



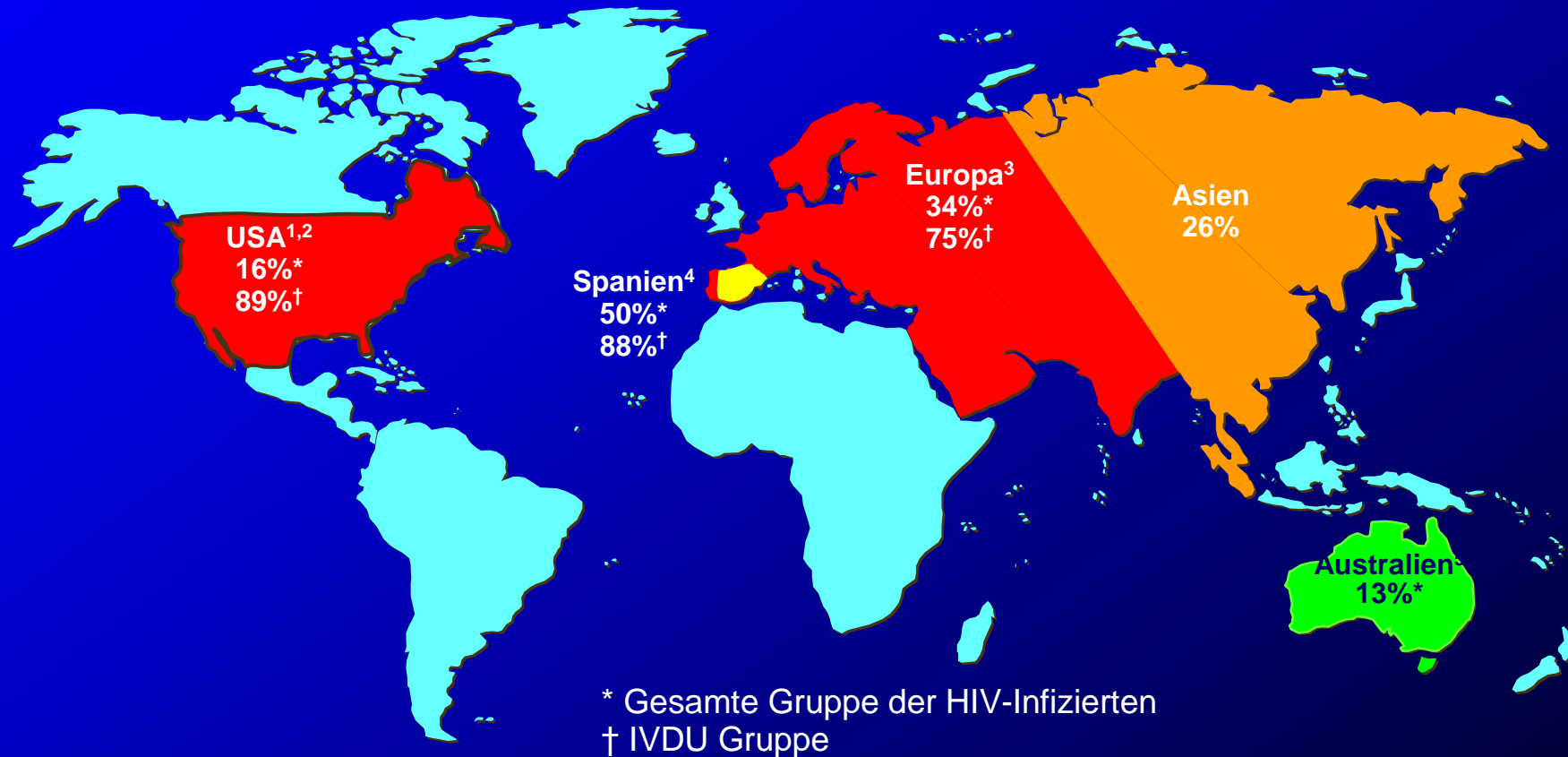
HIV IM  **DIALOG**

HIV-HCV-Koinfektion Therapie und Nebenwirkungsmanagem ent

Uwe Naumann
Praxiszentrum Kaiserdamm Berlin

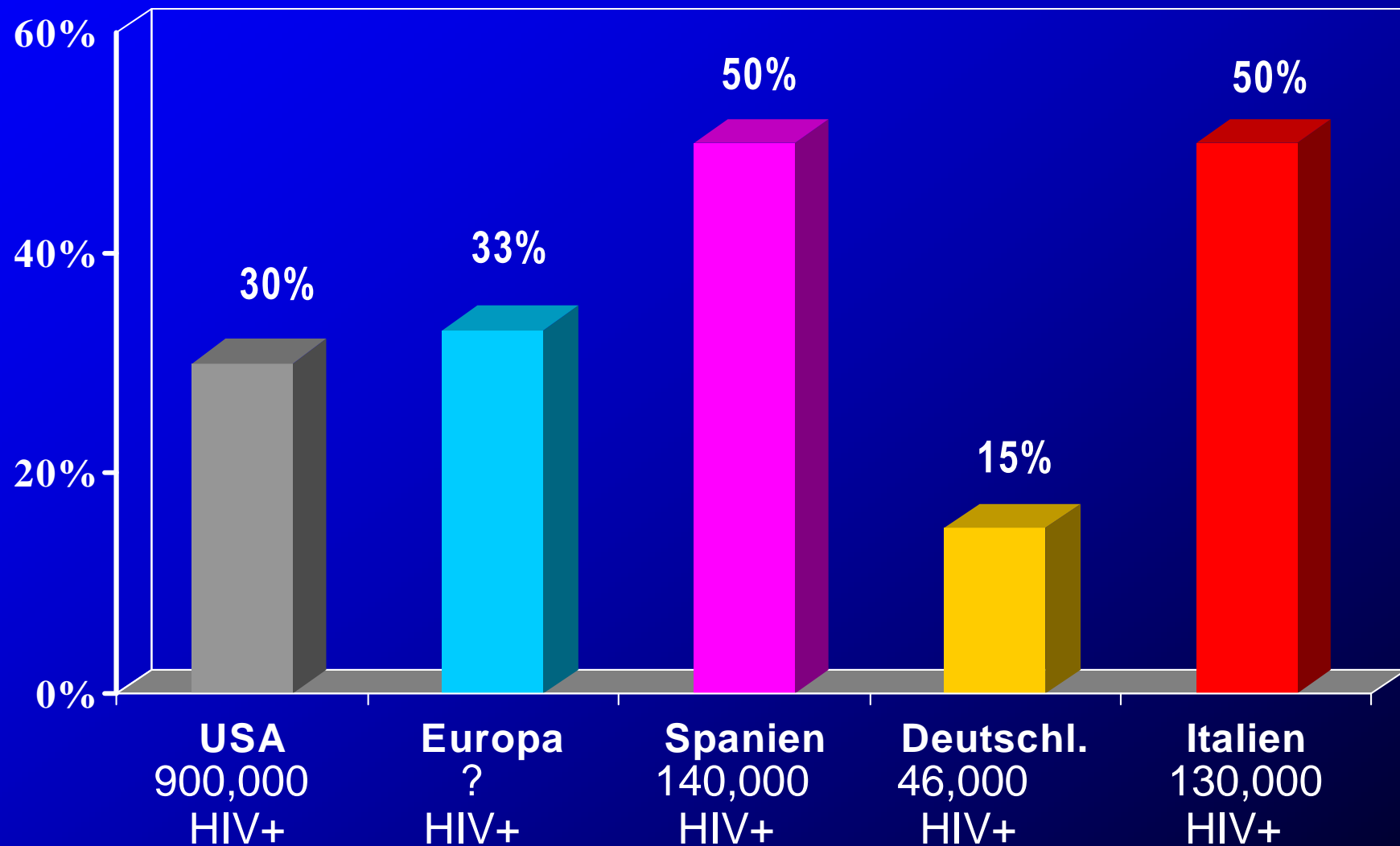
Weltweite Prävalenz der HCV bei HIV Patienten

30% der Patienten mit HIV Infektion sind koinfiziert mit HCV; für HIV-infizierte Patienten, die i.v. Drogen gebrauchen (IVDUs), steigt der Anteil auf 75%



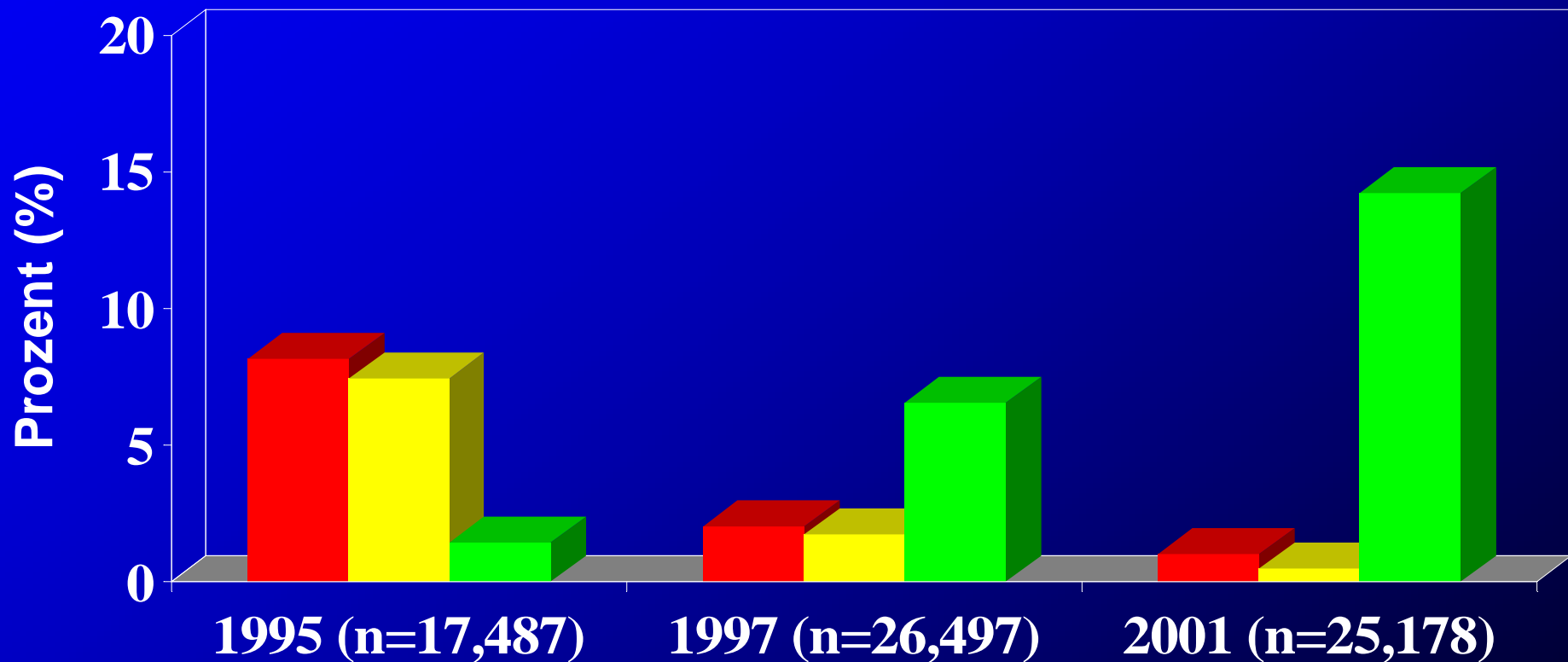
1. Sherman K, et al. Clin Infect Dis 2002; 34: 831 2. Strasfeld L, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 356
3. Rockstroh J, et al. 9th European AIDS Conference 2003; Abstract F12/4
4. Roca B, et al. J Infect 2003; 47: 117 5. Dore G and Sasadeusz J, ed. Australasian Society for HIV Medicine 2003

Häufigkeit einer HIV/HCV-Koinfektion



Mortalität unter HIV-infizierten Patienten in Frankreich (GERMIVIC Studien Gruppe)

- Gesamte Mortalität
- AIDS-assoziierte Mortalität
- Leberekrankungsassoziierte Mortalität



Wen therapieren ?

Prinzipiell alle HCV-/HIV-Doppelinfizierten
wegen der extrem hohem Mortalität durch Leberzirrhose und
Leberzellkarzinom

Ausgenommen nur schwere somatische oder psychiatrische
Komorbidität oder hochgradig gestörte Compliance

Gründe für eine Behandlung

Schnelleres Fortschreiten der HCV Erkrankung bei HIV–HCV koinfizierten Patienten

HCV-Therapie kann die Verträglichkeit der HAART verbessern

HCV-Infektion beschleunigt HIV-Infektion

HCV-assoziierte Lebererkrankungen sind häufigste Todesursache bei koinfizierten Patienten

Wann therapieren ?

Patienten mit einer CD4-Zellzahl $> 350/\mu\text{l}$ und niedriger HI-Virämie (< 50.000 Kopien/ml) mit oder ohne HAART sind gute Kandidaten für eine HCV Therapie.

Patienten mit einer CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ sollten zunächst eine HAART erhalten; eine Hepatitis-C-Therapie sollte dann erneut nach CD4-Anstieg diskutiert werden

Wie therapieren?

pegIFN/RBV unabhängig vom Genotyp über 48 Wochen

RBV	13-15 mg/kg/KG
pegIFN- α -2a	180 μ g / Woche sc
pegIFN- α -2b	1.5 μ g/kg/KG / Woche sc

Mindestens 80% der Gesamtdosis von pegIFN und RBV

Therapieregimes

Akute HCV-Infektion	24 Wochen
Akute HCV-Infektion + HIV	48 Wochen
Chronische HCV-Infektion	12–72 Wochen
Chronische HCV-Infektion + HIV	48 Wochen

Grundsätzlich

Der gleichzeitige Beginn einer antiretroviralen Therapie und einer Interferon-alpha/Ribavirin-Kombinationsbehandlung erscheint nicht ratsam.

Auf Grund der vielen möglichen Nebenwirkungen, die bei beiden Therapien auftreten können, kommt es zu Schwierigkeiten bei der Zuordnung.

Zudem ist der Patient häufig durch die aufwendige Medikation überfordert.

Wechselwirkung ART und Therapie berücksichtigen

Patienten ohne HAART

Wenn möglich, HCV vor HIV behandeln.

Gründe: Hepatotoxizität der HAART, und eine evtl. beeinträchtigte Immunrekonstitution durch die Hepatitis C; eine bessere Compliance; Vermeidung von Medikamenteninteraktionen.

Liegen die CD4-Zellen über 350/ μ l und die Viruslast unter 50.000 Kopien/ml, kann die Therapie ohne Bedenken begonnen werden. Umstritten ist, ob bei hoher Viruslast (> 50.000 Kopien/ml) erst eine HAART eingeleitet werden sollte.

Liegen die CD4-Zellen zwischen 200 und 350/ μ l, kann die Therapie erfolgreich sein, wenn die HIV-RNA unter 5.000 Kopien/ml liegt.

Liegen die CD4-Zellen unter 200/ μ l, besteht eine relative Kontraindikation.

Bei Patienten mit HAART

Liegen die CD4-Zellen über 350/ μ l und ist die Viruslast unter der Nachweisgrenze, kann die Behandlung begonnen werden.

Liegen die CD4-Zellen zwischen 200/ μ l und 350/ μ l und die Viruslast konstant unter der Nachweisgrenze, sollte die Entscheidung abhängig von der Gesamtsituation getroffen werden. Dabei werden u.a. Schweregrad der Hepatitis, HCV-Genotyp und Status der HIV-Infektion berücksichtigt

Liegen die CD4-Zellen unter 200/ μ l, liegt eine relative Kontraindikation vor. Es ist eine Ermessensfrage, ob dennoch eine Interferontherapie gewagt werden soll

Therapieverlauf

Verlangsamte HCV-RNA-Clearance bei
HCV-/HIV-Koinfizierten

12 Wochen nach Therapiebeginn sollten
mindestens 2 log-Stufen HCV-RNA-Abfall erreicht sein

Bei geringerem Abfall Abbruch der Therapie

Bei HCV-Koinfektion geeignete antiretrovirale Substanzen

NRTI

3TC
FTC
ABC ?
TDF

NNRTI

EFV

PI

FPV/r
LPV/r
SQV/r
ATV/r

DRV, Maraviroc, Raltegravir ?

Ungünstig: AZT, DDI, D4T, NVP, TPV

Modifikation der HAART bei pegIFN/RBV

- Kein **DDI**: Interaktion mit RBV bei intrazellulärer Aktivierung
- Kein **D4T**: Laktatazidose mit RBV
- Kein **AZT**: Anämie und Leukopenie

Interaktionen der Substitutionsmittel mit anderen Medikamenten

Beschleunigter Abbau der Substitutionsmittel (Entzugserscheinungen möglich)

Rifampicin

Rifabutin

Phenytoin

Phenobarbital

Carbamazepin

Nelfinavir

Nevirapin

Efavirenz

Darunavir

Tipranavir

Maraviroc Nicht untersucht, keine Wechselwirkung zu erwarten

Raltegravir keine Wechselwirkung zu erwarten

Enfuviritide (T20) Wechselwirkung unwahrscheinlich

Interaktionen der Substitutionsmittel mit anderen Medikamenten

Verzögerter Abbau der Substitutionsmittel
(Überdosierungen möglich)

Cimetidin

Chinidin

β -Blocker

Antidepressiva (SSRI)

Kontrazeptiva (Pille)

Antimykotika

Antiarrhythmika

Atazanavir kann zur Überdosierung von Buprenorphin führen

Ritonavir

Indinavir

Saquinavir

Amprenavir

Lopinavir

Delavirdine

Wechselwirkungen mit NRTI

NRTIs scheinen keine Induktoren oder Inhibitoren des Cytochrom P 450-System zu sein

Jedoch **Abacavir** kann den Methadonspiegel senken
dies ist bei Buprenorphin nicht zu erwarten, auch wenn hierfür keine klinischen Daten vorliegen

Bei den oftmals komplexen Fragen zu Wechselwirkungen
www.ifi-interaktionsshotline.de oder www.drug-interaction.com

Nebenwirkungen der Interferon / Ribavirin- Therapie I

- Allgemein: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber, grippeartige Symptome, Asthenie
- Psychiatrisch: Depression, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen, Angst, Benommenheit, Delir, maniforme Zustände
- Behandlungsbedürftige Leukopenie
- Behandlungsbedürftige Thrombopenie
- HB- Abfall ($< 10\text{g/dl}$)
- Atemwege: Kurzatmigkeit , Husten, Pharyngitis
- Autoimmunerkrankungen (z.B. Thyreoiditis)

Nebenwirkungen der Interferon / Ribavirin- Therapie II

- Lokal: Rötung, Reaktion
- GI-Trakt: Übelkeit, Diarrhoe, Schmerzen
- Stoffwechsel: Gewichtsverlust
- Muskeln/Skelett: Myalgie, Arthralgie, Schmerzen
- Kardiovaskuläre Nebenwirkungen: (Pulsbeschleunigung oder Verlangsamung), Dyspnoe, Odeme, Blutdruckanstieg oder –abfall, Tachykardie oder Tachyarrhythmie)
- Nebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten (u.a. Haarausfall, Pruritus, Ekzem)

Neuropsychiatrische Nebenwirkungen durch Medikamente gegen HCV

- Tagesmüdigkeit und Antriebsstörungen: 70- 80%
- Ein- und Durchschlafstörungen: 45 bis 65%
- Erhöhte Reizbarkeit u. Affektkontrollstörungen: 60 bis 85%
- Störung der Konzentration und/oder des Gedächtnisses: 45 bis 60%
- Depressionen (von leicht bis schwer): 30 - 60%
- Suizidalität: 5 bis 10%
- Delir mit Desorientierung und Wesensänderung

Psychiatrische Syndrome bei chronischer HCV Infektion auch ohne Interferontherapie:

- Chronische Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungseinbußen
- Kognitive Störungen, psychomotorische Verlangsamung
- Leicht- bis mittelgradige Depressionen, lang andauernd

Hypothese einer Stimulation von Zytokinen und Beeinflussung des zentralen Serotoninstoffwechsels durch die HCV-Infektion.

HAART side effects: Psychiatric symptoms

- Depression, nervousness, emot. lability
AZT, D4T, 3TC, ABC, FTC, EFV, DLV, all PI's
- Insomnia
D4T, AZT, 3TC, ABC, FTC, EFV, all PI's
- Suicidal ideations
EFV, NFV
- Euphoria, manic reactions, aggressive reactions
EFV, DLV, RTV
- Anxiety, confusion, dizziness
AZT, 3TC, D4T, ABC, EFV, NVP, DLV, SQV, IDV, NFV, RTV, APV, LPV
- Depersonalisation, hallucinations, paranoid reactions, psychosis
EFV, DLV, RTV
- Abnormal thinking and dreams
D4T, ABC, FTC, EFV, RTV, LPV, TPV,

Wichtigste Faktoren in der Behandlung

intensive Aufklärung vor Behandlungsbeginn mit einer umfassenden Möglichkeit, Fragen zu stellen und eine Therapieentscheidung zu fällen.

prophylaktische antidepressive medikamentöse Einstellung

Arzt/Patientverhältnis (Vertrauensverhältnis, regelmäßige Kontrolltermine, telefonische Absprachemöglichkeit)

akzeptierendes und nicht stigmatisierendes Verhalten gegenüber dem drogenabhängigen Patienten

Arbeit mit dem Rückfall (kein sofortiger Ausschluss aus der Therapie)

Untersuchung während der Therapie

- Schlafstörungen?
- Abgeschlagenheit, Müdigkeit?
- Erhöhte Reizbarkeit und Ängstlichkeit?
- Emotionale Instabilität?
- Verminderung des Antriebs?
- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen?
- Depressive Verstimmung?

Therapie der psychiatrischen Nebenwirkungen I

- Stützende psychotherapeutische Gespräche
- Psychoedukative Gruppen, die den Austausch unter den Patienten fördern
- Selbsthilfegruppen
- Medikamentöse pharmakologische Behandlung

Therapie der psychiatrischen Nebenwirkungen II

- Schlafstörungen :
Zolpidin (Stilnox ®), Zopiclon (Ximovan®);
bei Durchschlagstörungen sedierende
Antidepressiva, z.B. Mirtazapin (Remergil ®),
niederpotente Neuroleptika, z.B. Chlorprothixen (Truxal®),
Melperon (Eunerpan®), Promethazin (Atosil®)
- erhöhte Reizbarkeit:
sedierende Antidepressiva (z.B. Mirtazapin)
SSRI (z.B. Citalopram), niederpotente
Neuroleptika oder Benzodiazepine, wie Diazepam

Therapie der psychiatrischen Nebenwirkungen III

- Psychosenahe Symptome (vermehrte Unruhe, erhöhtes Misstrauen, abnormes Beziehungserleben):
mittelpotente Neuroleptika, hochpotente atypische Neuroleptika (z.B. Amisulprid (Solian®) oder aber Benzodiazepine.
- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen (treten meist nur vorübergehend während der Therapie auf):
Antidepressiva z.B. Citalopram.

Therapie der psychiatrischen Nebenwirkungen IV Depressionen:

Mittel der Wahl SSRI (z.B. Citalopram)

Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt

Die Antidepressiva sollten nach der Therapie bis zu 6 bis 8 Wochen beibehalten werden.

Eine zweiwöchige Vorbehandlung führte signifikant zu einer Verringerung von Depressionen während der Behandlung (prophylaktischer Effekt!)

Management der hämatologischen Nebenwirkungen

- Thrombozyten < 20 000 - pegIFN-Pause
- Hämoglobin < 10 g/dL
 - Reduktion RBV
 - Ery-Konzentrat
 - Erythropoetin
- Neutrophile Granulozyten < 500
 - pegIFN-Reduktion/-Pause
 - 3 x 30 Mio G-CSF/Wo

Zusammenfassung

Koinfizierte Patienten benötigen wegen erhöhter Mortalität noch dringender eine HCV-Therapie

Deshalb müssen die Kontraindikationen risikoadaptiert eingeschränkt werden

HCV-Therapie bei CD4 > 350 cells/ μ l und HIV-PCR < 50 000 cop/ml.

Sonst erst HAART ohne DDI, D4T, AZT

HCV-Infektion bei HIV-Infizierten immer 48 Wochen behandeln.

Wechselwirkungen der HAART, der PegInterferon/RBV – Therapie und ggf. dem Substitutionsmittel berücksichtigen

Interferonassoziierte Nebenwirkungen sind meist behandelbar und stellen keinen Grund zum Therapieabbruch dar.



HIV IM  **DIALOG**