

Abschlussarbeit

ÖÄK Diplomlehrgang Geriatric

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Franz Böhmer
Prim. Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner

Rückfragen:

österreichische akademie der ärzte
Weihburggasse 2/5
A-1010 Wien
Tel.: +43 1 512 63 83-40DW

ÖÄK - Diplomkurs Geriatrie 2008/09

Abschlussarbeit

**Vom Älterwerden einer jungen
Krankheit**

HIV und Alter

***Dr. Gerlinde Balluch
Florianigasse 38/7
1080 Wien***

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung.....	1
2. Ein kurzer Rückblick auf die Geschichte von Aids und HIV.....	1
3. Beschreibung der Problemstellung anhand von medizinischen, epidemiologischen und demografischen Aspekten.....	2
3.1.Mit Therapien leben immer mehr ältere Menschen.....	2
3.2.Ältere Menschen infizieren sich häufiger und leichter.....	3
3.3.HIV beschleunigt Alterungsprozesse und begünstigt Alterserkrankungen..	4
3.4.HIV und Medikamente.....	4
4. HIV und Alter: die klinischen Krankheitsbilder.....	6
4.1.Kardiovaskuläre Probleme.....	6
4.2.Malignome.....	6
4.3.Demenz.....	7
4.3.1.die asymptomatische neurokognitive Beeinträchtigung	
4.3.2.milde neurokognitive Störungen	
4.3.3.die HIV assoziierte Demenz	
4.4.Osteopenie Osteoporose.....	8
4.5.Nierenfunktionsstörungen.....	8
4.6.Immunseneszenz – Altern des Immunsystems.....	9
4.7.Fraily	9
5. Abschließender Ausblick.....	10
mit gesundheitspolitischen Anmerkungen und medizinischer Bedarfserhebung	

Hinweis: Ein gender-sensibler Umgang mit Sprache ist mir wichtig, dennoch bedaure ich die oft schlechte Lesbarkeit gender-neutraler Formulierungen. In diesem Sinne bitte ich um Verständnis, der Einfachheit halber und um der Lesbarkeit willen darauf verzichtet zu haben.

1. Einleitung

Was hat HIV mit Alter zu tun?

Dieser Frage begegnet man in Nicht-Fachkreisen häufig, scheint doch in der kollektiven Wahrnehmung die HIV-Infektion einer jugendlichen Population zugeordnet zu sein. Das Thema „HIV and Ageing“ ist in der Fachwelt allerdings topaktuell. Seit 3-4 Jahren rückt es immer mehr in den Aufmerksamkeitsfokus der HIV-Experten und seit 2007 und den Erkenntnissen zu Immunaktivierungsprozessen gibt es keinen HIV-Kongress ohne Bezugnahme auf den Altersaspekt.

Wenn von älteren HIV-Patienten gesprochen wird, handelt es sich definitionsgemäß - anders als im geriatrischen Kontext - um das Kollektiv 50+. Insbesondere bei den „survivors“ der frühen Aids Epidemie werden ab dieser Altersgrenze Alterungsprozesse erkennbar, die wir üblicherweise erst in betagteren Bevölkerungsgruppen sehen. Einen sehr lesenswerten und eindrucksvollen Bericht über diese Morbiditätslast gibt ein Artikel von Jane Gross in der New York Times vom 6. Januar 2008.¹ Und einen Monat später folgte ein Beitrag von Mary Engel in der Los Angeles Times unter dem Titel: „With HIV, growing older faster“² Hierin werden jene Überlebenden beleuchtet, die mit vielfach unausgereiften Mitteln und unzulänglichen Therapiestrategien betreut wurden. Allerdings wären sie ohne diese medizinischen Interventionen vermutlich nicht mehr am Leben.

Es sollen keinesfalls die Erfolge der antiretroviralen Behandlung geschmälert werden; sie hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten großartig weiterentwickelt, auch wenn dies mit dem Preis unerwünschter Begleitwirkungen geschah.

2. Ein kurzer Rückblick auf die Geschichte von Aids und HIV

Es sind ziemlich genau 28 Jahre her, dass der MMWR³ am 5. Juni 1981 ein noch unerklärliches Immunschwächesyndrom beschrieb, welches bei fünf bislang gesunden homosexuellen Männern im Alter zwischen 28 und 36 Jahren mit einer Pneumocystis carinii Pneumonie in Erscheinung trat.

1983 wurde das auslösende Agens, das HI-Virus entdeckt, 1985 ein Antikörpertest entwickelt.

In den folgenden Jahren erlangte Aids den Status einer neuen Seuche mit spezifischen Zuschreibungen- und sie bedrohte die Patienten mit einem dramatischen und vorzeitigen Tod.

Das erste verfügbare Medikament, der im Jahr 1987 zugelassene nukleosidische Reverse Transkriptasehemmer AZT erbrachte als überdosierte Monotherapie zunächst nur einen fragwürdigen Gewinn.

Erst 1995 wurde die permanente Virusreplikation als treibende Kraft der Immunschwäche verstanden und 1996 durch molekularbiologische Verfahren messbar. Ende 1995/ Anfang 1996 begann ein Zulassungswettbewerb der Vertreter einer neuen Medikamentenklasse, der Proteaseinhibitoren, und Mitte 1996 kulminierte die Euphorie von Wissenschaft und Klinikern in der „Hit hard and early“ Devise von David HO auf der Welt Aids Konferenz in Vancouver. Endlich der

¹ http://www.nytimes.com/2008/01/06/health/06HIV.html?_r=1&1&pagewanted=print

² <http://www.latimes.com/news/local/la-me-aginghiv5feb05,0,488907,print.story>

³ Morbidity and Mortality weekly report der CDC: Pneumocystis pneumonia, Los Angeles, MMWR 1981;30 (21):250-2

Durchbruch in der Behandlung! Endlich Aussicht auf Heilung! Berechnungen zufolge sollte es etwa drei Jahre dauern.

Die ersten HAART Kombinationen waren zwar eine zeitlogistische Herausforderung für die Patienten, aber sie konnten damit überleben. Die Virusbelastung sank auf untere Grenzwerte. Die statistische Mortalitätsrate fiel nach 1996 eindrucksvoll ab. Krisenmanagement und Sterbebegleitung der frühen Jahre wurden wieder durch eine erfolversprechende medizinische Herangehensweise abgelöst.

Aber: trotz virologischer und immunologischer Wirksamkeit der Therapien wurde HIV nicht heilbar. Ende der Neunziger Jahre wurden vielmehr neue Probleme sichtbar und als Lipodystrophie bekannt: Fettverteilungsstörungen mit einer oft erheblichen Zunahme des Bauchumfangs durch die intraabdominelle Lipidakkumulation; Fettzunahme der Brüste und des Nackens (buffalo hump) mit oft gleichzeitigem Verlust von Wangenfett, sowie Abnahme von subcutanem Extremitäten- und Glutealfett. Eingefallene Wangen und Gesäße, dünne und von markanter Venenzeichnung überzogene Extremitäten, ein dicker Stamm und Nackenhöcker ließen junge Körper bizarr und gealtert erscheinen.

Diabetes, Hyperlipidämie und metabolisches Syndrom folgten auf dem Fuße; schwere, meist medikamentenassoziierte Polyneuropathien traten als lebensqualitätmindernde Komorbidität hinzu. Die Belastungen für jene Patienten, die schon seit Jahren gegen HIV gekämpft und aufgrund von Resistenzen therapeutische Optionen eingebüßt hatten, waren schmerzhaft. Mitunter führte eine Pankreatitis, Hepatopathie oder Lactatazidose zu letalen Komplikationen.

Unter dem Eindruck der nicht nur kostenintensiven, sondern auch nebenwirkungsreichen Therapien wurde 2006 die SMART-Studie⁴ konzipiert, eine plazebokontrollierte, doppelverblindete prospektive Studie, in der ein kontinuierlicher Therapiearm mit einem Therapiepausenarm verglichen wurde. Die Hypothese lautete, dass durch Pausen die Lipidstoffwechselstörungen verringert, die Lebensqualität verbessert und Kosten reduziert werden könnten. Obwohl das Studiendesign so ausgelegt war, dass die Immunkompetenz der Patienten nie gefährdet war, überraschte die Interimsanalyse und führte zum Abbruch der Studie. Das unerwartete Resultat: die Rate an Gefäßkomplikationen und Myocardinfarkten lag in der Pausengruppe statistisch signifikant höher.

Dies war ein neuer Meilenstein in der HIV-Forschung. Seither rückt der Fokus der Wissenschaftler zunehmend auf Immunaktivierung und chronische Inflammationsprozesse, die durch das Virus in Gang gehalten werden.

Mit der besseren Verträglichkeit der Therapien und der zunehmenden Patientenfreundlichkeit der Einnahmemodalitäten wird heute die Behandlungsindikation bereits zu einem früheren Zeitpunkt gestellt.

3. Beschreibung der Problemstellung anhand von medizinischen, epidemiologischen und demografischen Aspekten

3.1. Mit Therapien leben heute immer mehr ältere HIV-Infizierte

Die HIV Infektion ist heute eine behandelbare, chronische Krankheit. Es existieren mittlerweile 6 Klassen von HIV-Medikamenten, die im Rahmen der sogenannten

⁴ Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study group, CD4+count guided interruption of antiretroviral treatment. N.Engl J Med.2006 Nov 30;355 (22):2359-61

Hochaktiven antiretroviralen Kombinations)-Therapie (HAART) eingesetzt werden können und in den allermeisten Fällen eine erfolgreiche Virussuppression und weitgehende Immunrekonstitution ermöglichen. HIV-Infizierte, die vormals an Aids-definierenden Krankheiten zugrunde gegangen wären, sind heute dank dieser medikamentösen Behandlung am Leben.

Dies ist einer der Gründe, warum sich die Altersstruktur der Patienten in der westlichen Welt verschiebt.

Die Aids Community Research Initiative of America hat 2008 den Pool der 50+ Generation unter den HIV-Positiven auf > 30% beziffert. Das Robert Koch Institut stellt 2006 fest: Bezogen auf die Altersverteilung der Neudiagnosen erfolgte die größte Zunahme an Meldungen in der Altersgruppe der 40-60-Jährigen.⁵ In der Schweizer Kohorte waren 1994 10% älter als 50, 2003 waren es 20% und 2006 bereits 25%. Auch in der Österreichischen HIV-Kohorte (ÖHIVKOS 2008⁶) wird der 50+ Anteil bereits mit 24,4% ausgewiesen. 7,9% sind älter als 60 Jahre. Dieser Trend wird sich weiter verstärken.

3.2. Ältere Menschen infizieren sich häufiger und leichter

Aber nicht nur infizierte Patienten werden älter, auch ältere Menschen scheinen sich häufiger zu infizieren. Global gesehen waren 2001 18% der HIV-Infizierten über 50 und 2005 waren es bereits 25%, was in nur 4 Jahren einer 33%igen Zunahme entspricht. Auch im Bulletin der WHO 2009, *The unexplored story of HIV and ageing*⁷ wird der Frage der „erstaunlich hohen“ HIV-Prävalenz und Inzidenz in der 50+ Gruppe nachgegangen. Nachdem in den hauptbetroffenen, ressourcenarmen Ländern ein nur sehr begrenzter Zugang zu Therapien besteht und es bei Älteren zur rascheren Krankheitsprogression zu Aids kommt, wäre im 50+ Altersstratum eine niedrigere Prävalenz zu erwarten. Da diese sich aber konsistent zwischen einem Viertel und einem Drittel der Prävalenz der 15-49 Jährigen bewegt, muss es eine erhöhte Ansteckungsinzidenz geben. Ein biologischer Erklärungsansatz wäre, dass die Übertragungsrate pro Sexualakt bei Älteren höher sein dürfte. Ein Faktor könnte auch die zunehmende Verdünnung und Vulnerabilität des Vaginalepithels sein.

Auf der Verhaltensebene hat Charles A. Emler von der University of Washington die Risikobedingungen Älterer beleuchtet. Auch wenn seine sozialwissenschaftlichen Forschungsergebnisse hinsichtlich ethnischer und sozialer Faktoren nicht unmittelbar auf mitteleuropäische Verhältnisse übertragbar sind, enthalten sie auch für uns gültige und interessante Beobachtungen.

Sexualität im Alter wird gesellschaftlich weitgehend ausgeblendet. Entsprechend unangepasst und unbeachtet bleiben die Präventionsbotschaften für diese Gruppe. Ihr unmittelbares Risikobewusstsein ist gering und Kondome werden traditionell kaum angewandt.

Als Risikomuster könnte- gestützt von Kasuistiken- auch folgendes spekuliert werden: nach Scheidung oder Partnerverlust stehen rüstigen Senioren heute vermehrte Möglichkeiten und Freiheiten zur Verfügung (Zeit und Geld, Potenzsteigerung durch Phosphodiesterasehemmer, „Anti-Aging Philosophie“, Entgrenzung in Abenteuer- und Fernreisen), wodurch sexuelle Risiken begünstigt werden.

⁵Epidemiologisches Bulletin, 29.Mai 2007

⁶ HIV Aids in Österreich. 15.Bericht der Österreichischen ÖHIVKOS Kohortenstudie. Mag. M. Jöchel Mag St. Gogl, Univ.Prof.Dr. Zangerle, Innsbruck 24.März 2009

⁷ Bulletin of the WHO2009; 87:162-162.doi:10.2471/BLT.09.064030

Vernachlässigt wird leider auch die medizinisch anamnestische und differenzialdiagnostische Aufmerksamkeit, zumal es Überlappungen zwischen HIV und häufigen Alterssymptomen gibt. Ältere, neu diagnostizierte HIV-Positive sind somit häufiger bereits immundefizient als Jüngere⁸. Das spiegelt sich auch in der Schweizer HIV-Kohorte, wo über 25% der über 50-jährigen HIV-Positiven mit einem späten Krankheitsstadium (CDC C=Aids) zur Diagnose kommen. Ähnliches gilt für die Österreichische Kohorte.

Bekanntermaßen korreliert die natürliche Krankheitsprogression (d.h. ohne HIV-Therapie) mit dem Alter, so dass hier Handlungsbedarf besteht.

3.3. HIV beschleunigt Alterungsprozesse und begünstigt Alterserkrankungen

Der zweifellos spannendste medizinische Aspekt ist die Frage, wie weit die HIV-Infektion per se das Altern und die Altersmorbidity beeinflusst.

Spätestens seit den Ergebnissen der SMART-Studie begann man zu ahnen und seit der Retroviruskonferenz 2007 wurde deutlich, wie die Immunaktivierung einer der Schlüsselfaktoren im Verständnis der HIV-Pathogenese ist. Die damals vorgestellte „leaky gut“ Theorie besagt, dass in der frühen Phase der Primären HIV-Infektion CD4 Lymphozyten des Darmtrakts zugrunde gehen und zu einer mikrobiellen Translokation mit Einschwemmung von Lipopolysacchariden in die Blutbahn führen. Dadurch wird die Immunaktivierung mit entsprechenden proinflammatorischen Zytokinen unterhalten.

HIV triggert Mechanismen, die mit Alterungsprozessen verknüpft sind. Es kommt zu Zellalterung durch Telomerenverkürzung, oxydativem Stress und Apoptose. Zytokinspiegel, insbesondere Interleukin IL 2, IL15 sind erhöht. Dies ist der Hintergrund der chronischen CD4-Depletion und Immunschwächung.⁹

De Facto haben nahezu alle Patienten eine mehr oder weniger lange Phase unbehandelter HIV-medierter Infektionsprozesse hinter sich. Entweder ist die Diagnosestellung spät erfolgt, oder es ist/bzw. war nach den geltenden Guidelines eine antiretrovirale Therapie noch nicht vorgesehen oder Arzt und/oder Patient können sich zu einem Therapiebeginn, der eine hochgradige Compliance erfordert, noch nicht entschließen.

Möglicherweise spielt aber auch eine residuelle Immunaktivierung trotz virussuppressiver Therapie eine Rolle.

3.4. HIV und Medikamente:

Was trägt die antiretrovirale Therapie zur Morbiditätslast bei?

Wir wissen, was HIV angerichtet hat, wir beginnen zu ahnen, was HIV mitbewirken kann, wir wissen aber wenig über die unerwünschten Langzeitwirkungen der aktuellen antiretroviralen Substanzen und noch weniger über deren Langzeiteffekte im älter werdenden Organismus unter den Bedingungen einer Polypharmazie. Hier ist ein großer Forschungsbedarf zu orten.

Viele Medikamententoxizitäten der späten Neunzigerjahre sind bereits Therapiegeschichte, manche zeichnen aber immer noch Gesichter und Körpergestalt unserer Patienten. Die mitochondriale Toxizität war eine der gefürchteten

⁸ Shah S, Mildvan D: PMID: 16643776

⁹ z.B. HIV-net 2008

Komplikationen der antiretroviralen Therapie. Insbesondere die Thymidinanaloga unter den Nukleosidischen Reverse Transkriptasehemmern (NRTI) verursachten Probleme und werden heute in modernen Kombinationsregimen als Erstlinientherapie nicht mehr eingesetzt. Die mitochondriale Dysfunktion bis hin zur Degeneration von Adipozyten der Subcutis (Folge: Lipoatrophie), von Muskelzellen (Folge: Myositis), von Schwannschen Zellen (Folge: periphere Polyneuropathien) von Leberzellen (Folge: Fettleber /Fettleberhepatitis und Fettstoffwechselentgleisungen, Pankreatitiden bis hin zur Lactatacidose) waren Bedrohungen für Lebens*qualität* und Überleben. Potenziert wurde diese Gefahr auch durch die Medikamentenklasse der Proteaseinhibitoren. Sie üben einen mehr oder weniger starken Effekt auf den Lipidstoffwechsel aus und begünstigen die viszerale Fettansammlung mit allen metabolischen Folgewirkungen. Neuere Forschungsarbeiten fanden auch einen Zusammenhang mit einer Störung der Laminbildung und Prelamin-Anhäufung in vitro unter dem Einfluss von Proteaseinhibitoren.¹⁰ (Diese Abläufe sind in einer Extremvariante bei der Progerie Gilford Hutchinson zu beobachten)

Die aktuellen First-Line nukleos(t)idischen Reverse Transkriptasehemmer (NRTIs) enthalten zum einen den Wirkstoff Abacavir, zum anderen das Tenofovir. Für Tenofovir scheint bei bestimmten genetischen Polymorphismen ein erhöhtes Risiko für tubuläre Funktionsstörungen im Sinne eines Fanconi Syndroms zu bestehen. Der postulierte Zusammenhang mit einer verminderten Knochendichte wird weiter untersucht.

Daten aus Kohortenanalysen hatten für Abacavir einen negativen Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität ergeben, waren aber nicht valide genug, um eine Rückstufung oder allgemeine Warnung zu rechtfertigen und weitere Untersuchungen sind im Gange.

Oft genug gerät man in ein therapeutisches Dilemma angesichts bestehender Risikofaktoren und unzureichender Datenlage.

Es gilt, wach und aufmerksam zu bleiben, da Medikamente zum Einsatz kommen, für die Langzeitdaten und Endpunktstudien fehlen.

Therapiebereitschaft und Therapieadherence sind entscheidende Voraussetzungen für eine wirksame Behandlung. Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen können sie hingegen in Frage stellen. Auch daraus ergibt sich eine große Herausforderung im Hinblick auf ein älter werdendes Patientenkollektiv.

Die Therapie-Guidelines werden anhand neuer Erkenntnisse laufend verändert und adaptiert, und vieles ist in Bewegung. Der Forschungsbedarf ist hoch, die Veränderungen eines älter werdenden Immunsystems, die Überlagerung von HIV-induzierten und physiologischen Alterungsprozessen sowie die Langzeiteffekte der noch relativ neuen Therapien auf den – zunehmend älter werdenden - Organismus in entsprechend konzipierten Studien zu erfassen.

¹⁰ Coffinier C. HIV protease inhibitors block the zinc metalloproteinase ZMPSTE24 and lead to accumulation of prelamin A in cells. PNAS 104 (33): 13432-13437. 2007

4. HIV und Alter: die klinischen Krankheitsbilder

Auf der 4. Weltkonferenz der Internationalen Aids Society 2007 hat Brian Gazzard, ein renommierter HIV-Experte im Chelsea and Westminster Hospital in London, die neuen Herausforderungen in diesem Arbeitsfeld beleuchtet. Er sprach von den „Giganten der geriatrischen Medizin“ – der Demenz, den Herzerkrankungen und den Karzinomen, die HIV Patienten häufiger und auch früher treffen werden.

4.1. kardiovaskuläre Probleme

Neben der genetischen Disposition und den klassischen Risikofaktoren wie Rauchen und Diabetes waren die Proteaseinhibitoren als Mitverursacher der koronaren Herzkrankheit bekannt. Sie führen zu Hyperlipidämie, abdomineller Lipoakkumulation und Insulinresistenz, und damit zu einer höheren Rate kardiovaskulärer Ereignisse. Mit der SMART³ Studie wurde jedoch klar, dass HIV selbst das kardiovaskuläre Risiko erhöht, so dass es mittlerweile in die Berechnung der Risikoscores als eigenständiger Faktor eingeht. Es scheint auch bei der Gefäßalterung einen Zusammenhang mit proatherogenen Entzündungsprozessen (mit Markern wie Interleukin-6 und TNF α - Erhöhung, erhöhter D-Dimere, erhöhtem ultrasensitiven CRP) und auch mit einem suboptimalem CD4-Lymphozyten-Zugewinn unter Therapie zu geben.¹¹

Eine rezente Arbeit¹², die auf der Retroviruskonferenz in Montreal (Febr. 2009) präsentiert wurde, untersuchte die Intima Media Dicke von Carotis externa und Carotis Bulbus bei 433 HIV Patienten aus der FRAM¹³ Studie und 5749 gesunden Probanden der CARDIA¹⁴ und MESA¹⁵ Studien. Bei den Infizierten war die Intima Media Dicke (IMT) auch nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und Risikofaktoren hochsignifikant dicker und vergleichbar dem Effekt von Rauchen und Diabetes. Eine weitere Studie verglich die Endothelfunktion von 10 jungen (34 jähr.) therapienaiven HIV Infizierten mit der von 10 gesunden gleichaltrigen und 10 gesunden älteren Probanden (62 Jahre). Die Endothelfunktion der jungen HIV Positiven war auf das Niveau 60 jähriger Probanden eingeschränkt. Interessant ist, dass die Effekte der HIV-Infektion sich nicht hinsichtlich der antiretroviralen Medikamente unterschieden und auch den Proteaseinhibitoren keine Assoziation mit der IMT zugeschrieben werden konnte.

4.2. Malignome

Die D:A:D: Studie¹⁶ zeigte, dass die Rate der Nicht-Aids-definierenden Malignome gegenüber den Aids-definierenden Malignomen¹⁷ in der Gruppe der 65-69 jährigen HIV-Positiven etwa 5 mal höher liegt. Auch ein Zusammenhang mit niedrigerer CD4 Zellzahl und zunehmendem Alter ließ sich belegen.

¹¹ Steven G. Deeks, Andrew N Phillips, BMJ 2009; 338:a3172 doi:10.1136/bmj.a3172

¹² Grunfeld C et al. HIV infection is an independent risk factor for atherosclerosis similar in magnitude to traditional cardiovascular disease risk factors. Abstract 146, 16.Croi 2009

¹³ FRAM Fat redistribution and Metabolism in HIV Infection

¹⁴ CARDIA- Coronary Artery Risk Development in Young Adults

¹⁵ MESA -Multi Ethnic Study of Atherosclerosis

¹⁶ D'Arminio Monforte A. et al. HIV Induced immunodeficiency and Risk of Fatal Aids-defining and Non-Aids-defining Malignancies: Results from the D:A:D Study. 14th Croi, Los Angeles. Abstract 84.2007

¹⁷ Aids-definierende Malignome: Kaposi Sarkom und Non Hodgkin Lymphome

Virale Koinfektionen sind an der Entwicklung bestimmter Malignome ursächlich beteiligt, so Humane Papillomaviren (high risk HPV) für Zervix- und Analcarcinom, das Epstein Barr Virus (EBV) für Morbus Hodgkin, die Hepatitisviren (HBV und HCV) für das hepatocelluläre Carcinom. HIV Infizierte haben einerseits eine möglicherweise höhere Prävalenz für diese onkogenen Viren, andererseits kann der Verlust der Immunologischen Wächterfunktion den onkogenen Viren die Replikation erleichtern.

Prof. Gazzard stellte in seinem Vortrag sechs unterschiedliche Mechanismen vor, die das kanzerogene Wachstum ermöglichen: 1. die Unabhängigkeit von Wachstumssignalen, 2. die Unempfindlichkeit gegenüber ANTIWachstumssignalen, 3. die Umgehung der Apoptose, 4. ein uneingeschränktes Wachstumspotenzial bzw. die fehlende Seneszenz der malignen Zelle, 5. die Begünstigung der Angiogenese durch VEGF-Produktion¹⁸ und 6. invasives Wachstum und Metastasierung via ICAM (Intercellular Adhesion Molecules)

HIV kann jeden dieser Mechanismen beeinflussen, aber es spricht einiges dafür, dass auch eine zumindest moderat beeinträchtigte Immunfunktion mitbeteiligt ist.

4.3. Demenz

Die Erstbeschreibung des sog. Aids Demenz Komplexes erfolgte 1986. Damals gab es eine Erkrankungsinzidenz von 25-30%, die aufgrund der geringen Überlebenszeit von etwa 6 Monaten in etwa der Prävalenz entsprach.

Mit dem Einsatz der HAART fiel erwartungsgemäß die Inzidenz, die laut einer aktuellen Studie etwa bei 1% der HIV-Patienten liegt. Was jedoch zugenommen hat, sind die milderen Formen neurokognitiver Störungen (HIV-associated neurocognitive disorders- HAND)

2007 erfolgte deren Neuklassifikation durch das National Institute of Mental Health¹⁹

4.3.1. Die asymptomatische neurokognitive Beeinträchtigung (asympt. neurocognitive impairment ANI). Sie zeigt in mindestens 2 Items der Testbatterien eine doppelte Standardabweichung.

4.3.2. milde neurokognitive Störungen (mild cognitive impairment MCI), wo alltagsrelevante Probleme erkennbar werden. Dass dies ein nicht zu vernachlässigbares Problem darstellt, zeigte eine Studie, die auf der Retroviruskonferenz 2007 vorgestellt wurde. Demnach liegt die Rate der kognitiven Beeinträchtigung unter HIV-Patienten über 60 Jahren bei 50%.

Schließlich als Spitze des Eisbergs

4.3.3. die HIV-assoziierte Demenz (HAD)²⁰ ist eine subcorticale Störung, die hauptsächlich die weiße Substanz und die Glia betrifft. Patienten zeigen typischerweise eine verlangsamte Reaktionszeit und psychomotorische Einbußen, schlechte kognitive Flexibilität und emotionale Labilität. Oft finden sich auch Fluktuationen in den kognitiven Defiziten, was am ehesten den Schwankungen der ZNS-Viruslast entsprechen dürfte.

¹⁸ VEGF –Vascular Endothelial Growth Factor

¹⁹ NIMH 2007

²⁰ aus: Jeffrey D. Myers, , www.jaapa.com/Growing-old-with-HIV-The-AIDS-epidemic-and-an-aging-population, Jan01 2009

Kortikale Störungen wie der Morbus Alzheimer zeigen gewöhnlich einen generellen intellektuellen Abbau und in späteren Stadien eine cerebrale Atrophie. Mit der Zunahme älterer HIV-Patienten, die ein erhöhtes HAD Risiko aufweisen, wird es zu Überlappungen der Störungsbilder kommen.

Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) scheint einen Schutzeffekt gegenüber der HAD zu haben. Deren Prävalenz lag in der unbehandelten Gruppe bei 27,3% , im Vergleich dazu bei den behandelten Patienten bei 11,9%²¹.

Studien scheinen darauf hinzuweisen, dass die HAART ein zusätzliches Risiko für die Alzheimer Erkrankung darstellen könnte, da im Rahmen der Immunrestitution Autoimmunprozesse ablaufen. Außerdem kann die HAART bekannte Risikofaktoren für Alzheimer, wie Hyperlipidämie, Koronarerkrankungen und Insulinresistenz begünstigen.

Eine wichtige Konsequenz im Management der HIV-Behandlung wird sein, den niedrigsten je gemessenen CD4 Wert (CD4- Nadir) als Marker der Immundefizienz stärker zu berücksichtigen und die antiretrovirale Kombination hinsichtlich ihrer Liquorgängigkeit auszuwählen. Anhand von Untersuchungen wurden entsprechende Scores erstellt.²²

HIV greift in den Neurotransmitterhaushalt des Gehirns ein und begünstigt Depressionen. Darüber hinaus sind HIV-Infizierte Menschen psychosozial vielfach stärker belastet, vulnerabler und damit auch depressionsgefährdeter.

4.4. Osteopenie, Osteoporose

Querschnittsstudien belegen, dass HIV-positive Menschen eine reduzierte Knochendichte aufweisen. Die Inzidenz beläuft sich insgesamt auf 40-80%, mit einer Prävalenz der Osteoporose von 10-15%. HIV-positive Menschen haben somit eine 6,4 % höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Osteopenie und eine 3,7% höhere Wahrscheinlichkeit für die Manifestation einer Osteoporose.²³

Die Risikofaktoren für eine verminderte Knochendichte sind allgemeingültig. Bei HIV-Positiven gibt es darüber hinaus noch offene Fragen im Zusammenhang mit der Infektionsdauer, mit antiretroviralen Substanzen, mit Hypogonadismus, Steroidgebrauch, niedrigem BMI und dem bei HIV Infizierten auffallend erniedrigten Vitamin D-Spiegel.

Auch hier werden die nächsten Jahre hoffentlich neue Erkenntnisse bringen.

4.5. Nierenfunktionsstörungen

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nimmt bekanntermaßen mit dem Alter ab. Nierenfunktionsstörungen sind bei HIV-Patienten ein nicht zu unterschätzendes Problem. Zudem besteht bei Angehörigen afrikanischer Ethnien eine besondere Disposition für die HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)

Diabetes ist bei HIV-Infizierten Männern 4 mal höher als bei HIV-negativen, die Hypertonierate ist 3 mal so hoch wie bei einer altersgleichen negativen Kontrollgruppe. Für junge Männer schwarzer Hautfarbe besteht sogar ein 11-fach erhöhtes Risiko für eine chronische Nierenerkrankung.

²¹ Larussa D, Lorenzini P, Cingolani A, et al. Highly active antiretroviral therapy reduces the age-associated risk of dementia in a cohort of older HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(5): 386-392.

²² *Aids*. 2009 Jul 17; 23 (11) 1359-66 (Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance)

²³ Simon Collins, HIV i-Base, Bone disease and HIV, *HIV Treat Bull*-2009 Jan-Febr; 10(1/2): 11

Auf der 16. Retroviruskonferenz (CROI 2009) wurden die Ergebnisse der SCOPE Kohorte²⁴ vorgestellt.

Trotz supprimierter Viruslast zeigten antiretroviral behandelte Patienten einen jährlichen Abfall der GFR um $-1,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pro Jahr. Jede Erhöhung der Viruslast von 1 log war mit einem Verlust von $-6.9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pro Jahr assoziiert. Andere Prädiktoren für eine signifikante Nierenfunktionseinschränkung waren Alter, weibliches Geschlecht, erhöhte Lipide und Diabetes. Die CD4 Werte selbst zeigten hingegen keinen Einfluß. Aus den Daten konnte geschlossen werden, dass die antiretrovirale Therapie zwar die Nierenfunktionsprobleme hintanhält, aber trotz viraler Suppression lag die Einbuße über der alterssprechenden Norm. Auch hier scheinen die mit der HIV-Replikation verbundenen Inflammationsprozesse ausschlaggebend zu sein.

4.6. Frailty

eine Studie, die im Journal of Gerontology and Biological Science Medical Science 2007²⁵ publiziert wurde, zeigte, dass HIV-positive Männer gebrechlicher als HIV negative Männer waren. Nach 8-12 Jahren der Infektion war die odds ratio frail zu sein, 15 fach gegenüber einem altersgleichen HIV negativen Mann erhöht. Oder anders betrachtet: ein 65 jähriger HIV-negativer Mann hat eine ähnliche Frailty wie ein 55 jähriger HIV-infizierter Mann, der 0-4 Jahre infiziert ist.

4.7. Immunseneszenz- Altern des Immunsystems

Die Alterungseffekte sind prinzipiell die gleichen, nur treten sie bei HIV-Infizierten - selbst nach jahrelanger Virussuppression - bereits früher in Erscheinung. Dazu zählen eine niedrigere CD4:CD8 Ratio, ein niedrigeres Verhältnis von naiven zu memory Zellen, eine stärkere Expansion der CD28 Effektor T-Zellen und ein reduziertes T-Zell Repertoire. Auch die Impfantwort nimmt in Abhängigkeit vom Alter ab.

Victor Valcour vom Memory and Aging Center UCSF stellt in seiner Schlussbemerkung zur CROI 2009²⁶ fest, dass die Erkenntnisse der Konferenz über die Auswirkungen von Inflammation auf Atherosklerose und Neurodegeneration weit über die HIV-Medizin hinaus Bedeutung erlangen können. Die HIV Infektion kann somit als Modell für beschleunigtes Altern dienen.

Hiermit sind noch keineswegs alle Funktionseinschränkungen im älter werdenden Organismus behandelt.

Beispielsweise sind hormonelle und geschlechtsspezifische Veränderungen ebenfalls ein wichtiges Forschungsfeld.

²⁴ CROI 2009. Abstract #38. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful ART, Andy Choi, M. Shlipak, P. Hunt, J. Martin, S. Deeks; Univ of California, San Franc.

²⁵ *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 62:731-737 (2007)
© 2007 [The Gerontological Society of America](#)

²⁶Victor Valcour, Aging with HIV-Lessons from CROI 2009, Conference Report for NATAP

5. HIV und Alter: ein abschließender Ausblick mit gesundheitspolitischen Anmerkungen und medizinischer Bedarfserhebung

Die Bevölkerungspyramide mit dem zu erwartenden Pflegebedarf wird eine große Herausforderung für die kommenden Jahre und Jahrzehnte werden. Aus der Perspektive der HIV-Epidemiologie mit der sich abzeichnenden Morbiditätsentwicklung wird sich dieses Bild noch verschärfen.

Erfreulicherweise hat die generelle Abwehrhaltung des medizinischen Systems gegenüber HIV-Infizierten in den letzten Jahren abgenommen. Der einzelne Patient wird allmählich im medizinischen Alltag und in der Routinediagnostik der Fachbereiche akzeptiert. Dennoch gibt es nach wie vor Einrichtungen, wo HIV-Patienten einen Sonderstatus mit dem Nimbus des Gefährlichen tragen: unnötige Schutzmaßnahmen des Personals schüren Ängste und kränken die Betroffenen, ihre Krankengeschichten werden besonders gekennzeichnet und sie werden oft ausschließlich aufgrund der chronischen Grunderkrankung in Einzelzimmer gelegt.

Auch die Pflegebereitschaft für multimorbide Patienten mit einer HIV-Diagnose ist noch nicht selbstverständlich, wird aber immer häufiger gefragt sein. Stigma, Isolation, fragile Unterstützungsnetzwerke und Depression bedingen, dass HIV-Patienten weniger auf informelle und familiäre Betreuungssysteme zurückgreifen können. Rehabilitations-Einrichtungen, Altenheime und Hospize werden auch mit HIV-Patienten rechnen und sich mit deren Problemstellungen auseinandersetzen müssen.

Es gibt eine gute und schlechte Nachricht: HIV-Patienten werden älter!!

Die gute Botschaft besagt, dass HIV-Patienten nicht mehr an Aids versterben müssen. Die weniger gute bedeutet, dass sie offensichtlich rascher altern und früher an Altersmorbidityen leiden werden.

Daraus müssten gesundheitspolitische Konsequenzen gezogen werden – für die Prävention, für sekundärepräventive Strategien, für Betreuungskonzepte, für interdisziplinären Austausch, für die Förderung kosteneffektiver Lifestyle-Modifikationen und psychosozialer Unterstützungsmaßnahmen.

.....damit das Älterwerden nicht nur zum Risiko, sondern auch zur Chance wird.....