: alle 1-2 Jahre ÖGD – Überwachung aufgrund der Gefahr von Ösophagusvarizen

Behandlungsrichtlinien bei HCV/ HIV Koinfektion

Alle HIV/HCV - koinfizierten Patienten sollten hinsichtlich der Möglichkeit einer HCV Therapie evaluiert werden:

- HIV: CD4, HIV RNA, ART, Adhärenz
- HCV: Genotyp, HCV RNA , +/- histolog. Stadium

Leberbiopsie insbes. hilfreich bei Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Therapie (GT 1, hohe HC - Viruslast)

Benefit > Risiko :

Behandlung der Hepatitis C

THERAPIE DER HEPATITIS C

- **Therapie der Wahl:** Peginterferon und Ribavirin

PEG-IFN α 2a (180 μ g/wöchentl.) oder PEG-IFN α 2b (1.5 μ g/Kg/wöchentl.)

+ Ribavirin	800 mg	HCV-2, HCV-3
	1000-1200mg	HCV-1

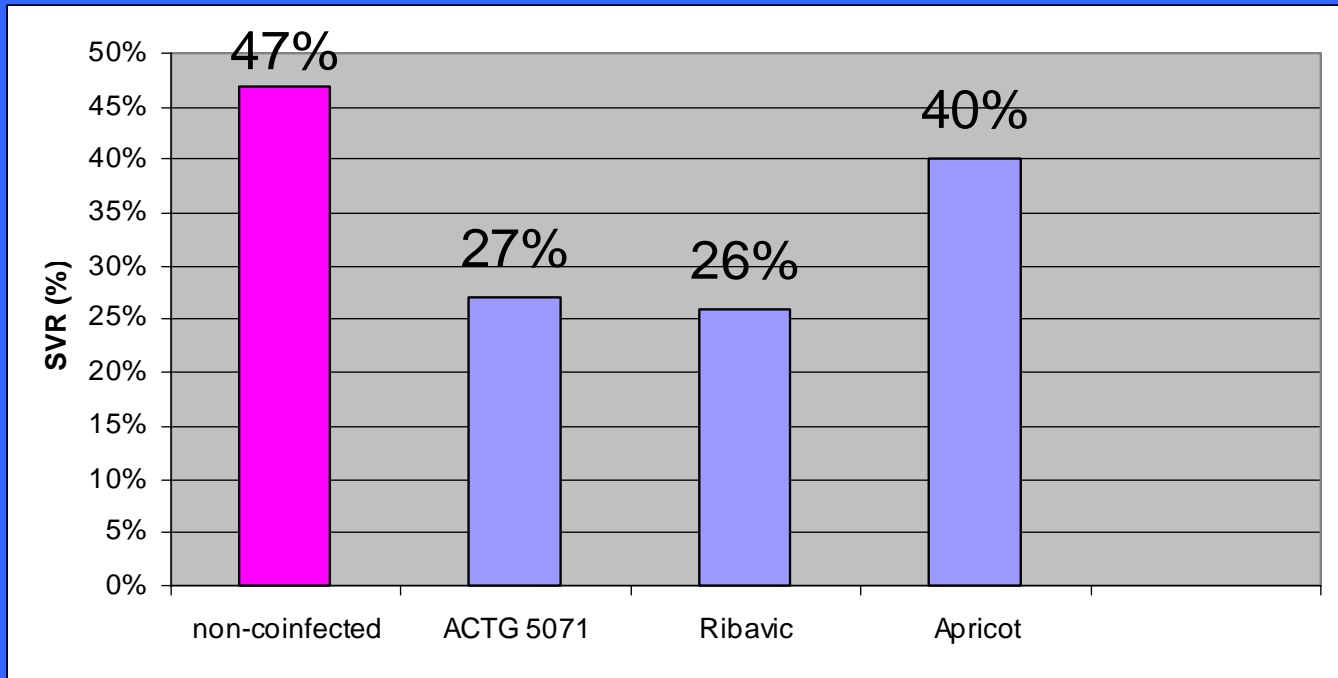
- **Therapieziele:** Dauerhaftes virologisches Ansprechen

- **Therapiedauer:** 48 Wochen

unabhängig von Genotyp für alle Pat. (die in der Wo 12 angesprochen haben)

DDI ist kontraindiziert bei Patienten mit Zirrhose;
der Einsatz von AZT oder D4T bei der HCV Therapie sollte ebenfalls vermieden werden

HCV Therapie in koinfizierten Patienten Peg-Interferon/Ribavirin Behandlungsstudien



non-coinfected: Manns et al. Lancet 2001;358:958-865

ACTG 5071: Chung, CROI Feb 2004

Ribavir: Perrone, CROI Feb 2004

Apricot: Dieterich, CROI Feb 2004

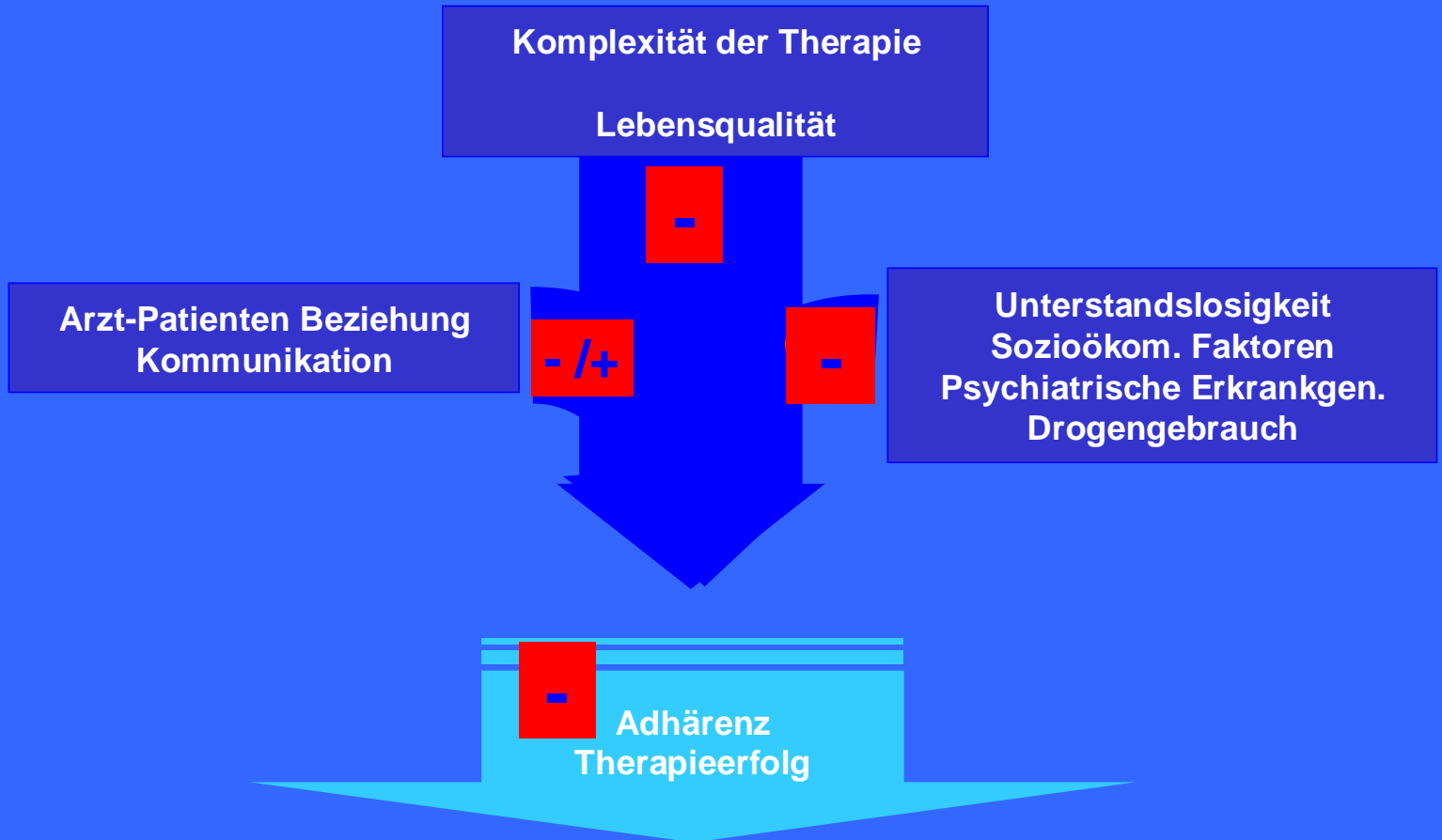
Prädiktoren für virologisches Ansprechen bei der HIV–HCV Koinfektion

- Gibt es eine Beziehung zwischen Baseline Charakteristika und SVR-Raten bei HIV/HCV koinfizierten Patienten?
- In einer Subanalyse der APRICOT-Studie zeigte sich ein signifikanter Einfluß von:
 - Infektion mit HCV non-1 Genotypen (62% vs 29%)
 - HCV RNA < 800,000 IE/ml (78% vs 42%)
 - Nicht Vorhandensein einer Leberzirrhose
- Bei der Koinfektion haben **HCV-** aber nicht HIV-assoziierte Faktoren einen gesicherten Einfluss auf das virologische Therapieansprechen



Größte OR
um eine SVR
zu erreichen

Adhärenz bei HIV-HCV Koinfektion



Arzt/Patienten Beziehung und Kommunikation - FAQs

- ✓ Was passiert, wenn ich keine Therapie mache?
- ✓ Ich muss schon so viele Tabletten nehmen und die Medikamente sind doch alle schädlich für die Leber ?
- ✓ Gibt es pflanzliche Stoffe oder Kräuter, die die Hepatitis heilen ?
Ein Freund von mir hat eine Kräuterkombination genommen. Nun ist er gesund – warum geht das bei mir nicht?
- ✓ Können nicht auch gesunde Ernährung und Sport helfen?
- ✓ Wieviele Patienten haben schon die Therapie gemacht ?
Hat sie geholfen? Welche Probleme gab es?
- ✓ Was passiert, wenn bei mir die Therapie nicht wirkt ? Was kann man dann tun?

Arzt/Patienten Beziehung und Kommunikation

- FAQs

- ✓ Wie wirkt die Therapie? Wie hoch sind die Erfolgschancen?
- ✓ Wie lange muss ich die Medikamente nehmen?
- ✓ Wie und wann soll ich die Medikamente nehmen?
- ✓ Was passiert, wenn ich einmal darauf vergesse?
- ✓ Müssen die Tabletten/Spritzen im Kühlschrank aufbewahrt werden?
- ✓ Welche Nebenwirkungen gibt es?
- ✓ Was mache ich, wenn ich Nebenwirkungen habe?

Arzt/Patienten Beziehung und Kommunikation

- FAQs

- ✓ Wie oft muss ich kommen? Welche Untersuchungen werden gemacht?
- ✓ Muss ich immer so lange warten?
- ✓ Kann ich auch andere Medikamente nehmen?
- ✓ Was darf/soll ich essen? Kann ich Sport machen?
- ✓ Kann ich weiter arbeiten?
- ✓ Soll ich/brauche ich mehr Substitol/Methadon?
- ✓ Wem soll ich es sagen?
- ✓ Wird es mir nachher besser gehen ?

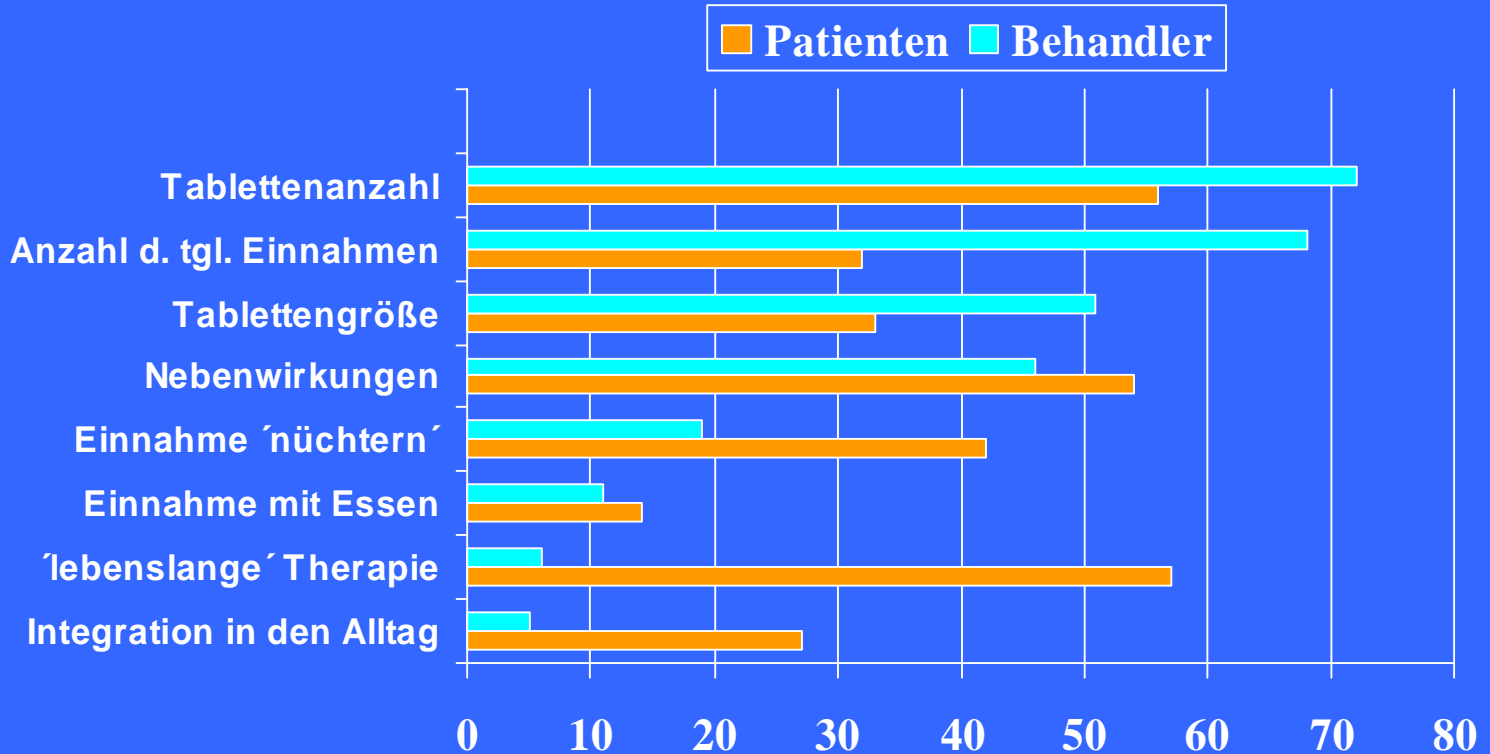
Arzt/Patienten Beziehung und Kommunikation

Kommunikationsstil ?

- Ferrari
 - VW Golf
 - Rolls Royce
 - Fiat Punto
-
- Arzt/Patienten Beziehung
 - Schulungspersonal

Gründe für mangelnde Adhärenz Bewertung durch Behandelte und Behandler

1599 Patienten, 138 AIDS Behandler



AIDES, Fédération Nationale, Nov 1999

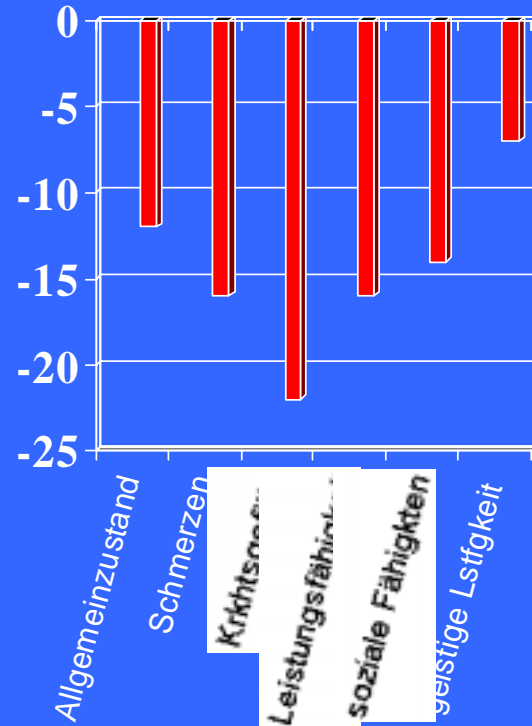
Raffi, F. 2nd International HIV/AIDS Colloquium, Guadalajara, Mexico, May 18-19, 2000.

Lebensqualität und Adhärenz

- Für jene Patienten, die noch nie Medikamente genommen haben und noch nie 'krank' waren, sind eventuell auftretende Nebenwirkungen die ersten Symptome der Erkrankung.
- Auch der gut motivierte Patient, der die Notwendigkeit der Therapie einsieht, versteht und diese auch durchhalten will, hat im Alltag oft große Probleme mit der regelmäßigen Einnahme und mit NW.
- Die Aufrechterhaltung der Lebensqualität ist wichtig.
- Non-Compliance ist größer bei Patienten mit Nebenwirkungen
- Bei Patienten mit einer schwerwiegende Nebenwirkung ist das Risiko der Non-Compliance doppelt so hoch.
- Jede zusätzliche objektivierbare, therapiebedürftige NW (Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen, Rash, Ikterus, Fieber) erhöht das Risiko der Non-Compliance um 25%

Lebensqualität und Hepatitis C

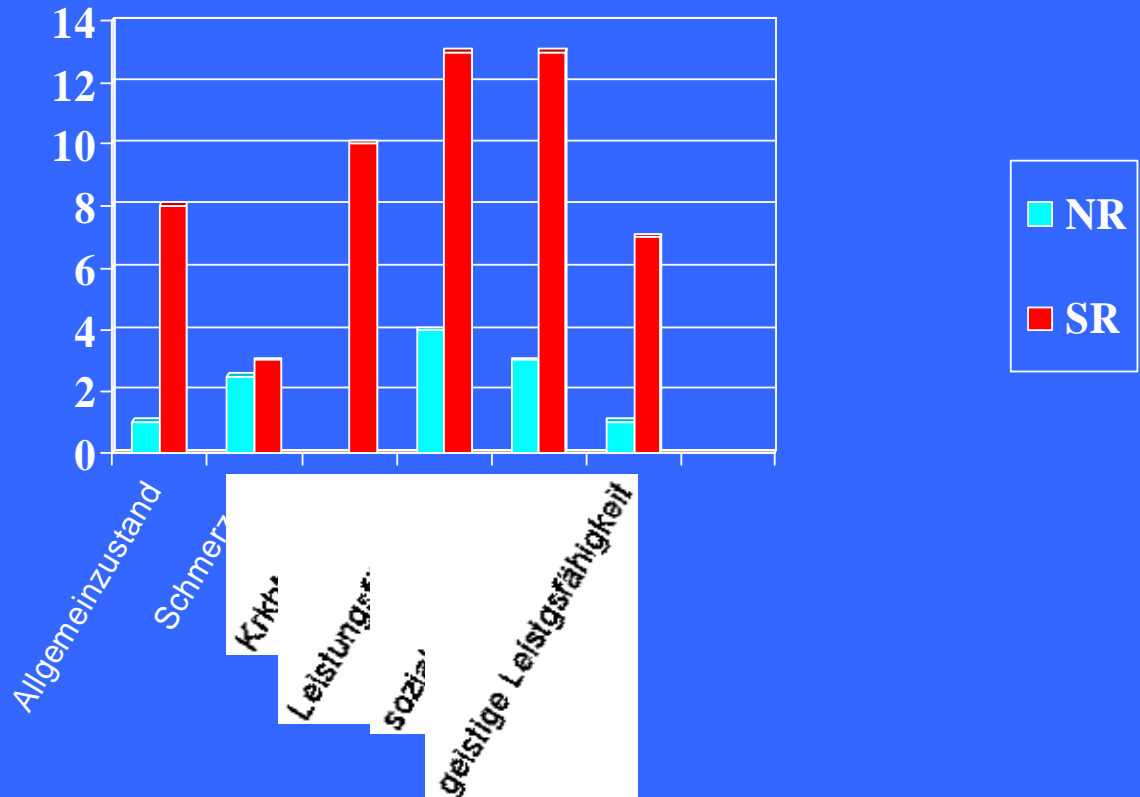
- 642 Patienten mit Hepatitis C
- 750 repres. Erwachsene
- QOL evaluiert mit SF-36
- Lebensqualität war in Patienten mit chron. Hepatitis C signifikant verringert.



- Bonkovsky et al, Hepatology 29:264-270, 1999

Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität bei chron. Hepatitis C

Bonkovsky et al, Hepatology 29:264-270, 1999



Alkohol - und Drogengebrauch

ALKOHOL

begünstigt HCV Replication
Progression der Lebererkrankung rascher
Adhärenz und Therapieerfolg geringer

Psychologische, soziale und medizinische Unterstützung sind nötig, um den Alkoholkonsum zu reduzieren bzw. zu beenden (Alkoholentzug, Therapieplätze)

Aktive Drogengebraucher

Aktiver Drogengebrauch sollte kein absolutes Ausschlusskriterium sein, da der Therapieerfolg einer HCV Therapie nicht vermindert ist, wenn der Patient erfolgreich in der Therapie geführt werden kann. Möglichkeiten zur Substitutionstherapie sollten angeboten werden. Ist der Patient nicht bereit den Drogengebrauch zu beenden, kann/muss eine Entscheidung hinsichtlich HCV Therapie von Fall zu Fall individuell getroffen werden.

Zusätzliche Hilfe (z.B. Nadelaustauschprogramme) verringern das Risiko weiterer Infektionen.

Zusammenfassung

- ✓ Aufbau einer vertrauensvollen Beziehung zwischen Behandler und Behandeltem
- ✓ Verständnis für Probleme und Eingehen auf Fragen und Bedenken der Patienten
- ✓ Das Thema **Lebensqualität** spielt eine zunehmend bedeutende Rolle in der Versorgung der Patienten (**Adhärenz – Therapieerfolg**)

Voraussetzungen: **Verfügbarkeit und Durchführbarkeit** der Therapie

- interdisziplinäres Versorgungsteam
- Kooperation mit Aussenstellen

Besonders wichtig für:

Immigranten, Drogengebraucher, Häftlinge, Patienten mit psychiatr. Erkrankungen,
Patienten mit Alkoholproblem



Behandlung koinfizierter Patienten

High heels and backwards



- Zeitpunkt des Beginns
- Prophylaxe von Nebenwirkungen
- Schulung
- Management der Nebenwirkungen
- Motivation des Patienten
- soziale Unterstützung
- Substitutionstherapien
- Psychologische Unterstützung
- Interdisziplinäres Netzwerk

AM ENDE MEINES VORTRAGES ANGELANGT,
DANKE ICH FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!

